

4. Глобальный информационный бюллетень // ЮНЭЙДС. – 2014.
5. Кравченко О. М. Субтипова структура популяції віл-1, що циркулює на території України / О. М. Кравченко, М. Г. Люльчук, А. М. Щербінська, С. В. Антоненко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2002. – № 1 (4). – С. 101–102.
6. Методичні рекомендації, щодо лабораторного моніторингу за ВІЛ-інфекцією та антиретровірусною терапією. – Київ : МОЗ України, 2004. – 135 с.
7. Оцінка та можливості розширення універсального доступу до профілактики ВІЛ/СНІДу, лікування, догляду та підтримки у Волинській області. – Київ : МОЗ України, 2007. – 83 с.
8. Сероепідеміологічний моніторинг поширення ВІЛ/СНІД у Волинській області. Звіти ОЦПБ – СНІД за 1996–2016 р. – Луцьк, 2016.
9. How AIDS changed everything-MDG6: 15 years, 15 lessons of hope from the AIDS response. – Geneva : UNAIDS ; 25 September, 2015.

Соколова Елена, Полищук Валерий, Макаренко Елена. Влияние мутаций резистентности изолятов ВИЧ-1 на эффективность АРТ и эпидемиологические особенности распространения ВИЧ в Волынской области. На Волыни эпидемия ВИЧ-инфекции длится 21 год и охватила все административные районы. Ежедневно в области оказывается 1–2 новых случая инфицирования ВИЧ. В последние годы произошла смена основного пути инфицирования – с парентерального на половой – и, как следствие, наблюдается ежегодное увеличение количества ВИЧ + беременных, что свидетельствует о неблагоприятном развитии эпидемии и распространении ВИЧ-инфекции на благополучные слои населения. Введение антиретровирусной терапии, несмотря на неполное подавление репликации ВИЧ, способствует нормализации основных патогенетически значимых показателей функционирования иммунной системы: увеличению CD4 + хелперно субпопуляции Т-лимфоцитов и повышению иммунорегуляторного индекса, а также приводит к вирусологической эффективности.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция / СПИД, CD4 + лимфоциты, антиретровирусная терапия, субтипы ВИЧ, вирусная нагрузка.

Sokolova Oksana, Valerii Polishchuk, Makarenko Olena. Resistance Mutations Impact of HIV-1 Isolates the Effectiveness of ART and Epidemiological Features of HIV in the Volyn Region. In Volyn HIV epidemic lasts 21 year and covered all administrative districts. Daily 1–2 turns in new HIV infections. In recent years has changed to the main route of transmission – parenteral sexual and as a consequence, the annual increase in the number of HIV + pregnant women, which indicates the favorable development of the epidemic and the spread of HIV in wealthy segments of the population. The introduction of antiretroviral therapy, despite the incomplete suppression of HIV replication, promotes the normalization of the major pathogenetic important indicators of the immune system, increase CD4 + helper T-lymphocyte subpopulations and increase immunoregulatory index, and leads to virological efficacy.

Key words: HIV / AIDS, CD4 + lymphocytes, antiretroviral therapy, subtypes of HIV, viral load.

Стаття надійшла до редколегії
18.02.2017 р.

УДК:599.323.41:577.353

**Світлана Зай,
Тетяна Матвієнко,
Владислав Білобров,
Софія Парадізова,
Дарія Вулицька,
Олександр Мотузюк**

Динаміка скорочення *m. gastrocnemius medialis* щурів при хронічній алкоголізації

Мета роботи – виявити й охарактеризувати ознаки алкоголь-асоційованого обтяження викликаних скорочень скелетних м'язів при хронічній алкогольної міопатії на підставі аналізу показників силової продуктивності м'язової системи.

Результати дослідження показали, що алкоголізація щурів призводить, як мінімум, до 2-х функціональних змін показників скорочувальних процесів: необхідності збільшення часу релаксації для можливості адекватної м'язової відповіді на стимуляційні пули та збільшення часу дотетанічних періодів силової відповіді м'язів при

© Зай С., Матвієнко Т., Білобров В., Парадізова С., Вулицька Д., Мотузюк О., 2017

застосуванні модульованої стимуляції. Отже, алкогольна міопатія насамперед проявлятиметься при виконанні точних позиціонованих рухів і корекції точної цілеспрямованої зміни в суглобових кутах. Результати дослідження можна застосовувати в клінічних умовах для характеристики локомоторної дисфункції в постраждалих із хронічною алкогольною міопатією.

Ключові слова: алкогольна інтоксикація, алкоголізовані щурі, м'язове скорочення, ізольований м'язовий препарат, *m. gastrocnemius*.

Постановка наукової та її значення проблеми. Алкогольна міопатія – багатofакторна хвороба, яку супроводжує низка патологічних процесів, а саме: зміни окислювально-відновного статусу та антиоксидантний дисбаланс у скелетних м'язах [1–3], зниження швидкості білкового синтезу, уключаючи міофібрилярні білки [4], зміна стану мембран [5], синтезу ацетальдегід-білкових продуктів [6], порушення вуглеводного, білкового, ліпідного та енергетичного обмінів, сигнальних каскадів, реалізації апоптозу й регуляції генів [1], ушкодження ДНК і РНК [7], зменшення швидкісно-силових показників [8], що є результатом інгібування асоціації та дисоціації актоміозинового комплексу через порушення роботи кальцієвої й магнієвої АТФ-аз, морфологічні зміни мітохондрій [9] та саркоплазматичного ретикулуму тощо.

Складність молекулярних механізмів м'язового скорочення й, імовірно, їх недостатня вивченість нерідко не дають змоги пояснити багато чого з того великого експериментального матеріалу, що накопичений під час дослідження механічних реакцій цілого м'яза. Водночас феноменологічний підхід до аналізу механічних властивостей м'яза уможлиблює, зокрема, емпіричним способом встановити дуже важливі співвідношення між реальними макроскопічними параметрами стану м'яза, такими як сила, довжина й рівень поступаючої до м'яза еферентної активності. Феноменологічний рівень опису м'язової динаміки в багатьох випадках виявляється цілком достатнім під час аналізу центральних процесів регуляції рухової активності [10, 4, 11].

Методика. Для індукції хронічної алкогольної інтоксикації, щурам протягом 30 днів ентерогастрально вводили 40 % етиловий спирт (отриманий розведенням 96 % етилового спирту дистильованою водою), із розрахунку 2 мл/100 г маси тіла тварини, використовуючи епідуральний катетр: G 18 («Вбраун», Німеччина). Інтактним щурам для отримання гомогенності стресових реакцій в асептичних умовах і з дотриманням умов антисептики, ентерогастрально вводився еквівалентний об'єм стерильної дистильованої води.

Під час підготовки до гострого експерименту анестезію здійснювали введенням тіопенталу натрію. Ініціація наркотичного сну тіопенталом натрію (40 мг/кг, підтримувальна доза – 0,1 мг/ 100 г, швидкість уведення – 5–10 мл/хв).

Для реєстрації сили скорочення використовували тензометричну установку [8]. Цей пристрій являв собою комплекс датчиків сили та довжини, температурного датчика, комплексу АЦП-ЦАП, персонального комп'ютера, стереотаксичного станка ССЖ-4, модульного біопідсилювача УБМ. Застосовували також сервокерований механостимулятор, який створено на основі електромагнітного двигуна, а на рухливій частині мав змонтовані датчики сили й довжини. Дослідження динамічних властивостей м'язового скорочення проводили в умовах активації м'яза з використанням методу модульованої стимуляції еферентів.

Стимуляцію здійснювали електричними імпульсами прямокутної форми тривалістю 2 мс, сформованими за допомогою генератора імпульсів, керованим АЦП, через платинові електроди. Тривалість стимуляційного сигналу варіювала від 2 до 6 секунд залежно від умов досліду. Характеристики стимуляційного сигналу задавали програмно й передавали з комплексу АЦП-ЦАП на генератор. Паралельний візуальний контроль стимуляційного сигналу здійснювали за допомогою осцилографа.

Для реєстрації зміни довжини препарату використовували систему, виготовлену на основі комплексу фотоелектронного помножувача, трьохпроменевого квантового генератора та системи рухомих фіксаторів. Сформована відповідь на переміщення препарату трансформувалась у цифрову форму і відображалась у вигляді кривих на моніторі комп'ютера.

Зовнішнє навантаження на досліджуваній препарат здійснювали за допомогою системи механостимулятора. Збурення навантаження здійснювали лінійним електромагнітним двигуном. Крок зміщення електромагнітного двигуна становив 1 В/мм. Власна податливість механостимулятора становила ~ 5 мкН/мм. Пристрій рухомо фіксували на блоці установки за допомогою системи мікроманіпуляторів навпроти датчика довжини, що давало змогу орієнтувати положення датчика паралельно відносно камери з досліджуванним препаратом. Датчик сили та механостимулятор були з'єднані зво-

ротнім зв'язком. Така сервосистема допомагала здійснювати дискретний контроль сили й довжини в будь-який момент скорочення об'єкта. Власна податливість сервосистеми пристрою складала $\sim 0,01$ град/Н.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили методами варіаційної статистики за допомогою програмного забезпечення Statistica 8.0 («StatSoft», США). Перевірку вибірок на їхню приналежність до нормально розподілених генеральних сукупностей здійснювали за допомогою критерію Шапіро-Вілка. Для визначення вірогідних відмінностей між середніми величинами вибірок використовували U-критерій Манна-Вітні. Достовірними вважалися відмінності при $p \leq 0,05$. Результати представлені як середнє арифметичне \pm похибка середнього ($M \pm m$) і вказана кількість дослідів (n).

Виклад основного матеріалу й обґрунтування отриманих результатів дослідження. У серії експерименту ми провели стимуляцію *m. gastrocnemius medialis* щурів електричними імпульсами тривалістю 2,3,4,5 секунд із періодом релаксації 30 секунд. Потрібно зауважити, що в нативних м'язах достовірних змін м'язової динаміки не відбувається протягом 2–3 годин.

Тривалість експерименту складала 30 хв, після досягнення яких падіння сили й довжини становило від 90 до 100 %. Під час аналізу отриманих даних мало місце виражене падіння максимальних значень сили та довжини при скороченні як зі збільшенням тривалості стимуляційного імпульсу, так і зі збільшенням часу проведення експерименту (рис. 1–4). Потрібно зауважити, що плавне падіння сили й

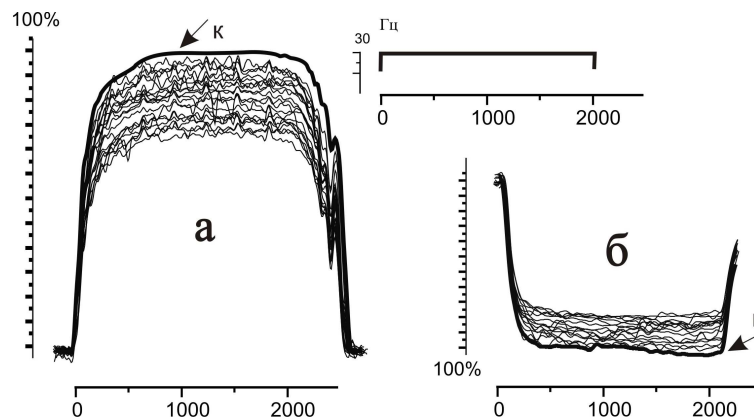


Рис. 1. Зміна динаміки параметрів скорочення *m. gastrocnemius medialis* алкоголізованих щурів при застосуванні модульованої електростимуляції протягом 2 секунд із часом релаксації 30 с:

к – контроль значення динамічних параметрів. Вихідний рівень;

а – зміна сили скорочення;

б – зміна довжини скорочення.

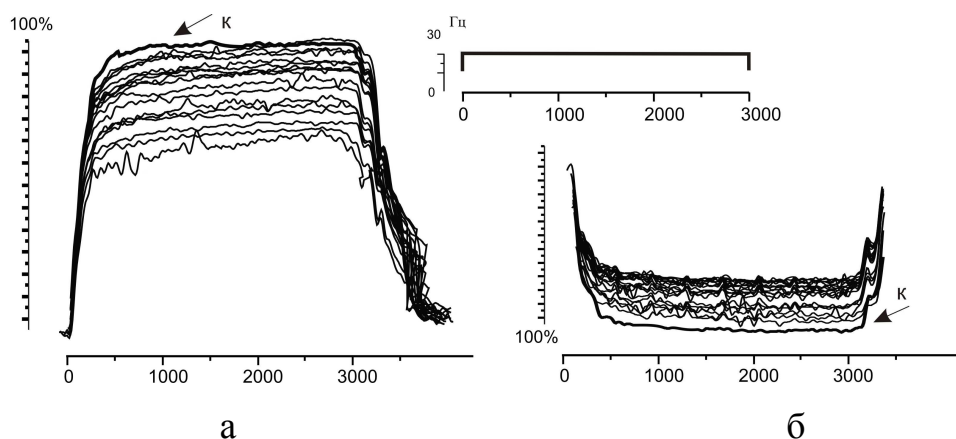


Рис. 2. Зміна динаміки параметрів скорочення *m. gastrocnemius medialis* алкоголізованих щурів при застосуванні модульованої електростимуляції протягом 3 секунд із часом релаксації 30 с:

к – контроль значення динамічних параметрів. Вихідний рівень;

а – зміна сили скорочення;

б – зміна довжини скорочення.

довжини при стимуляції 2-секундними імпульсами переходять у хаотичну флуктаційну нестабільну зміну м'язової динаміки при стимуляції 4 і 6 секунд. У цьому випадку практично неможливо розділити стаціонарну й динамічну фази скорочення внаслідок високоамплітудних флуктуацій як довжини, так і сили. Після 30 хв стимуляції м'яз переходить у фізіологічну ригідність, не відповідаючи зміною динаміки на стимуляційний сигнал.

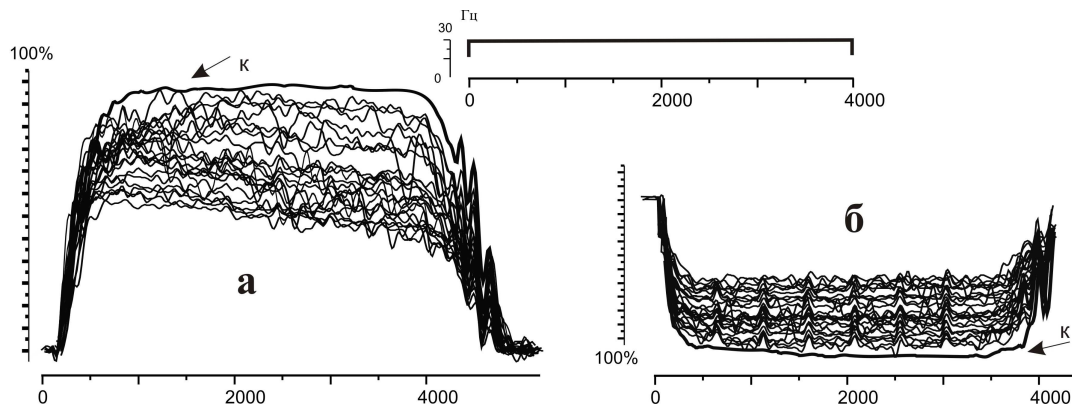


Рис. 4. Зміна динаміки параметрів скорочення *m. gastrocnemius medialis* алкоголізованих щурів при застосуванні модульованої електростимуляції протягом 4 секунд із часом релаксації 30 с:

- к – контроль значення динамічних параметрів. Вихідний рівень;
- а – зміна сили скорочення;
- б – зміна довжини скорочення.

Установлення молекулярних механізмів скорочення скелетних м'язів за їх патологічного ушкодження значною мірою залежить від адекватної оцінки зміни їхніх кінетичних характеристик. Принципова різниця динамічних властивостей скорочення та розслаблення м'язів, а також істотна залежність динамічних характеристик від напрямку руху суттєво ускладнює експериментальний аналіз цих процесів. Залежність між частотним кодуванням та реальними патернами еферентної активності навіть неушкоджених м'язових одиниць досі ще детально не вивчена. Дослідження змін сили та довжини викликаного скорочення пошкодженого м'яза на фоні загального порушення роботи м'язової системи внаслідок розвитку патологічного процесу є також складною проблемою, оскільки відомо, що часовий розвиток алкогольної міопатії не є сталою величиною, а залежить від особливостей скорочення м'язів, зокрема швидкості розвитку сили, міри втомлюваності, часу напіввиведення токсинів та можливих побічних токсичних ефектів.

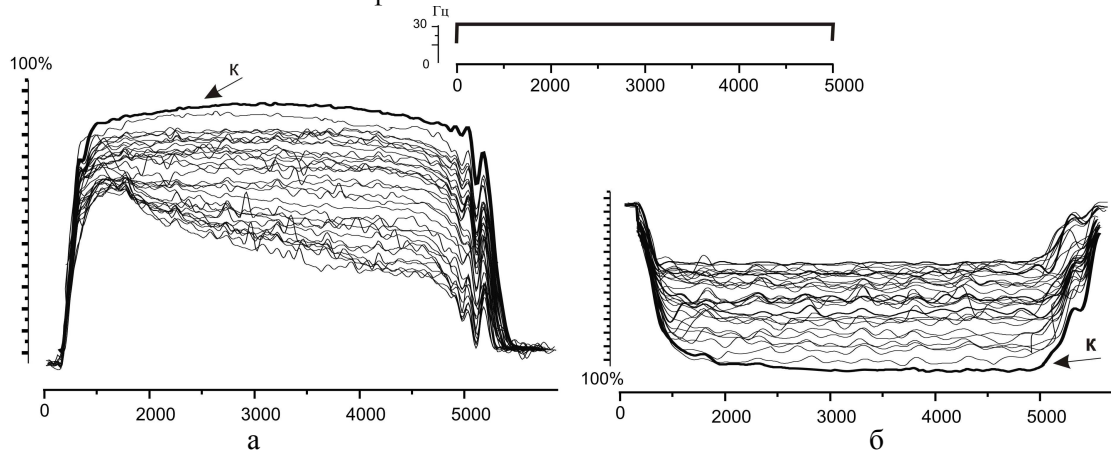


Рис. 4. Зміна динаміки параметрів скорочення *m. gastrocnemius medialis* алкоголізованих щурів при застосуванні модульованої електростимуляції протягом 5 секунд із часом релаксації 30 с:

- к – контроль значення динамічних параметрів. Вихідний рівень;
- а – зміна сили скорочення;
- б – зміна довжини скорочення.

Вочевидь, не існує м'язових одиниць, які можуть бути залучені лише в ізометричне м'язове скорочення. Це суттєво ускладнює їх класифікацію за функціональними особливостями. Реальну перспективу для такого типу досліджень становлять наші методичні напрацювання щодо реєстрації активності м'язів при їх контрольованому механічному розтягуванні (механостимуляції) в ізотонічному режимі зі значною амплітудою скорочень та одночасною фіксацією сили й довжини скорочення. Ускладнює аналіз механокенетичних кривих і той факт, що алкогольна міопатія відбувається незалежно від периферичної нейропатії та інтоксикації печінки. Характерно, що атрофія м'язових волокон II типу не супроводжується фіброзом, некрозом і запальною інфільтрацією [12], причому частота виявленої атрофії м'язових волокон II В типу становила 70–75 %.

Із представлених даних видно чітку відмінність між рівнем зниження силової продуктивності та зміною довжини скорочення. Так, під впливом усіх досліджуваних періодів стимуляції спостерігають майже рівноцінне пригнічення обох динамічних параметрів на початку стимуляції. Однак зменшення амплітуд довжини скорочення зумовлює більш виражені зниження у відсотках зміни силової продуктивності м'яза вже після п'яти поодиноких скорочень. На відміну від рівномірної зміни амплітуди довжини, силові показники зменшуються зі значними флуктуаційними компонентами, що істотно знижує кінцеву загальну силову продуктивність м'яза відносно зміни довжини скорочення.

Відмінність між пригніченням силової продуктивності та зміною довжини, можливо, пояснюється залученням різних молекулярних мішеней їхньої дії [13]. Відомо, що біомеханічні властивості скелетних м'язів залежать від механічних властивостей структурних елементів та механічних характеристик взаємодії актоміозинового комплексу [14]. Отже, можливо, що отримані в дослідженнях зміни динамічних параметрів пов'язані з різним ступенем порушенням структури та механізму скорочення під впливом цього патологічного процесу.

Результати дослідження свідчать, що алкоголізація щурів призводить, як мінімум, до 2-х функціональних змін показників скорочувальних процесів, перший із яких полягає в необхідності збільшення часу релаксації для можливості адекватної м'язової відповіді на стимуляційні пули, а другий – у збільшенні часу дотетанічних періодів силової відповіді м'язів при застосуванні модульованої стимуляції. Ця функціональна особливість міопатичних м'язів матиме важливе значення для адекватної й коректної реалізації центральної моторної команди м'язовим апаратом. Із представлених даних ми можемо зробити висновок про те, що алкогольна міопатія проявлятиметься передусім при виконанні точних позиціонованих рухів і корекції точної цілеспрямованої зміни в суглобових кутах.

Неспроможність м'яза підтримувати сталу величину сили при тетанічному скороченні свідчить не лише про патологічний вплив хронічної алкоголізації на м'язову систему, але й про відмінності в молекулярних механізмах генерації силової відповіді та в розвитку динамічного руху м'язових волокон під час розвитку алкогольної міопатії. Відмінності в роботі м'яза впродовж досліджуваних етапів скорочення можна пояснити різницею в процесах взаємодії філаментів на етапах тетанічного та дотетанічного скорочення й нерівномірним впливом на ці процеси патологічних процесів, викликаних алкогольною міопатією.

Наявність суттєвої різниці в змінах сили та довжини скорочення показує існування патологічних змін у механізмі, що зумовлює зниження скоротливої здатності м'язів незалежно від їх холінергічної дії. Отже, можна припустити, що порушення роботи м'язових клітин при цих патологічних процесах відбувається не лише на рівні нервово-м'язової передачі, але й на рівні клітини та субклітинних структур.

Потрібно зауважити, що при недостатньому релаксаційному періоді ці ефекти можуть посилюватися флуктуаційними порушеннями м'язової динаміки, тобто нездатністю м'язів до точної фіксації стаціонарних ділянок скорочення, що на тлі збільшення дотетанічної фази скорочення призводитиме до систематичних помилок точного позиціонування.

Отже, вивчення механізмів функціонування скелетних м'язів, зокрема дослідження біомеханіки скорочення за умов розвитку алкогольної міопатії, є важливим для вдосконалення терапевтичних підходів під час лікування морфофункціональних порушень м'язової системи.

Джерела та література

1. Molecular and cellular events in alcohol-induced muscle disease / J. Fernandez-Sola, V. R. Preedy, C. H. Lang [et al.] // Alcohol Clin Exp Res. – 2007. – Vol. 31(12). – P. 1953–1962.

2. Relationship between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men / R. Estruch, J. M. Nicolas, E. Villegas E [et al.] // *Alcohol Alcohol.* – 1993. – Vol. 28. – P. 543–550.
3. Muscle antioxidant status in chronic alcoholism / J. Fernandez-Sola, G. Garcia, M. Elena [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2002. – Vol. 26. – P. 1858–1862.
4. Alcohol affects the skeletal muscle proteins, titin and nebulin in male and female rats / R. J. Hunter, C. Neagoe, H. A. Järveläinen et al.] // *J Nutr.* – 2003. – Vol. 133(4). – P. 1154–1157.
5. Ca²⁺ regulatory muscle proteins in the alcohol fed rat / K. Ohlendieck, S. Harmon, M. Koll [et al.] // *Metabolism.* – 2003. – Vol. 52(9). – P. 1102–1112.
6. Influence of nutritional status on alcoholic myopathy / J. M. Nicolas, G. Garcia, F. Fatjo [et al.] // *Am J Clin Nutrition.* – 2003. – Vol. 78(2). – P. 326–333.
7. Hydrogenperoxide causes greater oxidation in cellular RNA than in DNA / T. Hofer, C. Badouard, E. Bajak [et al.] // *Biol. Chem.* – 2005. – Vol. 386. – P. 333–337.
8. Абрамчук О. М. Вплив етилового спирту на динаміку скорочення скелетних м'язів у ізотонічному режимі / О. М. Абрамчук, Д. М. Ноздренко, О. П. Мотузюк // Науковий вісник Волинського національного університету ім. Лесі Українки. – 2008. – № 3. – С. 33–37.
9. Rubin E. Muscle damage produced by chronic alcohol consumption / E. Rubin // *American Journal of Pathology.* – 1976. – Vol. 83(3). – P. 499–516.
10. Oxidants, antioxidants and alcohol: implications for skeletal and cardiac muscle / V. R. Preedy, V. B. Patel, M. E. Reilly [et al.] // *Front Biosci.* – 1999. – Vol. 1(4). – P. 58–66.
11. Vary T. C. Restoration of protein synthesis in heart and skeletal muscle after withdrawal of alcohol / T. C. Vary, A. C. Nairn, C. H. Lang // *Alcohol Clin Exp Res.* – 2004. – Vol. 28. – P. 517–525.
12. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis / V. R. Preedy, J. Adachi, Y. Ueno [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2001. – Vol. 8(6). – P. 677–687.
13. Chronic muscle wasting in alcoholics - a histochemical and biochemical study / S. C. Sharma, R. C. Ray, A. K. Banerjee, C. Lakshmanan // *Ind. J Pathol Microbiol.* – 1990. – Vol. 33. – P. 244–249.
14. Protein and mRNA levels of the myosin heavy chain isoforms I, IIa, IIx and IIb in type I and type II fibre predominant rat skeletal muscles in response to chronic alcohol feeding / M. E. Reilly, G. McKoy, D. Mantle [et al.] // *J Muscle Res Cell Motil.* – 2000. – Vol. 21. – P. 763–773.

Зай Светлана, Матвиенко Татьяна, Билобров Владислав, Вулицкая Дарья, Мотузюк Александр. Динамика сокращения *m. gastrocnemius medialis* крыс при хронической алкоголизации. Цель работы – выявить и охарактеризовать признаки алкоголь-ассоциированного обременения вызванных сокращений скелетных мышц при хронической алкогольной миопатии на основании анализа показателей силовой производительности мышечной системы.

Моделирование хронической алкогольной миопатии в лабораторных крыс осуществлялось путем проведения хронического эксперимента с использованием метода энтерогастральной катетеризации в течение шести месяцев. Регистрация динамических показателей сокращения осуществлялась путем проведения острого эксперимента с использованием методов неингаляционной анестезии, дерматомии, фасциотомии и денервации. Для исследования силовой производительности и сократительной способности изолированной мышцы использовался тензометрический метод измерения напряженно-деформированного состояния изолированного мышечного препарата на основе электрического тензорезистора.

Результаты исследования показали, что алкоголизация крыс в течение 30 дней приводит, как минимум, к 2-м функциональным изменениям показателей сократительных процессов, первый из которых состоит в необходимости увеличения времени релаксации для возможности адекватного мышечного ответа на стимулирующие пулы, второй – в увеличении времени дотетаничных периодов силового ответа мышц при применении модулированной стимуляции. Данная функциональная особенность миопатических мышц будет иметь важное значение для адекватной и корректной реализации центральной моторной команды мышечным аппаратом. Из полученных данных мы можем сделать вывод о том, что алкогольная миопатия, в первую очередь, будет проявляться при выполнении точных позиционированных движений и коррекции точного целенаправленного изменения в суставных углах. Следует заметить, что при недостаточном релаксационном периоде эти эффекты могут усиливаться флуктуационными нарушениями мышечной динамики, то есть неспособностью мышц к точной фиксации стационарных участков сокращения, что на фоне увеличения дотетаничной фазы сокращения будет приводить к систематическим ошибкам точного позиционирования. Результаты исследования могут применяться в клинических условиях для характеристики локомоторной дисфункции в пострадавших с хронической алкогольной миопатией.

Ключевые слова: алкогольная интоксикация, алкоголизированные крысы, мышечное сокращение, изолированный мышечный препарат, *m. Gastrocnemius*.

Zaii Svitlana, Matvienko Tetyana, Bilobrov Vladyslav, Vylyt'ska Dariya, Motozyk Oleksandr. Dynamics in Contractions of Rat *m Gastrocnemius Medialis* under Chronic Alcoholism Condition. The research goal was to identify and characterize the traits of alcohol-associated suppression caused by contractions of skeletal muscles under chronic alcoholic myopathy by analysing muscle force performance in muscular system.

The registration of dynamic contraction performances was done by conducting an acute experiment using non-anion anesthesia, dermatome, fasciotomy and denervation methods. The isolated muscle force and contraction productivity were studied by using a strain-gauge method to determine the stress-strain state of an isolated muscular preparation on the basis of an electric strain gage. Experimental chronic alcohol myopathy in laboratory rats was conducted the method of enterogastral injection with a catheter for 30 days. The study showed that chronic 30 day alcohol intoxicated rats results in at least 2 functional changes of contraction performances. The first is the need to increase the relaxation time for the possibility of an adequate muscular response to stimulating pulls. The second is the increase of the time of pre-tetanic periods of muscle force response under condition of modulated stimulation. This functional feature of myopathic muscles will be important for the adequate and correct realization of the central motor commands in a muscular system. This result illustrates that alcoholic myopathy will be primarily developed when performing accurate positioning movements and correcting precise, targeted changes in articular angles.

In addition, the insufficient length of relaxation period may be increased by fluctuational disorders of muscle dynamics meaning, the muscles inability to accurately fix the stationary sites of contraction. On the background of an increase in the pre-tetanic phase of contraction that will lead to systematic errors in precise positioning.

The research results can be used in clinical condition to characterize the locomotor dysfunction in patients with chronic alcoholic myopathy.

Key words: alcohol intoxication, muscle contraction, isolated muscle preparation, m. Gastrocnemius.

Стаття надійшла до редколегії
22.04.2017 р.

УДК: 577.1:615

Ігор Щечкін,
Тетяна Гуща

Роль петлеподібних структур у конформаційній адаптації сироваткового альбуміну людини до зв'язування лігандів

Методами теоретичного конформаційного аналізу знайдено нову конформацію молекули сироваткового альбуміну людини, у якій переорієнтація субдомену Ia у глобулі пов'язана з конформаційним переходом петлеподібної ділянки 106–177. Аргументовано важливу роль такого переходу при утворенні комплексів білка з лігандом.

Ключові слова: глобула білка, домен, петлеподібна ділянка ланцюга, конформаційний аналіз, молекулярне моделювання.

Постановка наукової проблеми та її значення. Петлі та петлеподібні структури відіграють важливу роль у функціонуванні білків. Завдяки конформаційній гнучкості, петлі можуть самостійно зв'язувати ліганди або забезпечувати доступ лігандів до активних центрів [1]. У цьому дослідженні нас цікавило, наскільки тісно конформаційні зміни таких структурних елементів можуть бути пов'язані з перебудовою структури в більш крупних масштабах, зокрема впливати на переміщення один відносно іншого доменів білка.

Дослідження проводили на сироватковому альбуміні людини (САЛ), найпоширенішому білку системи кровообігу, відомому своєю винятковою здатністю до зв'язування й транспортування великого ряду лігандів – жирних кислот, метаболітів, ліків й інших хімічно різномірних сполук [2]. На сьогодні САЛ як важливий чинник фармакокінетичної поведінки багатьох лікарських препаратів став стандартною моделлю під час розробки та тестування *in silico* нових фізіологічно активних сполук [3]. Проте застосування такого підходу значною мірою залежить від доступності точних даних про конформаційні стани цього плазматичного білка.

Аналіз досліджень цієї проблеми. САЛ являє собою мономерний глобулярний білок і містить три структурно подібні спіральні домени I – III. Кожен із них поділяють на два субдомени – *a* і *b* [4]. Молекула сироваткового альбуміну людини, а також сироваткового альбуміну інших видів має гнучку структуру й легко змінює свою конформацію. Конформаційну гнучкість сироваткового альбуміну в різних умовах часто пов'язують із рухливістю його структурних доменів. Кристалографічний аналіз