

*К. В. Сазоненко*

## ИЗУЧЕНИЕ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ОКИСЛЕНИЯ ОЛЕИНОВОЙ И ЭЛАИДИНОВОЙ КИСЛОТ В МИТОХОНДРИЯХ IN SILICO

*Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Ф. Ф. Лахвич*

*Кафедра биоорганической химии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*K. V. Sazonenka*

## RESEARCH OF THE ENZYMATIC OXIDATION OF OLEIC AND ELAIDIC ACIDS IN MITOCHONDRIA IN SILICO

*Supervisor: Associate professor T. T. Lakhvich*

*Department of Bioorganic Chemistry,*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В ходе работы были изучены взаимодействия фермента человеческая митохондриальная  $\delta 3$ - $\delta 2$ -еноил-КоА изомеразы с субстратами различной пространственной структуры на основе олеиновой и элаидиновой кислот.

**Ключевые слова.** Транс-ненасыщенные жирные кислоты, окисление жирных кислот in vivo, атеросклероз.

**Resume.** Based on oleic and elaidic acids, the interaction of the enzyme human mitochondrial  $\delta 3$ - $\delta 2$ -enoyl-CoA isomerase with substrates of different spatial structure has been studied in silico.

**Key words.** Trans-unsaturated fatty acids, oxidation of fatty acids in vivo, atherosclerosis.

**Актуальность.** В 2018 году ВОЗ представила список мер поэтапного руководства по исключению трансжирных кислот из состава пищевой продукции во всем мире.

Прекращение потребления транс-ненасыщенных жирных кислот является ключевым условием охраны здоровья населения. По оценкам ВОЗ ежегодно от заболеваний сердечно-сосудистой системы умирает более 17,5 млн человек [1].

Промышленно производимые транс-ненасыщенные жирные кислоты содержатся в больших количествах в твердых жирах растительного происхождения, таких как маргарины.

**Цель:** изучить ферментативное окисление в матриксе митохондрий цис-ненасыщенных жирных кислот и транс-ненасыщенных жирных кислот на примере средства ацетил-КоА остатков данных кислот к ферменту человеческая митохондриальная  $\delta 3$ - $\delta 2$ -еноил-КоА изомеразы. Определить, могут ли транс-ненасыщенные жирные кислоты влиять на формирование атеросклеротических бляшек.

**Задачи:**

1. Изучить ферментативное окисление жирных кислот в матриксе митохондрий in silico.

2. Определить, могут ли транс-изомеры ненасыщенных жирных кислот влиять на образование атеросклеротических бляшек.

**Материалы и методы.** Исследование взаимодействия данного фермента с субстратом in silico (молекулярный докинг) проводилось при помощи сервиса Dock-

ingserver [2]. Выбор белка-фермента проведен из банка данных 3-D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank (PDB). Структура субстрата была создана при помощи специализированного химического программного обеспечения Chem Office.

### Результаты и их обсуждение.

Исследовались субстраты, полученные на основе олеиновой и элаидиновой кислот. При помощи специализированного программного обеспечения были построены необходимые структуры субстратов, которые будут взаимодействовать с ферментом. Далее, на основе этих структур, двумерная формула преобразовывалась в трёхмерную, с соблюдением стереохимических параметров молекул субстратов. При помощи специализированного сервиса Molecular Docking Server осуществлялось моделирование взаимодействия субстрата и фермента.

Исходные структуры молекул жирных кислот представлены на рисунках 1 и 2.

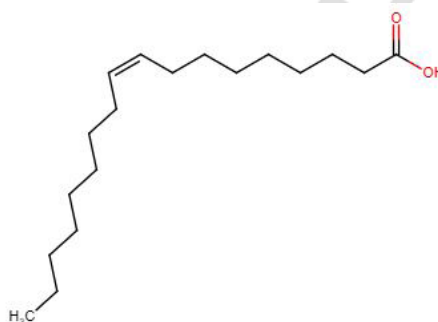


Рис. 1 – Элаидиновая кислота

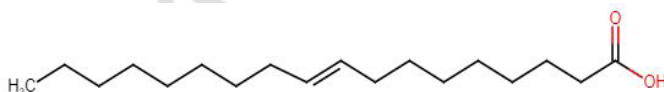


Рис.2 - Олеиновая кислота

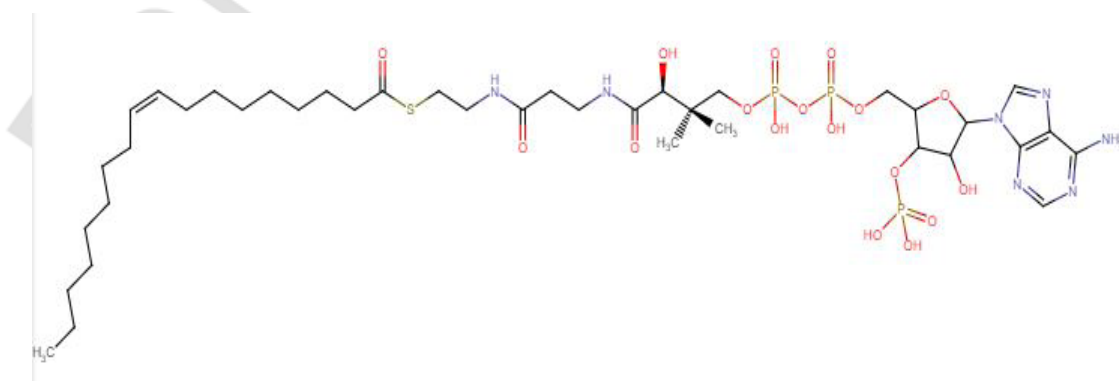


Рис. 3 – Активированная олеиновая кислота

В-окисление жирных кислот происходит в митохондриях. Но для того, чтобы пройти через мембрану митохондрии, молекулы жирных кислот должны быть активированы. Активация происходит после взаимодействия кофермента А с жирной кислотой (структура субстрата на примере олеиновой кислоты представлена на рис.3).

Затем данный субстрат подвергается трехкратному  $\beta$ -окислению, в результате чего образуются субстраты в цис- и транс-конфигурациях у третьего атома углерода, представленные на рисунках 4 и 5 соответственно (и три молекулы ацетил-КоА) [3, с.293].

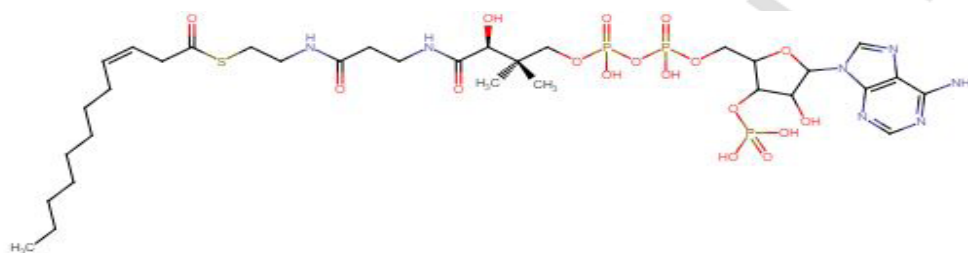


Рис. 4 – Субстрат на основе олеиновой кислоты

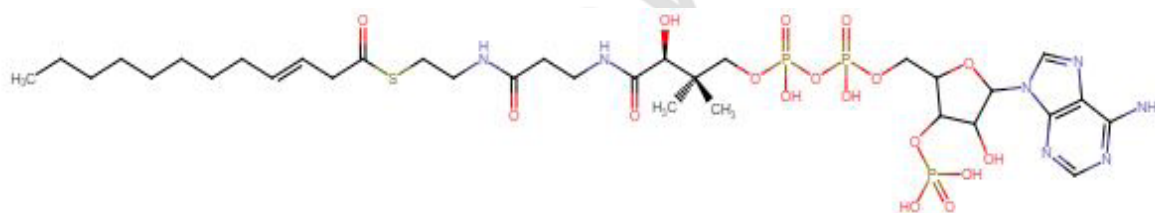


Рис. 5 – Субстрат на основе элаидиновой кислоты

На эти субстраты и действует фермент человеческая митохондриальная  $\delta^3$ - $\delta^2$ -еноил-КоА изомеразы. В случае субстрата, представленного на рисунке 4 происходит перемещение протона, в результате чего двойная связь переходит в положение 2, а также конфигурация такого субстрата – транс. В случае же субстрата, представленного на рисунке 5, происходит только перенос протона. После этой стадии образуются одинаковые субстраты, на рисунке 6.

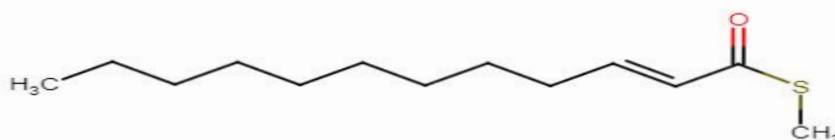


Рис. 6 – Общая формула субстрата

**В результате  $\beta$ -окисления** мононенасыщенных жирных кислот выделяется на 2 моль АТФ меньше, чем при окислении насыщенных жирных кислот с тем же количеством атомов углерода. Это связано с тем, что для мононенасыщенных кислот

необходимо важное преобразование ферментом *еноил-трансизомеразой*.

Значения энергий сродства фермента и субстрата приведены в таблице 1.

**Табл. 1.** Сравнение энергий связывания фермента с различными субстратами

Субстрат	Энергия связывания
Остаток олеиновой кислоты	+2,2 ккал/моль
Остаток элаидиновой кислоты	+2,32 ккал/моль

Реакция образования фермент-субстратного комплекса сопряжена с реакцией гидролиза АТФ, в ходе которой выделяется порядка 10 ккал/моль, поэтому значение изменения энергии Гиббса  $\Delta G$  отрицательно, а следовательно, реакция может протекать самопроизвольно.

#### **Выводы:**

1 Фермент человеческая митохондриальная  $\delta 3$ - $\delta 2$ -еноил-КоА изомераза взаимодействует с субстратом в цис-конфигурации сильнее, чем с субстратом в транс-конфигурации.

2 Исходя из полученных результатов, можно сделать вывод, что наличие в триглицеридах транс-ненасыщенных жирных кислот не влияет на образование атеросклеротических бляшек.

3 Важно отметить, что к развитию атеросклероза могут приводить продукты перекисного окисления изменённых жирных кислот, которые появляются при переработке низкокачественного сырья в процессе получения маргаринов.

#### **Литература**

1. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]: План ВОЗ по исключению промышленно производимых трансжирных кислот из пищи Christian Lindmeier, 2018 Женева. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/detail/14-05-2018-who-plan-to-eliminate-industrially-produced-trans-fatty-acids-from-global-food-supply> (дата обращения: 30.03.2019).

2. DockingServer [http://www.dockingserver.com/web/] DockingServer [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.dockingserver.com/web/> (дата обращения: 24.03.2019).

3. Таганович, А. Д. Фармацевтическая биохимия: учеб. пособие/ А. Д. Таганович, Е. А. Девина, Э. И. Олецкий // под общ. ред. А. Д. Тагановича. – Минск: Новое знание, 2019. – 663.