

Влияние окситиамина на систему ацилирования белков коры мозга крыс**Научный руководитель – Буник-Фаренвальд Виктория Ивановна***Карлина И.С.¹, Артюхов А.В.², Алешин В.А.³, Гуреев А.Д.⁴, Соловьева О.Н.⁵*

1 - Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова, Москва, Россия, *E-mail: aniram0107@mail.ru*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, НИИ физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского, Москва, Россия, *E-mail: whitelord32br@gmail.com*; 3 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, НИИ физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского, Москва, Россия, *E-mail: Aleshin_Vasily@mail.ru*; 4 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия, *E-mail: gureenkov.alex@gmail.com*; 5 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, НИИ физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского, Москва, Россия, *E-mail: soloveva_o@list.ru*

Пост-трансляционные модификации белков включают ацетилирование, сукцинилирование и глутарилирование лизиновых остатков. Для данных модификаций нужны соответствующие ацил-КоА, которые образуются в реакциях, катализируемых полиферментными комплексами пируватдегидрогеназы (ПДГ), 2-оксоглутаратдегидрогеназы (ОГДГ) и 2-оксоадипатдегидрогеназы (ОАДГ) при участии дифосфорилированного тиамина (ТДФ). Деацилирование метаболических белков катализируют НАД⁺-зависимые деацетилазы, включающие сиртуин 3 (митохондриальная деацетилаза) и сиртуин 5 (удаляет отрицательно заряженные ацилы). Целью данной работы было проанализировать изменения перечисленных компонентов системы ацилирования белков мозга при введении животным окситиамина (ОТ), образующего *in vivo* дифосфат ОТ (ОТДФ), который является ингибитором ТДФ-зависимых ферментов.

Внутрибрюшинное введение ОТ проводили ежедневно, по 1,5 мг/кг в течение 30 дней. Активности дегидрогеназных комплексов в гомогенатах коры мозга крыс измеряли по флуоресценции НАДН в присутствии и без ТДФ. Иммуноблоттинг проводили с антителами ThermoFisher PA5-24028 (ОАДГ), PA5-62626 (ОГДГ-подобный), PA5-28195 (ОГДГ), CST 3205 (ПДГ) 9814 (ацетил-лизин), 5490 (сиртуин 3), 8782 (сиртуин 5) и РТМ Biolabs РТМ-1151 (глутарил-лизин), РТМ-401 (сукцинил-лизин), в разведении 1:400 для анти-ОАДГ, 1:1000 для анти-ОГДГ-подобных, 1:3000 для анти-сиртуин 3 и 1:2000 для всех остальных антител.

Хроническое введение ОТ не изменяло содержания ТДФ в гомогенатах мозга крыс. При этом не изменялись активности и активация ТДФ ОАДГ и ПДГ, уровни глутарилирования и ацетилирования белков мозга, уровни экспрессии сиртуинов 5 и 3. Тем не менее, в системе глутарилирования белков мозга обработанных ОТ животных наблюдали рост уровня экспрессии изоформы ОАДГ 75 кДа. В отличие от компонентов систем ацетилирования и глутарилирования, система сукцинилирования белков мозга после введения ОТ показала сопряженные изменения ТДФ-зависимой регуляции ОГДК и сукцинилирования белков. Так, при одинаковом уровне активности ОГДК в присутствии ТДФ значимое количество апофермента ОГДК (43 +/-20 %, p=0.0401) детектировалось лишь в контрольной группе. Рост уровня эндогенного холофермента ОГДГ в мозге обработанных ОТ животных сопровождался ростом уровня сукцинилирования полосы с кажущейся молекулярной массой (50 кДа), близкой массе дигидролипоилсукцинилтрансферазы (48 кДа) - компонента ОГДГ комплекса, подвергающегося автосукцинилированию [1].

Таким образом, хроническое воздействие низкой дозы ОТ на животных увеличивает сукцинилирование белков мозга 50 кДа одновременно с ростом насыщения ОГДК ТДФ. В

то же время изменения глутарилирования, ацетилирования и ТДФ-зависимой регуляции ОАДК и ПДК при введении ОТ не детектируются.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №20-54-7804.

Источники и литература

- 1) 1) V. Bunik. Vitamin-dependent complexes of 2-oxo acid dehydrogenases: structure, function, regulation and medical implications. Publisher: Nova Science Publishers 2017