

Последнее может свидетельствовать об усилении декарбоксилирования глутамата. Параллельно возросшей в 2 раза концентрацией глицина отметим падение уровня возбуждающих аминокислот ( $p < 0,05$ ) и рост тормозных ( $p < 0,05$ ) в указанной выше опытной группе в сравнении с контролем.

В стволе в группе «AZT+MT» при снижении уровня Глу падает концентрация глутамата на 29 % ( $p < 0,05$ ) и увеличивается содержание ГАМК на 26% ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем.

**Выводы.** Применение AZT, AZT и мелатонина, AZT и SAME не приводило к избыточному накоплению глутамата в исследуемых отделах головного мозга крыс, а наоборот показала тенденцию к его снижению. В опытных группах показано изменение функционирования цикла глутамата-глутамата-ГАМК, что, вероятно, связано с изменением уровней ферментов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Eck, H. P. T4+ cell numbers are correlated with plasma glutamate and cystine levels: association of hyperglutamataemia with immunodeficiency in diseases with different aetiologies / H. P. Eck [et al.] // Int. Immunol. – 1992. – Vol. 4, № 1. – P. 7-13.
2. Zhang, Y. S-adenosylmethionine improves cognitive impairment in D-galactose-induced brain aging by inhibiting oxidative stress and neuroinflammation / Yawen Zhang [et al.] // J. Chem. Neuroanat. – 2023. – Vol. 128. – P. 102232.
3. Melhuish Beaupre, L. M. Melatonin's neuroprotective role in mitochondria and its potential as a biomarker in aging, cognition and psychiatric disorders / Lindsay M. Melhuish Beaupre, Gregory M. Brown, Vanessa F. Gonçalves, James L. Kennedy // Transl. psychiatry. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 339.
4. Nicholls, D. Mitochondria and neuronal survival / D Nicholls, S. Budd // Physiol. rev. – 2000. – Vol. 80, № 1. – P. 315-360.60.
5. Shah, A. Neurotoxicity in the post-HAART Era: caution for the antiretroviral therapeutics / Ankit Shah, Mohitkumar R. Gangwani, Nitish S. // Neurotox. Res. – 2016. – Vol. 30, № 4. – P. 677-697.

### СВОБОДНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ ПЛАЗМЫ КРОВИ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ МЕТИОНИНА И ЕГО АНТИМЕТАБОЛИТА ЭТИОНИНА

Шейбак В.М.<sup>1</sup>, Павлюковец А.Ю.<sup>1</sup>, Дорошенко Е.М.<sup>1</sup>, Селезень Ж.Н.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>УЗ “Городская клиническая больница скорой медицинской помощи,  
Гродно”, г. Гродно, Республика Беларусь

**Актуальность.** Метионин - незаменимая аминокислота, необходимая для нормального роста и развития млекопитающих. В организме метионин используется в качестве субстрата для синтеза белка, кроме того, активированная молекула метионина (S-аденозилметионин) необходима для осуществления реакции трансметилирования, а производные метионина,

образующиеся в результате реакции транссульфирования, участвуют в формировании неферментативного фонда антиоксидантов.

Этионин – это природное соединение растительного происхождения, а также синтезируемое некоторыми микроорганизмами, которое является S-этиловым аналогом метионина и его антиметаболитом. Этионин – высокотоксичный карциноген, оказывающий негативные эффекты на печень, почки, поджелудочную железу и другие органы, а также подавляющий рост некоторых микроорганизмов [1]. Включаясь в белковую молекулу, этионин снижает специфическую активность белка либо инактивирует его [2]. Он также препятствует встраиванию некоторых аминокислот в белковую молекулу и влияет на энергетический обмен клеток [3]. На органном уровне (опыты *in vivo*) поступление этионина в организм вызывает жировое перерождение печени, острый панкреатит, развитие карциномы печени [4].

Несмотря на то, что эффекты этионина на организм широко изучены в доступной литературе отсутствуют подробные данные о эффектах метионина на биохимические показатели плазмы крови при поступлении в организм его антиметаболита этионина.

**Целью** исследования явился анализ биохимических показателей, а также спектра свободных аминокислот в плазме крови крыс после курсового внутрижелудочного введения этионина и метионина.

**Материалы и методы исследования.** Эксперимент проведен на беспородных крысах-самках массой 120-140г. Животные были разделены на 3 группы: 1- контроль внутрижелудочно в течение 10 дней вводили эквивалентное количество физиологического раствора; 2- этионин внутрижелудочно в общей дозе 375 мг/кг течение 10 дней; 3- этионин в общей дозе 375 мг/кг и метионин внутрижелудочно в общей дозе 343 мг/кг течение 10 дней. Декапитацию животных осуществляли через 24 ч после последнего введения препаратов. Все опыты проведены с учетом «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». В образцах плазмы крови определяли свободные аминокислоты и их азотсодержащие производные методом обращеннофазной ВЭЖХ с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой, с изократическим элюированием и детектированием по флуоресценции (231/445 нм). Все определения проводили на хроматографической системе Agilent 1100, прием и обработку данных – с помощью программы Agilent ChemStation A10.01. Математическая обработка полученных значений, данных проведена с помощью программы Statistica 10.0.

**Результаты и обсуждение.** В результате исследования показано, что внутрижелудочное курсовое введение этионина (в общей дозе 375 мг/кг) в повышало плазме крови уровень общего билирубина с  $3 \pm 0,05$  мкмоль/л до  $9,7 \pm 1,25$  мкмоль/л и снижало – холестерина с  $1,8 \pm 0,09$  ммоль/л до  $1,1 \pm 0,09$  ммоль/л. Известно, что введение этионина приводит к развитию ожирения печени, что возможно является результатом ингибирования синтеза белков, участвующих в транспорте липидов из печени в кровь, которое может приводить к снижению концентрации холестерина в плазме крови [1]. При совместном введении этионина (в общей дозе 375 мг/кг) и метионина

(в общей дозе 343 мг/кг) в плазме крови повышался уровень общего билирубина с  $3 \pm 0,05$  мкмоль/л до  $8,6 \pm 1,56$  мкмоль/л и глюкозы с  $4,9 \pm 1,4$  мкмоль/л до  $8,5 \pm 0,3$  мкмоль/л, при одновременном снижении активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) с  $25 \pm 2,6$  Ед/л до  $16,2 \pm 1,17$  Ед/л. Снижение уровня АЛТ в плазме крови, вероятно является следствием снижения количества гепатоцитов, аналогично ситуации развивающейся при тяжёлых поражениях печени – например, на терминальной стадии цирроза.

Внутрижелудочное курсовое введение этионина (в общей дозе 375 мг/кг) так и совместное введение его с метионином приводит к повышению общего количества протеиногенных аминокислот (с  $3891 \pm 581$  мкмоль/л в контроле до  $6251 \pm 585$  мкмоль/л и  $6079 \pm 529$  мкмоль/л соответственно) как незаменимых (с  $1242 \pm 234$  мкмоль/л в контроле до  $2298 \pm 271$  мкмоль/л и  $2129 \pm 195$  мкмоль/л соответственно), так и заменимых (с  $2649 \pm 349$  мкмоль/л в контроле до  $3953 \pm 327$  мкмоль/л и  $3884 \pm 259$  мкмоль/л соответственно), увеличивало соотношение заменимые/незаменимые аминокислоты (с  $8,3 \pm 0,19$  в контроле до  $9,7 \pm 0,31$  и  $10 \pm 0,4$  соответственно). Среди индивидуальных показателей свободных аминокислот увеличивались уровни заменимых аминокислот глутамата (в 1,5 раза), аспарагина (в 1,5 раза), серина (в 2,3 и 2 раза соответственно), глутамина (в 1,5 и 1,6 раза соответственно) и глицина (в 1,5 и 1,6 раза соответственно); незаменимых аминокислот треонина (в 1,9 и 1,7 раза соответственно) и лизина (в 2,7 и 2,5 раза соответственно); азотсодержащих метаболитов аминокислот  $\alpha$ -аминоадипиновой кислоты (в 2,3 и 1,9 раза соответственно), 3-метилгистидина (в 1,6 и 1,4 раза соответственно), фосфоэтанолamina (в 5 и 4,5 раза соответственно), 1-метилгистидина (в 2,9 и 3,2 раза соответственно), цитруллина (в 1,4 раза),  $\alpha$ -аминомасляной кислоты (в 8 раз), цистатионина (в 2,9 и 2,4 раза соответственно), гидроксизина (в 2,1 и 1,8 раза соответственно) и гидроксипролина (в 1,7 раза).

### **Выводы**

1. Внутрижелудочное курсовое введение метионина совместно с его антиметаболитом этионином, также, как и при введении этионина одного приводит к развитию гипераминацидемии.

2. Спектра свободных аминокислот в плазме крови как при введении этионина, так и при введении антиметаболита с метионином одинаковое.

3. Этионин и его совместное введение с метионином в равных молярных количествах повышает в плазме крови уровень общего билирубина, что свидетельствует нарушении функции печени.

4. При совместном введении этионина и метионина в плазме крови повышался уровень глюкозы при одновременном снижении активности аланинаминотрансферазы, что отсутствовало в группе животных, получавших только этионин.

### **ЛИТЕРАТУРА**

1. Response of sinusoidal mouse liver cells to choline-deficient ethionine-supplemented diet / E. Ueberham [et al.] // Comp. Hepatol. – 2010. – Vol. 9. – Art. 8. – doi: 10.1186/1476-5926-9-8.

2. Ethionine-mediated reduction of S-adenosylmethionine is responsible for the neural tube defects in the developing mouse embryo-mediated m6A modification and is involved in neural tube defects via modulating Wnt/ $\beta$ catenin signaling pathway / L. Zhang [et al.] // Epigenetics Chromatin. – 2021. – Vol. 14, №1. – Art. 52. – doi:10.1186/s13072-021-00426-3.

3. Ethionine Suppresses Mitochondria Autophagy and Induces Apoptosis via Activation of Reactive Oxygen Species in Neural Tube Defects / L. Zhang [et al.] // Front. Neurol. – 2020. – Vol. 11. – Art. 242. – doi:10.3389/fneur.2020.00242.

4. Ethionine toxicity in vitro: the correlation of data from rat hepatocyte suspensions and monolayers with in vivo observations / C. J. Waterfield [et al.] // Arch. Toxicol. – 1998. – Vol. 72, № 9. – P. 588-596. – doi: 10.1007/s002040050547.

## **ВЫСОКОПРОИЗВОДИТЕЛЬНЫЙ ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ АФФМННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ИЗВОДНОГО ОЛЕИЛАМИНА С БЕЛКАМИ МУХ *LUCILIA SERICATA/CUPRINA***

**Яковец П.С., Фалетров Я.В.**

*УО «Белорусский государственный университет»,  
Минск, Республика Беларусь*

**Актуальность.** Поиск новых лекарственных соединений остается актуальной задачей. Одним из подходов на начальных стадиях является дизайн соединений с использованием молекулярного докинга. Нами получен (Z)-7-нитро-N-(октадек-9-ен-1-ил)бензо[с][1, 2, 5]оксадиазол-4-амин (NBD-олеиламин), содержащий флуорофорную NBD-группу и липидный фрагмент олеиламина. Мухи *Lucilia sericata* и *Lucilia cuprina*, как и *Drosophila melanogaster*, могут использоваться для начального изучения биопроцессов, аналогичных человеческим [1, 2, 3].

**Цель.** Провести первичную *in silico* оценку взаимодействия NBD-олеиламина со всеми доступными структурами белков мух *L. Sericata* и *L. Cuprina* для поиска молекулярной мишени данного соединения.

**Материалы и методы исследования.** Для молекулярного докинга использовали AutoDock Vina 1.1.2 и BIOVIA Discovery Studio v16.1.0.15350. Для автоматизации организации, запуска расчетов и анализа полученных результатов использовали оригинальную программу-помощник FYTdock [4]. В качестве лиганда выбрана структура NBD-олеиламина. Для создания библиотеки структур белков из базы UniProt и AlphaFold были выбраны все доступные структуры белков мух *L. Sericata* и *L. Cuprina* (15000 структур). В обсуждение принимали результаты для полученных модельных комплексов белок-соединение с величинами энергии связывания ( $E_{св}$ ) не более  $-9,0$  ккал/моль. Процедура поиска областей сходства между белковыми последовательностями для мух и человека выполнялась с помощью интернет-ресурса NCBI BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).