

циональные изменения, охватывающие определенные стадии процесса адаптации к характеру питания. Четко прослеживаются изменения в клеточных структурах, органеллах каемчатых энтероцитов тонкой кишки; характер расположения микроворсинок, их параметров; изменения в митохондриальном аппарате (форма, толщина митохондрий); плотность в расположении актиновых микрофиламентов гликокаликса; пикноз ядер; отек интерстиция; расположение гранулярной эндоплазматической сети; разрушение десмосом; различная степень зрелости митохондрий и активности ферментов сукцинатдегидрогеназы и пероксидазы; деструктивные изменения десмосом; локализация прочных и щелевых контактов).

Определяются стадии тканевой и мембранной адаптации эпителия тонкой кишки в зависимости от возраста и характера вскармливания. Большая вероятность возникновения патологических изменений в стенке тонкой кишки, как и в других отделах пищеварительного тракта, может проявляться у крысят, получающих смешанное или искусственное питание. Выявленные тонкие морфо – функциональные характеристики ультрамикроскопических срезов могут служить основой для интерпретации различных патологических процессов в кишечнике у детей при разных типах питания (грудное, смешанное и обычное).

Питание, являясь обязательным условием существования организма человека, определяет его продолжительность и качество жизнедеятельности при различном характере среды обитания. Соблюдение принципов рационального питания способствует активной долголетию, формирует культуру питания, являющуюся составной частью культуры общества. Питание в числе других составляющих определяет качество жизни человека в условиях современной цивилизации.

В гастроэнтерологии при интерпретации различных критериев оценки воспалительных заболеваний органов пищеварительного тракта важное значение имеют данные о морфологических особенностях строения слизистой оболочки тонкой и толстой кишки, в частности, всасывающих энтероцитов, обеспечивающих доставку в кровь питательных веществ. Последние необходимы для клеточного метаболизма всех органов, для поддержания внутриклеточного гомеостаза. О состоянии клеток в целом можно судить на основании изучения морфологических изменений митохондрий и активности ферментов. По данным авторов (А. Teigin, 1998; G. Webster, 1999), морфофункциональное состояние митохондриального аппарата является маркером ряда наследственных заболеваний.

Результаты морфологических изменений митохондрий, как и других структур клеток эпителия слизистой оболочки стенки тонкой кишки, могут служить основой для гастроэнтерологических научных исследований в медицинской практике по изучению нормы и изменению эпителия слизистой оболочки отделов пищеварительного тракта при нарушениях митохондриального аппарата.

## ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЭСТРОГЕНСВЯЗЫВАЮЩИХ БЕЛКОВ АЛЬФА-ФЕТОПРОТЕИНА С 17 $\beta$ -ЭСТРАДИОЛОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

<sup>1</sup>Молдогазиева Н.Т., <sup>1</sup>Терентьев А.А.,

<sup>2</sup>Антонов М.Ю., <sup>2</sup>Шайтан К.В.

<sup>1</sup>*Кафедра биохимии Российского государственного  
медицинского университета, Москва*  
<sup>2</sup>*Кафедра биоинженерии Московского государственного  
университета им. М.В. Ломоносова,  
Москва*

Альфа-фетопроtein (АФП) – основной онкофетальный белок млекопитающих, который характеризуется молекулярной массой около 70 кДа и трехдоменным пространственным строением. Одной из возможных биологических функций АФП может являться связывание и транспорт различных гидрофобных лигандов, в том числе эстрогенов.

Способность с высокой аффинностью связывать как свободные, так и иммобилизованные эстрогены была продемонстрирована для АФП мыши и крысы. Для альфа-фетопротеина человека было показано высокоэффективное связывание иммобилизованных эстрогенов. Локализация эстрогенсвязывающего участка АФП крысы была произведена с использованием химерного белка и было показано, что он расположен в домене III и включает аминокислотные остатки (а.о.) 423-506. Предполагается, что пептидный фрагмент, состоящий из 15 а.о., ELIDLTKGMVSIAS (424-438), является высокоаффинным (с Kd около 10<sup>-8</sup> М) эстрогенсвязывающим участком АФП крысы. Аналогичный участок был обнаружен в составе АФП мыши. Путем сравнения первичных структур АФП человека и крысы был выявлен участок ELMAITRKMAATAAT (а.о. 428-442), который, предположительно может также быть высокоаффинным эстрогенсвязывающим участком АФП человека. С использованием метода конкурентного анализа было показано, что пептидный фрагмент АФП человека AADPIGHLCIRHEM (а.о. 458- 472) способен связывать 17 $\beta$ -эстрадиол со средней аффинностью (Kd около 10<sup>-5</sup> М).

Целью нашего исследования являлось изучение эстрогенсвязывающей способности вышеуказанных пептидных фрагментов с использованием метода молекулярной динамики (МД). Для этого были созданы модельные системы, состоящие из молекул пептидов и 17 $\beta$ -эстрадиола в различных соотношениях (1:1, 1:4 и 4:1) с различным исходным расположением пептидов и гормона. МД расчеты осуществляли при длине траектории 10 нс с использованием термостатов Берендсена и столкновительного с заданными температурами 300, 600 и 1000К. Обработку полученных траекторий осуществляли с помощью оригинальной программы для расчета парных расстояний и свободной энергии взаимодействия ( $\Delta F$ ).

Была произведена оценка связывающей способности каждого пептида и аминокислотных остатков, предпочтительно участвующих во взаимодействии. Показано, что в составе пептида ELMAITRKMAATAAT АФП человека во взаимодействии участвуют следующие а.о.: Glu-428, Leu-429, Ile-432, Arg-

434, Met-436, Ala-440, Ala-441 и Thr-442. В составе низкоаффинного пептида АФП человека предпочтительными являются а.о. Ala-458, Ala-459, Asp-460, Ile-461, Ile-462, His-465 и Arg-469. В составе пептидного фрагмента АФП крысы в образовании комплекса с гормоном участвуют Glu-424, Asp-427, Lys-432, Met-433, Ile-435, Ala-436 и Ser-437. Связывание гормона зависело также от изменения конформации пептидов, оцениваемому по двумерным и трехмерным картам распределения плотности вероятности для торсионных углов  $\phi$ ,  $\psi$ ,  $\chi$ .

### ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К МНОГОФАКТОРНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ

Мохосоев И.М., Терентьев А.А.

*Российский государственный  
медицинский университет,  
Москва*

Расшифровка генома человека предоставила ученым обширную фундаментальную информацию в области биологии и медицины, которую еще необходимо тщательно проанализировать и применить на практике. Одной из задач геномики является разработка новых подходов ранней диагностики и выявления предрасположенности к разным заболеваниям и разной чувствительности к лекарственным препаратам в различных популяциях человека. Для решения этой задачи обычными экспериментальными методами (таких как, определение уровня экспрессии генов в циркулирующих лимфоцитах, протеомный анализ внутренних жидкостей, молекулярный анализ биоптатов тканей и др.) требуется достаточно большое количество времени, большие физические и экономические затраты.

Применение современных компьютерных технологий позволяет одновременно исследовать экспрессию десятков тысяч генов при условии доступа к геномным базам данных, а также при наличии образцов ДНК, аппаратуры для проведения ПЦР и секвенатора ДНК. На основе анализа ДНК разработаны тесты, позволяющие получать информацию о большом числе генов, кодирующих искомые белки и способных внести вклад в различную устойчивость или подверженность заболеваниям и восприимчивости к лекарствам. Большинство заболеваний и различия в восприимчивости к действию лекарств обусловлены множеством факторов, как генетических (гены и их продукты), так и негенетических (факторы окружающей среды и др.), т.е. являются многофакторными. Таким образом, возникает необходимость идентифицировать множественные гены, ассоциированные со сложными многофакторными заболеваниями, такими как онкологические и сердечно-сосудистые заболевания, диабет, болезни Альцгеймера и Паркинсона, некоторые формы психических расстройств и др.

Так, нонсенс мутации, приводящие к замене только одной аминокислоты, были обнаружены в 3-х генах, у больных с ранней аутосомной доминантной формой болезни Альцгеймера. Мутации были обнаружены в гене, кодирующем белок-предшественник

$\beta$ -амилоида и расположенном на 21-ой хромосоме, а также гене пресенилина1 (PSEN1) на хромосоме 14 и гене пресенилина2 (PSEN2) на хромосоме 2. В результате у больных наблюдается увеличения содержания пептида  $A_{42}$ , который, возможно является первичным нейротоксичным агентом, участвующем в патогенезе заболевания. Другим генетическим фактором риска при болезни Альцгеймера является полиморфизм гена АРОЕ, кодирующего аполипопротеин E – белок липопротеидов низкой плотности. Выявлено 3 варианта гена (АРОЕ  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ), которые кодируют белки, различающиеся только по одной аминокислоте. Обладание одним АРОЕ  $\epsilon 4$  аллелем примерно в два раза увеличивает риск возникновения болезни Альцгеймера. Точнее, эффект аллеля АРОЕ  $\epsilon 4$  заключается в уменьшении возраста возникновения заболевания: болезнь возможна на 5-10 лет раньше при наличии одного аллеля и на 10-20 лет раньше при наличии двух аллелей. Замена остатка аргинина на глутамин в 506-ом положении (Arg506Glu), обусловленная мутацией в гене фактора V, предотвращает деградацию этого фактора и способствует тромбообразованию. Эта замена увеличивает риск инфаркта миокарда, инсульта и тромбоза вен у мужчин.

Наибольшие успехи были достигнуты в случае фенотипических признаков, обусловленных изменениями в одном гене. Точечный нуклеотидный полиморфизм (SNP- single nucleotide polymorphism, СНИП), обусловленный вариациями в гене, когда один нуклеотид заменяется на другой, составляет примерно 90% всех изменений в геноме человека. СНИПы появляются с частотой 1 на каждые 800-1200 оснований. Теоретически возможно существование примерно 3 млн. СНИПов. Установлено, что СНИПы возникают как в кодирующей, так и в некодирующей части генома. Они эволюционно стабильны, не меняются от поколения к поколению и передаются по наследству. Одной из целей геномики является идентификация комбинаций СНИПов, ассоциированных с определенными изменениями в функционировании белков, обуславливающих, в свою очередь, изменения метаболических процессов, лежащих в основе физиологических функций и возникновения тех или иных заболеваний. Основная задача - создание карт СНИПов на протяжении всего генома человека.

### СИНДРОМ «СУХОГО ГЛАЗА» КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Обрубова Г.А., Овченков В.С.,

Обрубов С.А., Лысова И.А.

*Институт пластической хирургии и  
косметологии МЗ РФ,*

*ГОУ ВПО «Российский Государственный  
Медицинский Университет Федерального агентства  
по здравоохранению и социальному развитию»,  
Москва*

Анатомо-функциональный подход, основанный на принципе единства системы «глаз-веки-гонады», позволяет рассматривать проблему синдрома «сухо-