

ДОСЛІДЖЕННЯ IN SILICO ПРОЦЕСІВ ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОГО ОБМІНУ В ЕРИТРОЦИТАХ ЛЮДИНИ

О. І. Доценко

Тіол-дисульфідна регуляторна система відіграє ключову роль в антиоксидантному захисті еукаріотичних клітин, контролює концентрації цитоплазматичного пероксиду водню (H_2O_2) при низьких окисних навантаженнях і відіграє помітну сигнальну роль у багатьох клітинних процесах. Незважаючи на численні дослідження ролі тіол-дисульфідної регуляції, консенсус щодо механізмів, задіяних в передачі сигналу від H_2O_2 до редокс-чутливих мішеней, і про те, як ця система інтегрує сигналізацію та антиоксидантний захист, ще не з'явився.

Математичне моделювання виявляється корисним для з'ясування механізмів антиоксидантного захисту та окисно-відновної сигналізації. Кінетичні моделі допомагають виявити прогалини та невідповідності в експериментальних даних, оцінюючи альтернативні механістичні гіпотези, розуміючи взаємодію багатьох факторів та взаємозв'язок між дизайном на молекулярному рівні та фенотипом. Наявність зручного програмного забезпечення для кінетичного моделювання сприяє розвитку цього підходу.

В зв'язку з цим, мета роботи полягала в кількісному обчислювальному моделюванні механізмів, за допомогою яких клітини ссавців контролюють внутрішньоклітинне накопичення H_2O_2 у періоди окисного стресу.

Створена математична модель тіол-дисульфідної регуляторної системи еритроцитів, до якої залучені процеси за участю пероксиредоксин (Prx), тіоредоксин (Trx) і тіоредоксинредуктази (TrxR)) та глутаредоксин. Модель побудована на основі точних кінетичних рівнянь у програмі COPASI і є доповненням раніше опублікованої моделі О. Dotsenko, 2016.

У моделі антиоксидантна здатність клітини була розділена на кілька гілок, причому кожна гілка описувала певний режим елімінації H_2O_2 , а саме: 1) елімінацію H_2O_2 ферментами каталазою і супероксиддисмутазою, 2) вилучення H_2O_2 ферментом глутатіонпероксидазою (GPx). Перший і другий шляхи уже були описані у попередній версії програми і не був змінений. Третій шлях елімінації H_2O_2 припадає на ферменти пероксиредоксин (Prx) у поєднанні з тіоредоксином (Trx), тіоредоксинредуктазою (TrxR) та NADPH. Концентрації метаболітів, задіяних у моделі, та кінетичні параметри рівнянь швидкостей були взяті з літературних джерел.

Результати розрахунків порівнювали з результатами розрахунків, отриманих за моделлю О. Dotsenko, 2016.

Показано, що зміна багатьох досліджуваних параметрів має пороговий характер, що свідчить про те, що клітини можуть досить довго знаходитися практично у фізіологічному стані при зміні зовнішніх умов. Показано, що тіол-дисульфідна система антиоксидантного захисту розширює її запас міцності у протистоянні окисному стресу. Проаналізована чутливість змінення вмісту метаболітів до навантаження перекисом водню. Модель дає прогнози інтенсивності окислення білкових тіольних груп. Показана залученість моно- та дитіолових груп білків у протидію окисному стресу за умов критичної концентрації перекису водню.

Показано, що підвищення продукції ендогенного H_2O_2 призводить до істотної зміни співвідношень GSSG/2GSH і NADP/NADPH, що може бути причиною зміни швидкостей і напрямку протікання окислювально-відновних процесів, і як наслідок, зміни функціональної активності еритроцитів.