

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

© Коллектив авторов, 2016
УДК: 547.472.3:544.147:57.088:004.94

ЛАКТАТ: ЕСТЬ ЛИ ТУПИК МЕТАБОЛИЗМА?

Н.А. КОЛОТЬЕВА, В.И. ПОТЕХИНА, И.В. ГОРБАЧЕВА, А.В. КОЗЛОВ

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России,
г. Самара

LACTATE: IS THERE A STALEMATE OF METABOLISM?

N.A. KOLOTEVA, V.I. POTEKHINA, I.V. GORBACHEVA, A.V. KOZLOV

Samara State Medical University, Samara

Авторы исследовали биологическую активность малой молекулы лактата методом компьютерного моделирования с помощью компьютерной программы PASS. Было отмечено 863 биологических эффекта лактата. Установлена способность лактата влиять на процессы внутри- и межклеточного взаимодействия, а также выступать регулятором метаболических путей.

Ключевые слова: лактат, молекулярное моделирование, PASS, межмолекулярное взаимодействие.

The authors investigated the biological activity of lactate using the method of computer modeling and computer program PASS. 863 biological effects of lactate were stated. Abilities of lactate to influence the processes of intra- and intercellular interactions and to perform control of different metabolic pathways was discovered.

Keywords: lactate, computer modeling, PASS, intermolecular interactions.

Материалы и методы

Молекулярное моделирование является одним из аспектов понятия *in silico*, который представляет собой набор вычислительных методов, позволяющих на атомарном уровне изучать молекулярные системы разной сложности [3]. Мы использовали метод компьютерного моделирования PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Данный метод представляет собой компьютерную программу, позволяющую

прогнозировать большое число вероятных видов биологической активности вещества на основе его структурной формулы с использованием единого описания химической структуры и универсального математического алгоритма установления зависимостей "структура-активность". Химическая структура представлена в PASS в виде оригинальных MNA дескрипторов (Multi-level Neighbourhoods of Atoms). Такие дескрипторы имеют универсальный характер и

с точностью описывают разнообразные зависимости «структура-свойство» [7, 8, 9]. Спектр биологической активности описывается качественным образом: оценивается вероятность наличия (P_a) и вероятность отсутствия (P_i) каждой активности, имеющие значения от 0 до 1. Оптимальным значением вероятности наличия активности мы приняли P_a более 0,5 [4].

Результаты и обсуждения

Анализ результатов показал, что у лактата существует вероятность наличия

318 фармакологических эффектов из 501 возможных, 2108 механизмов их реализации из 3295. Выявлено 52 из 57 возможных побочных и токсических эффектов, 177 метаболически опосредованных действий. Нами отмечены 863 биологических эффекта: 52 фармакологических, 756 молекулярных механизмов действия, 25 возможных токсических эффектов и 30 метаболически опосредованных действий (табл. 1, 2).

Таблица 1

Спектр прогнозируемых биологических эффектов лактата

Фармакологический эффект	P_a	P_i
Антацидный	0.932	0.002
Стимулятор лейкопоэза	0.803	0.003
Иммуномодулятор	0.811	0.023
Антивирусный (арбовирус)	0.753	0.008
Антигипоксический	0.743	0.004
Фибринолитический	0.716	0.024
Стимулятор эритропоэза	0.673	0.007
Вазопротектор	0.681	0.024
Диуретический	0.668	0.012
Противовирусный (риновирус)	0.623	0.009
Антинейротоксический	0.639	0.044
Антитоксический	0.599	0.006
Противовоспалительный	0.614	0.026
Стимулятор желудочной секреции	0.599	0.022
Усилитель антибактериальной активности	0.583	0.012
Противовирусный (пикорнавирус)	0.588	0.027
Цитопротектор	0.554	0.017
Антивирусный (папиллома)	0.542	0.014

Обращает на себя внимание наличие способности у лактата проявлять антацидное действие (P_a 0,932), влиять на процессы созревания клеток, стимулировать лейкопоэз (P_a 0,803) и эритропоэз (P_a 0,673), оказывать иммуномодулирующее (P_a 0,811), противовоспалительное (P_a 0,614), противовирусное влияние в отношении арбовирусов (P_a 0,753), риновирусов (P_a 0,623), пикорнавирусов (P_a 0,558) и папилломавирусов (P_a 0,542). Противовирусная активность лактата предположительно связана с рН-зависимыми перестройками в структуре вируса: при уменьшении рН среды вирус теряет инфекционную активность, при этом связь рибонуклеопротеина с белковым матрик-

сом возрастает, что препятствует процессу репликации [1]. Интересными представляются данные о способности лактата оказывать защитное действие на мембраны клеток организма (P_a 0,544) и кровеносные сосуды (P_a 0,681). Вероятно, реализация данного эффекта возможна путем непосредственного влияния на нейрогенный тонус кровеносных сосудов [6]. Указывается способность лактата проявлять фибринолитическое (P_a 0,716), антигипоксическое (P_a 0,559) действия. Возможность лактата оказывать такие биологические эффекты, предположительно, связана с имеющейся в составе гидроксильной группой, выполняющей роль заместителя и обуславливающей способность вступле-

ния соединения в реакции нуклеофильного замещения.

Принимая во внимание вышеописанные биологические эффекты лактата,

следующей задачей было поставлено изучение молекулярной основы их реализации. Перечень молекулярных механизмов действия лактата представлен в таблице 2.

Таблица 2

Возможные молекулярные механизмы действия лактата

Молекулярный механизм действия	Шифр фермента	Pa	Pi
Ингибитор лактат-2-монооксигеназы	EC 1.13.12.4	0,935	0,001
Ингибитор фосфоенолпируват –протеинфосфотрансферазы	EC 2.7.3.9	0,922	0,001
Ингибитор 1,4-лактоназы	EC 3.1.1.25	0,921	0,002
Ингибитор нуклеозид-трифосфатазы	EC 3.6.1.15	0,922	0,008
Ингибитор IgA-специфичной металлоэндопептидазы	EC 3.4.24.13	0,898	0,003
Ингибитор L-лактатдегидрогеназы	EC 1.1.2.3	0,892	0,001
Ингибитор пируватдегидрогеназы	EC 1.2.4.1	0,892	0,002
Ингибитор серин-3-дегидрогеназы	EC 1.1.1.276	0,886	0,001
Ингибитор глюкозооксидазы	EC 1.1.3.4	0,889	0,006
Ингибитор НАДФ-Н метилентетрагидрофолатредуктазы	EC 1.5.1.20	0,884	0,011
Ингибитор ацилглицероллипазы	EC 3.1.1.23	0,866	0,004
Ингибитор НАДФН-цитохром-C2- редуктазы	EC 1.6.2.5	0,862	0,004
Ингибитор аланинтрансаминазы	EC 2.6.1.2	0,83	0,003
Ингибитор Ацил-КоА синтазы дрожжей	EC 2.3.1.86	0,804	0,005
Ингибитор транскетолазы	EC 2.2.1.1	0,798	0,002
Ингибитор галактозооксидазы	EC 1.1.3.9	0,792	0,003
Ингибитор малатдегидрогеназы	EC 1.1.1.37	0,78	0,002
Ингибитор глициндегидрогеназы	EC 1.4.1.10	0,768	0,003
Ингибитор транс-2-еноил-КоА-редуктазы	EC 1.3.1.38	0,773	0,013
Ингибитор инозитол-трифосфат-3-киназы	EC 2.7.1.127	0,756	0,002
Ингибитор IgA-специфической сериновой эндопептидазы	EC 3.4.21.72	0,754	0,005
Ингибитор орнитинциклодезаминазы	EC 4.3.1.12	0,693	0,004
Ингибитор инсулиназы	EC 3.2.1.7	0,733	0,004
Ингибитор супероксиддисмутазы	EC 1.15.1.1	0,639	0,009
Ингибитор пируваткиназы	EC 2.7.1.40	0,633	0,004
Промотор инсулина		0,616	0,022
Ингибитор триптофантрансаминазы	EC 2.6.1.27	0,551	0,005
Ингибитор фенилаланин-4-гидроксилазы	EC 1.14.16.1	0,544	0,004
Ингибитор цитохром-b5-редуктазы	EC 1.6.2.2	0,548	0,019

Приведенные данные свидетельствуют о том, что лактату присущи различные механизмы влияния на активность факторов, регулирующих внутри- и межклеточные взаимодействия. Отмечается участие лактата в белковом, углеводном и липидном обменах. Широко известно влияние лактата на процессы углеводного обмена, в частности ингибирующее влияние на L-лактатдегидрогеназу (Pa 0,892), пируватдегидрогеназу (Pa 0,892). Однако, показано, что кроме этого, молочная кислота оказывает ингибирующее действие и на следующие ферменты: лактат-2-

монооксигеназа (Pa 0,935), фосфоенолпируват фосфотрансфераза (Pa 0,922), 1,4-лактоназа (Pa 0,921), глюкозооксидаза (Pa 0,889), транскетолаза (Pa 0,798), галактозооксидаза (Pa 0,792), малатдегидрогеназа (Pa 0,78), инозитол-трифосфат-3-киназы (Pa 0,756), пируваткиназа (Pa 0,633). Интересными стали данные, что лактат является промотором синтеза инсулина (Pa 0,66), ингибирует инсулиназу (Pa 0,77), тем самым поддерживая необходимое количество этого гормона в крови.

Подтверждением участия лактата в регуляции белкового обмена являются

факты выявления ингибирующего влияния на ряд ключевых ферментов: серин-3-дегидрогеназу (Pa 0,886), аланинтрансаминазу (Pa 0,83), глициндегидрогеназу (Pa 0,768), орнитинциклодезаминазу (Pa 0,693), триптофантрансаминазу (Pa 0,551), фенилаланин-4-гидроксилазу (Pa 0,544). Указывается участие молочной кислоты в процессе ингибирования НАДФН метилтетрагидрофолатредуктазы (Pa 0,88). Таким образом, отмечается влияние лактата не только на процессы катаболизма белка, но и на процессы его синтеза.

Интересным представляется тот факт, что лактат может изменять метаболизм липидов, проявляя ингибирующее влияние на транс-2-еноил-КоА-редуктазу (Pa 0,773), принимающую участие в элонгации жирных кислот в митохондриях и биосинтезе ненасыщенных жирных кислот, на цитохром-b5-редуктазу (Pa 0,548), так называемую десатуразу, которая участвует в образовании полиненасыщенных жирных кислот [2].

Кроме того, нами было отмечено влияние лактата на состояние антиоксидантных систем организма, в частности на фермент супероксиддисмутазу (Pa 0,639). Являясь ингибитором данного фермента, лактат способен замедлять процесс защиты клеток от реакций свободно-радикального окисления, постоянно протекающих в организме.

Лактату присуще влияние на процессы тканевого дыхания – ингибирование НАДН-цитохром-С2-редуктазы (Pa 0,862), вероятно, тем самым снижая поток электронов по пути окислительного фосфорилирования в митохондриях.

Обращает на себя внимание иммуномодулирующий эффект (Pa 0,811) лактата, реализуемый посредством ингибирования IgA-связанных протеаз: IgA-специфической металлоэндопептидазы (Pa 0,898), IgA-специфической сериновой эндопептидазы [5].

Выводы

Таким образом, полученные результаты показывают вероятность наличия (Pa) влияния лактата на межмолекулярные

процессы поддержания метаболического баланса путем регуляции белкового, углеводного, липидного обменов, антиоксидантных процессов, тканевого дыхания. В целом, молекулярное моделирование позволяет углубить фундаментальные знания об известных свойствах малых молекул и предсказать возможные биологические эффекты и молекулярные механизмы их реализации в процессах сложных взаимодействий между лигандами и их мишенями.

Литература

1. Жирнов О.П. рН-зависимые перестройки в структуре вируса гриппа / О.П. Жирнов, А.А. Манькин // Вопросы вирусологии. – 2014. – Т. 59, №3. – С. 41-46.
2. Кржечковская В.В. Мембраносвязанный цитохром b5 и метаболизм липидов (реакции не связанные с участием системы цитохрома P-450) / В.В. Кржечковская, А.А. Кубатиев, Ю.И. Наумов // Серия. Критические технологии. Мембраны. – 2004. – №2 (22). – С. 9-21.
3. Пятницкий М.А. Предсказание взаимосвязанных белков методами сравнительной геномики *in silico* / М.А. Пятницкий, А.В. Лисица, А.И. Арчаков // Биомедицинская химия. – 2009. – Т. 55, вып. 3. – С. 230-246.
4. Филимонов Д.А.. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Журн. Рос. Хим. Об-ва им. Д.И. Менделеева. – 2006. – Т. 1, №2. – С. 66-75.
5. Хоменков В.Г. Клонирование и экспрессия генов IgA-специфичных протеаз *Neisseria meningitidis* / В.Г. Хоменков [и др.] // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. – 2007. – №1. – С. 30-35.
6. Ярцев В.Н. Парадоксальное действие ацидоза на нейрогенный тонус кровеносных сосудов в условиях низкой температуры / В.Н. Ярцев // Биомед. радион. – 2014. – №4. – С. 84-85.
7. Chemical similarity assessment through multilevel neighborhoods of atoms: definition and comparison with the other descriptors / D. Filimonov [et al.] // Chem. Inf. Comput. Sci. – 1999. – Vol. 39, №4. – P. 666-670.

8. Poroikov V. Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads / V. Poroikov, D. Filimonov // Rational Approaches to Drug Design, eds. H.-D.

Holtje, W. Sippl, Prous Science. – Barcelona, 2001. – P. 403-407.

9. The effect of Pyruvate on Antibody Interaction with Group-Specific Erythrocyte Antigens / F.N. Gilimiarova [et al.] // Biomedical chemistry. – 2014 – Vol. 8, №3. – P. 260-265.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колотьева Наталия Александровна – к.м.н., ассист. кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара.

E-mail: bortnikova.n@gmail.com

Потехина Валерия Игоревна – студентка 4 курса 401 (научно-педагогической) группы лечебного факультета ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара.

E-mail: lera_tlt@mail.ru

Горбачева Ирина Васильевна – ассист. кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара.

E-mail: bio-sam@yandex.ru

Козлов Андрей Владимирович – ординатор кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Самара.

E-mail: roody0423@gmail.com