

ЛИТЕРАТУРА

1. Костюченко, Л. Н. Границы возможностей нутриционной поддержки при критических состояниях/ Л. Н. Костюченко // Приложение consilium medicum. Хирургия. – 2014г. – №2. – С. 25-32.
2. Лелевич, В. В. Состояние пула свободных аминокислот крови и печени при хронической алкогольной интоксикации / В. В. Лелевич, О. В. Артемова // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2010. – № 2. – С. 16–19.
3. Наумов, А.В. Гомоцистеин. Медико-биологические проблемы. Минск: Профессиональные издания, 2013. 312 с.
4. Новогродская, Я. И. Показатели фонда свободных аминокислот и их дериватов в плазме крови и печени крыс при введении тиацетамида / Я. И. Новогродская, М. Н. Курбат // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2021. – Т. 19, № 6. – С. 679–685.
5. Семенчук, А. К. Содержание серосодержащих аминокислот и родственных соединений в плазме крови крыс при различных типах алкогольной интоксикации / А.К. Семенчук, В.В. Лелевич // Журн. Гродн. гос. мед. ун-та. – 2021. – Т. 19, № 2. – С. 170–175.
6. Семенчук, А.К. Влияние различных периодов алкоголизации на пул серосодержащих соединений в миокарде крыс / А.К. Семенчук, В.В. Лелевич // Биохимия и молекулярная биология. – 2023.– №1(2). – С. 26-30.

ЗАКОНОМЕРНОСТИ СВЯЗЫВАНИЯ ФНО-АЛЬФА С ОЛИГОПЕПТИДАМИ С РАЗЛИЧНЫМ ЧИСЛОМ АМИНОКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ

Смурага Д. Д., Рябцева Т. В., Таганович А. Д.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Актуальность. Надсемейство фактора некроза опухоли (ФНО) включает 19 лигандов и 29 рецепторов и играет в организме разнообразную роль [1]. ФНО- α человека транслируется как белок массой 26 кДа, в котором отсутствует классический сигнальный пептид. Для биологической активности требуется тримеризация ФНО- α . Передача сигналов происходит за счет распознавания тримеров ФНО- α эндогенными рецепторами ФНО (TNFR) 1 и 2, которые образуют тримеры для образования комплекса с ФНО- α [2].

Большинство членов суперсемейства обладают как полезными, так и потенциально вредными эффектами [1]. ФНО- α относится к провоспалительным цитокинам и участвует в развитии цитокинового шторма. Цитокиновый шторм возникает, когда высвобождается слишком много провоспалительных цитокинов. Высвободившиеся в избыточном количестве цитокины провоцируют интерстициальное воспаление, эндотелиальное повреждение и активацию коагуляции, в патогенезе которой ключевая роль принадлежит тканевому фактору (ТФ). Гипервоспалительные реакции приводят к тканевым повреждениям,

нарушению эндотелиального барьера и неконтролируемой активацией коагуляции. Поскольку эндотелий ответственен за поддержание сосудистого тонуса и гомеостаза, его повреждение на различных уровнях может вызвать системную дисфункцию кровообращения, характеризующуюся сужением сосудов, с последующей ишемией пораженных органов и нарушением микроциркуляции. В результате ишемии происходит повреждение органов и тканей, что приводит к еще большему выбросу цитокинов [3].

Таким образом, существует необходимость в разработке методов для снижения концентрации цитокинов при их чрезмерной продукции. В настоящее время для использования в клинике одобрено пять ингибиторов: инфликсимаб, адалимумаб и голимумаб, цертолизумаб пегол и этанерцепт. Однако антагонисты ФНО- α имеют ряд недостатков, таких как повышение риска микобактериальных и других внутриклеточных микробных инфекций; повышение риска развития злокачественных новообразований; анергия и риск развития хронических воспалительных заболеваний [2].

Цель: проанализировать энергию связывания ФНО- α с олигопептидами, являющимися аналогами цитокиносвязывающего домена рецептора TNFRSF1B *in silico*.

Материалы и методы исследования. Визуализацию молекулярных комплексов, работу с pdb-файлами и оценку свободной энергии связывания олигопептидов с цитокинами проводили с помощью программного обеспечения Chimera 1.14 с утилитой AutoDockVina. Для молекулярного докинга использовали pdb-файл 3ALQ. Результаты исследования обрабатывали непараметрическими методами статистики с использованием пакетов статистического анализа данных Statistica10.0. Для представления результатов рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (25 %; 75 %).

Результаты и обсуждение. На основании анализа трехмерной модели комплекса ФНО- α с рецептором TNFRSF1B выделили участок аминокислотной последовательности, обеспечивающий наиболее тесный контакт между цитокином и рецептором. Выделенная аминокислотная последовательность была разделена на олигопептиды, потенциально способные к взаимодействию с ФНО- α . Для ФНО- α сконструировали и исследовали *in silico* 54 олигопептида (15 ди-, 14 три-, 13 тетра- и 12 пентапептидов).

Для определения оптимальной длины олигопептида использовалось сравнение результатов измерения свободной энергии связывания ФНО- α с ди- и трипептидами, три- и тетрапептидами, тетра- и пентапептидами (метод Манна–Уитни).

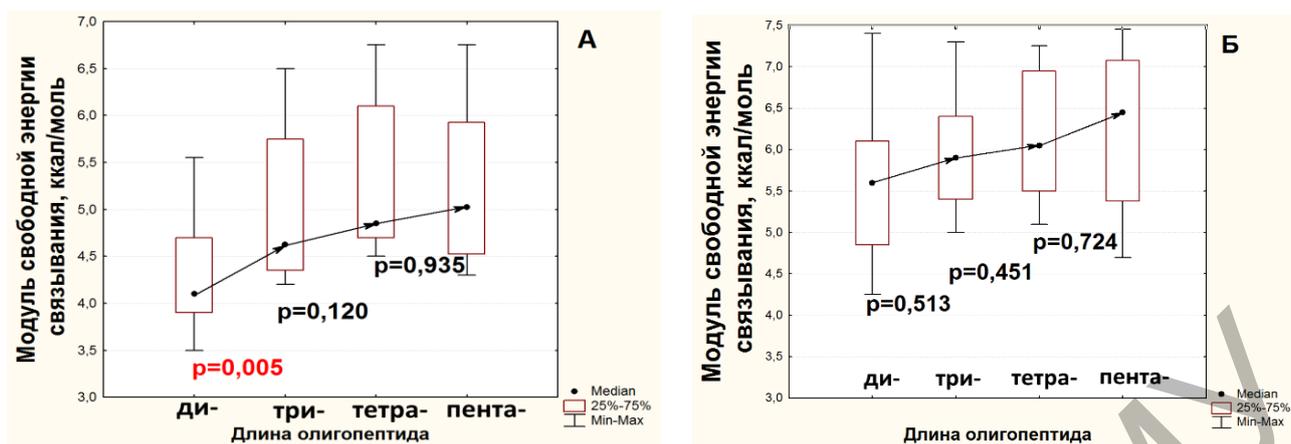


Рисунок 1 – Энергия связывания олигопептидов с мФНО- α (А) и трФНО- α (Б) в зависимости от количества аминокислотных остатков

Максимальный модуль энергии связывания демонстрируют пентапептиды. Для связывания с мФНО- α он составил |5,0 (4,5; 5,9)| ккал/моль, а с трФНО- α – |6,5 (5,4; 7,1)| ккал/моль. Минимальный модуль энергии связывания был у дипептидов. Для связывания с мФНО- α он составил |4,1 (3,9; 4,6)| ккал/моль, а с трФНО- α – |5,6 (5,0; 6,1)| ккал/моль. Медиана свободной энергии связывания трФНО- α с дипептидами составила |5,6 (5,0; 6,1)| ккал/моль, с трипептидами – |5,9 (5,4; 6,3)| ккал/моль, с тетрапептидами – |6,1 (5,5; 7,0) ккал/моль, с пентапептидами - |6,5 (5,4; 7,1)| ккал/моль.

Результаты экспериментов показали, что по мере роста количества аминокислотных остатков в олигопептиде с двух до трех наблюдается увеличение эффективности связывания. Для взаимодействия олигопептидов с трФНО- α , несмотря на тенденцию к увеличению медианного значения энергии связывания в группах ди- и три-, три- и тетра-, тетра- и пентапептидов, статистически значимых различий обнаружено не было (рис. 1).

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что взаимодействие олигопептидов с трФНО- α энергетически выгоднее, чем с мФНО- α , и поэтому является приоритетным. Модуль энергии связывания, рассчитанный для взаимодействий трФНО- α , выше, чем модуль свободной энергии связывания для мФНО- α (табл. 1).

Таблица 1 – Величина энергии связывания олигопептидов в зависимости от формы молекулы ФНО- α (мономер, тример)

Длина олигопептида	Модуль свободной энергии связывания, ккал/моль		Разница энергии связывания, ккал/моль
	мФНО- α	трФНО- α	
Ди- (n=15)	4,1 (3,9; 4,7)	5,6 (4,9; 6,1)*	1,4 (1,0; 1,8)
Три- (n=14)	4,6 (4,4; 5,8)	5,9 (5,4; 6,4)*	1,0 (0,6; 1,3)
Тетра- (n=13)	4,9 (4,7; 6,1)	6,1 (5,5; 7,0)*	0,8 (0,5; 1,2)
Пентапептид (n=12)	5,0 (4,5; 5,9)	6,5 (5,4; 7,1)*	1,0 (0,4; 1,4)

Примечание – * – разница между группами «мФНО- α » и «трФНО- α » статистически значима, $p < 0,05$ (тест Манна–Уитни)

Разница в энергии связывания одинаковых олигопептидов с различными формами ФНО- α обусловлена различной энергией межмолекулярного взаимодействия тримера и мономера с олигопептидом.

Выводы. Оценка эффективности связывания олигопептидов с ФНО- α позволила установить особенности взаимодействия олигопептидов с провоспалительными цитокинами и определить наиболее перспективные олигопептиды для дальнейшего исследования. Полученные результаты показывают, что трипептиды являются оптимальными по длине для связывания с поверхностью молекулы цитокина. Тетрапептид Trp-Asn-Trp-Val, являющийся структурным аналогом цитокинсвязывающей области TNFRSF1B среди всех исследуемых олигопептидов имеет максимальное по модулю значение свободной энергии связывания с ФНО- α $|7,2 (7,1; 7,5)|$ ккал/моль.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kang S., Kishimoto T. TNF α and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s) // *Microscopy Research and Technique*. – 2000. – Vol. 50. – P. 184–195.
2. Aggarwal B. B., Gupta S.C., Kim J.H. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey // *Blood*. – 2012. – Vol. 119, No. 3. – P. 651–665.
3. Tisoncik J.R., Korth M.J., Simmons C.P., Farrar J., Martin T.R., Katze M.G. Into the eye of the cytokine storm // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2012. – Vol. 76, No. 1. – P. 16–32.

АМИНОКИСЛОТНЫЙ СПЕКТР КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ И СТВОЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИЗИДОВУДИНА И S-АДЕНОЗИЛМЕТИОНИНА Филина Н.И.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Нуклеозидный аналог азидотимидин (АЗТ, 3'-азидо-3'-дезокситимидин, зидовудин) – лекарственное средство, которое активно используется в клинике для проведения антиретровирусной терапии. Препарат обладает доказанной нейротоксичностью, которая обусловлена изменением липидного и белкового метаболизма, повреждением митохондрий и окислительным стрессом, что в конечном итоге приводит к повреждению нейронов [1]. Именно поэтому исследование возможных механизмов нивелирования этих эффектов, т.е. поиск корректоров, является актуальным.

В отношении S-аденозилметионина (SAM), широко известного как донора метила, ряд последних исследований направлен на оценку нейропротекторного действия, что связано с ингибированием окислительного стресса и нейровоспаления. Показано, что SAM снижает потерю нейронов, повышает уровень мозгового нейротрофического фактора в гиппокампе,