

**Эндогенный антиоксидант альфа-липоевая кислота контролирует метаболизм эндогенного формальдегида у млекопитающих.****Научный руководитель – Дорохов Юрий Леонидович***Макарова Н.Е.<sup>1</sup>, Шиндяпина А.В.<sup>1</sup>*

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

Формальдегид (ФА) представляет собой биологическое соединение, которое присутствует во всех тканях, клетках и биологических жидкостях млекопитающих. Большинство ФА производится различными классами алкогольдегидрогеназы (АДГ) в основном от окисления метанола (MeOH), образованного в результате ферментации овощей и фруктов диеты, и в результате кишечной микрофлоры [1]. Низкий физиологический уровень ФА в плазме и тканях поддерживается за счет непрерывного действия клеточных ферментов, окисляющих ФА в трех отдельных путях с участием P450 монооксигеназ, митохондриальной АлДГ2 и с участием гена, кодирующего АДН5, или формальдегиддегидрогеназы. Нарушение регуляции метаболизма MeOH может привести к накоплению ФА и гибели нейронов, например, у пациентов с болезнью Альцгеймера. Недавние исследования указывают на возможное участие метаболического MeOH и ФА в патологии головного мозга человека [1]. В нашем исследовании мы поставили задачу выявить участие эндогенного антиоксиданта альфа-липоевой кислоты (АЛК), известного активатора АлДГ2, в контроле метаболизма ФА. Из-за непрерывного действия клеточных ферментов, метаболизирующих ФА, его содержание в плазме крови млекопитающих низкое. Поэтому для определения влияния АЛК на уровень ФА мы использовали экспериментальную методику, когда содержание ФА в крови было поднято с помощью ингибитора АДГ 4-МП. Мы показали, что в этих условиях введение мышам линии Balb/c раствора, содержащего 20 мг/кг АЛК и 10 мг/кг 4-метипиразола (4-МП), повышает в мозге количество мРНК генов, кодирующих базовые ферменты метаболизма ФА (*ALDH2*, *CAT*, *CYP2E1* и *ADH1*), но не влияет на их уровень в печени относительно контрольной группы, получавшей только 10 мг/кг 4-МП.

На следующем этапе исследования мы установили, что АЛК статистически значимо (критерий Манн-Уитни,  $p$ -value <0,01) повышает ферментативную активность АлДГ2, АДГ1 и АДГ5 на 60% ( $\pm 34,9$ ), 35% ( $\pm 24,3$ ) и 114% ( $\pm 71,3$ ), соответственно. Скорость работы АДГ1 определяли методом спектрофотометрии по скорости обесцвечивания N,N-диметил-4-нитрозоанилина в цитоплазматической фракции целого мозга мышей, в то время как активности АлДГ2 и АДГ5 рассчитывали исходя из скорости накопления НАДН в митохондриальной и цитоплазматической фракциях, соответственно.

Таким образом, в работе было доказано, что АЛК увеличивает в мозге активность ферментов АДГ1, АлДГ2 и АДГ5, что, по-видимому, является причиной снижения содержания ФА в крови мышей.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-34-00379 мол\_а.

**Источники и литература**

- 1) Dorokhov Y. L. Metabolic methanol: molecular pathways and physiological role // *Physiol. Rev.* 2015. 95(2), 603-644.