

## Регуляция метаболизма с помощью фосфоновых аналогов 2-оксокислот

Научный руководитель – Буник Виктория Ивановна

*Артюхов Артем Викторович*

*Студент (специалист)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет  
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

*E-mail: whitelord32br@gmail.com*

Синтетические регуляторы метаболизма предоставляют возможность исследования ответа метаболической сети на изменения в её отдельных узлах, что является важным для решения медицинских и биотехнологических задач. В таких узлах работают комплексы дегидрогеназ 2-оксокислот, служащие мишенями различных природных регуляторов [2]. Помимо хорошо известных пируват-, 2-оксоизовалерат- и 2-оксоглутаратдегидрогеназного (ОГДК) комплексов, к ним относится и недавно описанный 2-оксоадипатдегидрогеназный комплекс (ОАДК) [3]. Физиологическая роль ОАДК неясна, поскольку до сих пор считается, что именно ОГДК катализирует реакцию окисления 2-оксоадипата, несмотря на его быструю инактивацию в реакции с 2-оксоадипатом *in vitro* [1]. Сайт-специфические ингибиторы ОГДК и ОАДК могут дифференцировать вклады того или иного комплекса в метаболическую сеть, способствуя выяснению биологической роли ОАДК.

В данной работе роль ОГДК и ОАДК в метаболизме животных клеток дифференцировали с помощью синтетических аналогов гомологичных дикарбоновых 2-оксокислот, в которых уходящая карбоксильная группа замещена фосфоновой. Показана разная ингибирующая способность фосфоновых аналогов 2-оксоглутарата, 2-оксоадипата и 2-оксопимелата в отношении ОГДК и ОАДК *in vitro*. При действии аналогов на клеточные культуры выявлены существенные отличия изменений метаболизма под действием аналога 2-оксоглутарата по сравнению с аналогами 2-оксоадипата и 2-оксопимелата. При этом наблюдаемые изменения метаболитов зависели от экспрессии в клетках компонентов ОГДК и ОАДК. Таким образом, проведенное исследование свидетельствует о том, что фосфоновые аналоги различных дикарбоновых 2-оксокислот обладают относительной селективностью действия на ОГДК и ОАДК *in vitro* и *in situ*, что позволяет использовать данные соединения для изучения физиологической роли этих комплексов.

Работа поддержана грантом РФФИ №14-15-00133 и выполнена под руководством д.х.н. В.И.Буник. Автор благодарен д.х.н. Н.В.Лукашеву и к.х.н. А.В.Казанцеву за предоставленные фосфоновые аналоги 2-оксокислот.

### Источники и литература

- 1) Bunik, V.I., Pavlova, O.G. Inactivation of alpha-ketoglutarate dehydrogenase during oxidative decarboxylation of alpha-ketoadipic acid // FEBS Lett. 1993, No. 323, p. 166-70.
- 2) Bunik, V.I., Tylicki, A., Lukashev, N.V. Thiamin diphosphate-dependent enzymes: from enzymology to metabolic regulation, drug design and disease models // FEBS J. 2013, No. 280, p. 6412-42.

- 3) Tsepkova, P., Artiukhov, A., Boyko, A., Aleshin, V., Mkrtchyan, G., Zvyagintseva, M., Ryabov, S., Ksenofontov, A., Baratova, L., Graf, A., Bunik, V. Thiamine induces long-term changes in amino acid profiles and activities of 2-oxoglutarate and 2-oxoadipate dehydrogenases in rat brain // *Biochemistry (Mosc.)*. 2017, No. 82(6), in press.