

Роль 2-оксоглутаратдегидрогеназы в редокс-статусе мозга крыс в норме и патологии

Научный руководитель – Буник Виктория Ивановна

Артюхов А.В.¹, Бойко А.И.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия, *E-mail: whitelord32br@gmail.com*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия, *E-mail: boiko.sash@gmail.com*

Артюхов А.В.^{1,2}, Бойко А.И.¹, Алешин В.А.^{1,2}, Граф А.В.³, Буник В.И.^{1,2}

1 Факультет биоинженерии и биоинформатики, МГУ им. М.В. Ломоносова

2 НИИ ФХБ имени Белозерского, МГУ им. М.В. Ломоносова

3 Биологический факультет, МГУ имени М.В.Ломоносова

Функционируя в качестве скорость-лимитирующего фермента цикла Кребса, продуцирующего НАДН для окислительного фосфорилирования, мультиферментный 2-оксоглутаратдегидрогеназный комплекс (ОГДК) также способен генерировать активные формы кислорода в ходе различных побочных реакций [1]. Интенсивность протекания таких побочных реакций зависит от множества факторов, что осложняет оценку роли ОГДК в регуляции редокс-метаболизма клеток и тканей.

Целью данной работы является исследование роли ОГДК в редокс-состоянии мозга крысы в норме и патологии (травме спинного мозга) путем использования селективных ингибиторов данного ферментного комплекса [2]. Известно, что активность ОГДК связана с уровнем глутатиона и его предшественника глутамата [1, 3, 4]. Редокс-состояние клетки и ее глутатионового буфера также зависит от генерации окиси азота из аргинина, маркером которого является второй продукт данной реакции - цитруллин. Поэтому для характеристики вклада ОГДК в редокс-состояние были измерены содержания указанных форм глутатиона и его аминокислотных предшественников, а также аминокислот цикла мочевины, вовлеченных в биосинтез NO.

В условиях нормального метаболизма, ингибирование ОГДК приводит к падению уровня восстановленного глутатиона и увеличению уровня окисленного, что соответствует антиоксидантной роли данного фермента. Однако при метаболизме мозга с высоким уровнем активности ОГДК, активность отрицательно коррелирует с уровнем восстановленного глутатиона и положительно - с уровнем его окисленной формы. Данные корреляции согласуются с прооксидантной ролью ОГДК. Введение ингибитора ОГДК на фоне травматических повреждений нервной системы, ведущих к падению редокс-потенциала глутатиона, уже не изменяет уровней восстановленного и окисленного глутатиона. Однако цитруллин снижается под действием ингибиторов ОГДК как в физиологических, так и патофизиологических условиях, причем в последнем случае такое падение выражено гораздо сильнее.

Ввиду недавних данных о взаимосвязи функции белка р53 и ОГДК в регуляции редокс-метаболизма клеток [5], методом вестерн-блоттинга оценили экспрессию р53 и его ацетилированной формы. Результаты свидетельствуют, что после травмы спинного мозга происходит снижение уровня ацетилированного р53 в головном мозге, усиливающееся при ингибировании ОГДК. Обнаружена положительная корреляция между уровнями общего р53 и активностью ОГДК у животных, перенесших травму, тогда как у контрольных животных активность ОГДК коррелирует с уровнем ацетилирования р53.

Таким образом проведенное исследование свидетельствует о двойственном вкладе ОГДК в редокс-состояние мозга и потенциальной зависимости данного вклада от уровня р53 и его ацетилирования.

Работа выполнена под руководством д.х.н. В.И.Буник и поддержана грантом РФФ № 18-14-00116.

Источники и литература

- 1) Bunik VI (2019). Redox-driven signaling: 2-oxo acid dehydrogenase complexes as sensors and transmitters of metabolic imbalance. *Antioxid Redox Signal*;30(16):1911-1947.
- 2) Artiukhov AV, Grabarska A, Gumbarewicz E, Aleshin VA, Kähne T, Obata T, Kazantsev AV, Lukashev NV, Stepulak A, Fernie AR, Bunik VI (2020). Synthetic analogues of 2-oxo acids discriminate metabolic contribution of the 2-oxoglutarate and 2-oxoadipate dehydrogenases in mammalian cells and tissues. *Sci Rep*;10(1):1886.
- 3) Mkrtchyan GV, Graf A, Trofimova L, Ksenofontov A, Baratova L, Bunik V (2018). Positive correlation between rat brain glutamate concentrations and mitochondrial 2-oxoglutarate dehydrogenase activity. *Anal Biochem*;552:100-109.
- 4) Santos SS, Gibson GE, Cooper AJ, Denton TT, Thompson CM, Bunik VI, Alves PM, Sonnewald U (2006). Inhibitors of the alpha-ketoglutarate dehydrogenase complex alter [1-¹³C]glucose and [U-¹³C]glutamate metabolism in cerebellar granule neurons. *J Neurosci Res*;83(3):450-8.
- 5) Bunik VI, Aleshin VA, Zhou X, Tabakov VY, Karlsson A (2020). Activation of mitochondrial 2-oxoglutarate dehydrogenase by cocarboxylase in human lung adenocarcinoma cells A549 is p53/p21-dependent and impairs cellular redox state, mimicking the cisplatin action. *Int J Mol Sci*;21(11):3759.