

# Протеомный анализ эффектов тиоктовой кислоты в составе меглюмина тиоктата

Торшин И.Ю.<sup>1,3</sup>, Громова О.А.<sup>1,2</sup>, Коифман О.И.<sup>3</sup>, Майорова Л.А.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> – ФИЦ ИУ РАН Институт современных информационных технологий в медицине, г. Москва

<sup>2</sup> – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ивановская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Иваново

<sup>3</sup> – ГБОУ ВО «Ивановский государственный химико-технологический университет», г. Иваново

**Резюме.** Протеомный анализ указал на 6 целевых белков тиоктовой кислоты (ТК) и 11 белков метаболизма ТК. Все установленные белки являются митохондриальными белками. В целевых белках (Р-белок, Н-белок, липоамид ацилтрансфераза, дигидролипидиллин ацетилтрансфераза, X-белок пируватдегидрогеназы, дигидролипидиллизин сукцинилтрансфераза) ТК является кофактором, ковалентно связанным со специфическими остатками лизина и необходима для переработки глицина и других аминокислот, поддержания активности цикла Кребса. Недостаточная активность этих целевых белков (вследствие генетических дефектов или глубокого дефицита ТК) приводит к митохондриальной недостаточности, гиперглициемии, билиарному циррозу, синдрому «мочи кленового сиропа» и другим нарушениям метаболизма. Недостаточная активность 11 белков метаболизма ТК ассоциирована со множественными нарушениями функции митохондрий, лактоацидозом и анемией. Таким образом, ТК принципиально важна для поддержки функции митохондрий и энергетического метаболизма клетки.

**Ключевые слова:** тиоктовая кислота, меглюмина тиоктат, протеомика, митохондриальная недостаточность, биоинформатика, Тиогамма

## Proteomic analysis of the effects of thioctic acid within meglumine thioctate

Torshin I.IU.<sup>1,3</sup>, Gromova O.A.<sup>1,2</sup>, Koifman O.I.<sup>3</sup>, Maiorova L.A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> – Institute of Modern Information Technologies in Medicine, Federal Research Center «Computer Science and Control», RAS

<sup>2</sup> – Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ivanovo State Medical Academy» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

<sup>3</sup> – «Ivanovo State University of Chemistry and Technology»

**Resume.** Proteomic analysis indicated 6 target proteins of thioctic acid (TA) and 11 proteins of TA metabolism, all of which are mitochondrial proteins. In the structure of the target proteins (namely, P-protein, H-protein, lipoamide acyltransferase, dihydrolypoyline acetyltransferase, X-protein pyruvate dehydrogenase, dihydrolyllyzine succinyltransferase), TA is a cofactor which is covalently bound to specific lysine residues and which is required for processing glycine and other amino acids, thus maintaining the activity of the Krebs cycle. Insufficient activity of these target proteins (due to either genetic defects or nutritional TA deficiency) leads to mitochondrial insufficiency, hyperglycinemia, biliary cirrhosis, "maple syrup urine" syndrome and other metabolic disorders. Insufficient activity of the 11 proteins of TA metabolism is associated with multiple disorders of mitochondrial function, lactic acidosis and anemia. Thus, TA is fundamentally important for supporting the function of mitochondria and of the cellular energy metabolism.

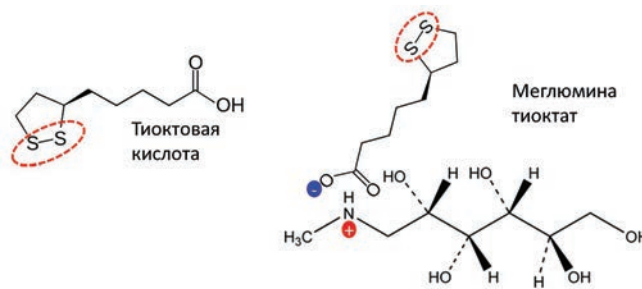
**Keywords:** thioctic acid, meglumine thioctate, proteomics, mitochondrial insufficiency, bioinformatics, Thiogamma

Автор, ответственный за переписку:

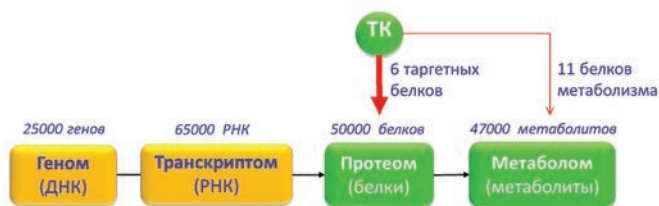
Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России; 153000, г. Иваново, Шереметевский пр., 8; тел.: +7 (4932) 41-65-25; e-mail: unesco.gromova@gmail.com

## Введение

Тиоктовая кислота (ТК, известна также как липоевая кислота или витамин N) используется как безопасное противодиабетическое средство из группы витаминоподобных веществ, способствующее преодолению инсулинорезистентности и нормализации концентрации глюкозы в крови [1] (рис. 1). Тиоктовая кислота применяется как сама по себе, так и в составе ионных солей (таких как тиоктат меглюмина, см. рис. 1). Являясь кофактором ряда белков энергетического метаболизма, ТК повышает чувствительность клеток к инсулину, стимулирует утилизацию углеводов и аминокислот, снижает гиперинсулинемию. Тиокто-



**Рис. 1.** Химическая структура тиоктовой кислоты и меглюмина тиоктата. Выделены два атома серы в составе молекулы ТК



**Рис. 2.** Биологические эффекты тиоктовой кислоты в постгеномной перспективе

вая кислота также оказывает гепатопротекторное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, противовоспалительное действие [2–4]. ТК не только используется для лечения диабетической периферической невропатии, но и может оказывать нейропротекторное действие при болезни Альцгеймера [5, 6]. В базе данных PUBMED представлены 5170 исследований по ТК.

С целью формулировки более детальных механизмов осуществления биологических и фармакологических эффектов ТК в ходе настоящей работы был проведён анализ возможных взаимодействий ТК с белками протеома человека. Для оценки реального масштаба воздействия ТК на организм человека следует рассмотреть их эффекты в постгеномной перспективе (рис. 2): т.е. в рамках воздействия на геном (совокупность всех генов организма), транскриптом

(совокупность всех РНК), протеом (совокупность всех белков) и метаболом (совокупность всех метаболитов).

Важно отметить, что за биологические роли ТК отвечают специфические взаимодействия ТК и её производных с белками *протеома*. Взаимодействия отрицательно заряженных молекул ТК с отрицательно заряженными молекулами ДНК и РНК нестабильны, низкоспецифичны и не представляют биологического интереса. В то же время, проведённые нами поиски по базам данных протеома человека (NCBI PROTEIN, EMBL, UNIPROT, Human Proteome Map (HPM), BIOCYC-HUMAN и др.) показали, что в протеоме человека существуют, по меньшей мере, 17 белков, активность которых связана с метаболизмом ТК. Системно-биологический и биоинформационный анализ этого массива белков посредством метода функционального связывания [7] позволил выделить 6 таргетных белков, посредством которых осуществляются фармакологические эффекты ТК.

### Материалы и методы

Протеомные эффекты тиоктовой кислоты анализировались с использованием метода функциональных взаимосвязей – одной из информационных технологий современной биоинформатики. Данный метод основан на системном рассмотрении органов, тканей, клеток и их мельчайших компонентов – бел-



**Рис. 3.** Основы системно-биологического подхода к анализу белков, имеющих отношение к метаболизму ТК

ков, ДНК, метаболитов (в т. ч. витаминов и других микронутриентов), в рамках фундаментальных основ молекулярной биологии и биохимии [7]. Так, на основе информации определённой геномной ДНК синтезируется соответствующий белок, выполняющий строго очерченный круг специфических функций. Как врождённые мутации гена, так и дефициты кофакторов белков, имеющих отношение к метаболизму ТК, будут приводить к падению активности тех или иных белков и проявлению той или иной специфической клинической симптоматики (рис. 3).

Метод анализа функциональных взаимосвязей, соединяя данные различных уровней информации (данные о моногенных заболеваниях, биохимические данные о кофакторах белков, данные о клеточных ролях белков, симптоматику и критерии диагностики заболеваний и т. д.) в различных базах данных (БД) позволяет систематически рассмотреть все возможные биологические роли ТК [7]. В целом, при использовании метода анализа функциональных взаимосвязей (см. рис. 3) каждый белок протеома человека представлен строкой в списке, включающем такие описания белка/гена как:

- аминокислотная последовательность белка;
- список аминокислотных паттернов белка (например, паттернов, соответствующих сайтам связывания тиоктовой кислоты, активным центрам соответствующих ферментов и др.);
- список эссенциальных кофакторов белка (производные витаминов, микроэлементы и т. п.);
- список моногенных заболеваний, связанных с полной или частичной потерей активности этого белка и соответствующего гена;
- список клинических симптомов рассматриваемых моногенных заболеваний;
- список клеточных функций белка (по БД Gene Ontology, GO и др.);
- список отдельных симптомов заболеваний, список диагнозов по МКБ-10 и другая информация из баз данных.

Далее, в полученном списке выделяются гены, соответствующие таргетным белкам ТК и белкам метаболизма ТК, проводятся последующие анализы биологических ролей этих белков на основании статистических критериев. Для статистической обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчёт числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа. Сравнение прогнозируемых и наблюдаемых частот встречаемости исследуемых признаков проводилось с помощью критерия  $\chi$ -квадрат, критерий Вилкоксона–Манна–Уитни и тест Стьюдента. Для статистической обработки материала использовалась прикладная программа STATISTICA 6.0 и электронные таблицы Microsoft Excel.

## Результаты исследования

В результате проведения анализа генома и протеома человека методом функциональных взаимосвязей были установлены 6 таргетных белков, которые осуществляют механизмы воздействия препаратов на основе ТК на метаболизм и регенерацию хряща и 11 белков метаболизма ТК (табл. 1). Следует подчеркнуть, что все перечисленные в табл. 1 ТК-зависимые белки являются белками митохондрий.

### **Белки с тиоктатным кофактором (таргетные белки ТК)**

В результате проведённого анализа протеомных баз данных было найдено 6 белков, в которых тиоктовая кислота является эссенциальным кофактором, ковалентно связанным со специфическими остатками лизина в структурах этих белков. Все 6 белков принципиально важны для энергетического метаболизма клетки и поддержки функции митохондрий. *Дефицит тиоктовой кислоты приведёт к резкому снижению активности этих белков, что будет приводить к клинической картине, схожей с теми или иными клиническими проявлениями описываемых ниже дефектов генов.*

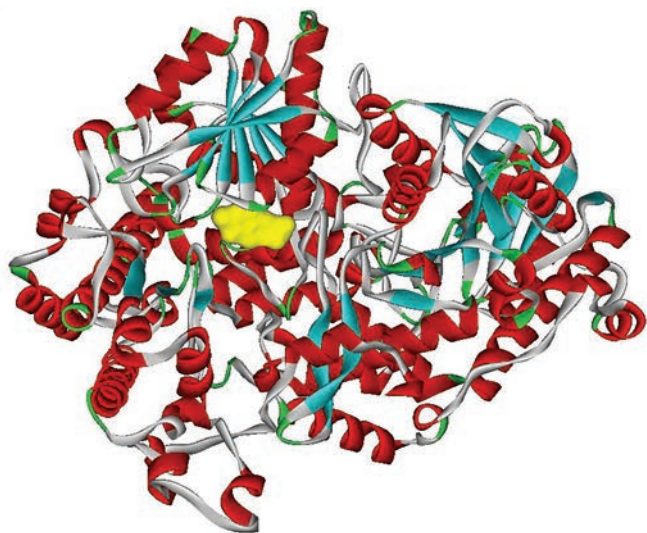
*Глицин-декарбоксилирующая дегидрогеназа митохондрий* или P-белок (ген GLDC) катализирует переработку глицина, связывая NH-группу глицина пиридоксальфосфатным кофактором (рис. 4). При этом высвобождается молекула CO<sub>2</sub>, а остающаяся часть глицина в форме метиламина переносится на липоамидный кофактор H-белка (GCSH). Глицин-декарбоксилирующая дегидрогеназа стимулируется тиоктовой кислотой. Дефекты гена GLDC приводят к некетолической гиперглицинемии, сопровождающейся накоплением значительных количеств глицина в жидкостях организма и характеризующейся тяжёлыми неврологическими симптомами (OMIM: 605899).

*H-белок расщепления глицина в митохондриях* (ген GCSH) участвует во второй стадии переработки глицина, переносит метиламиновую группу глицина из рассмотренного выше P-белка (GLDC) в T-белок (GCST). В структуре данного белка (рис. 5) молекула тиоктовой кислоты является кофактором, ковалентно связанным с остатком лизин-107 с образованием липоиллизина. При дефектах гена GCSH возникает некетолическая гиперглицинемия и глицинурия (OMIM: 605899).

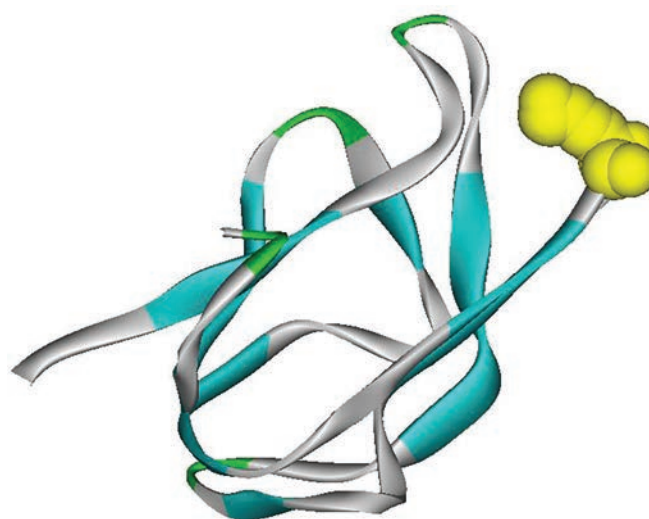
Липоамид-ацилтрансфераза митохондрий (ген DBT) конвертирует альфа-кетокислоты в ацилкофермент-A и CO<sub>2</sub>. Данный фермент состоит из трёх субъединиц: декарбоксилазы альфа-кетокислот с разветвлённой цепью (субъединица E1), липоамид-ацилтрансферазы (субъединица E2) и липоамиддегидрогеназы (субъединица E3). Тиоктат – кофактор, связанный ковалентно с лизином-105 липоил-связывающего домена белка (рис. 6). При дефектах гена DBT активность фермента резко снижается и формируется

Результаты полнопротеомного анализа тиоктовой кислоты

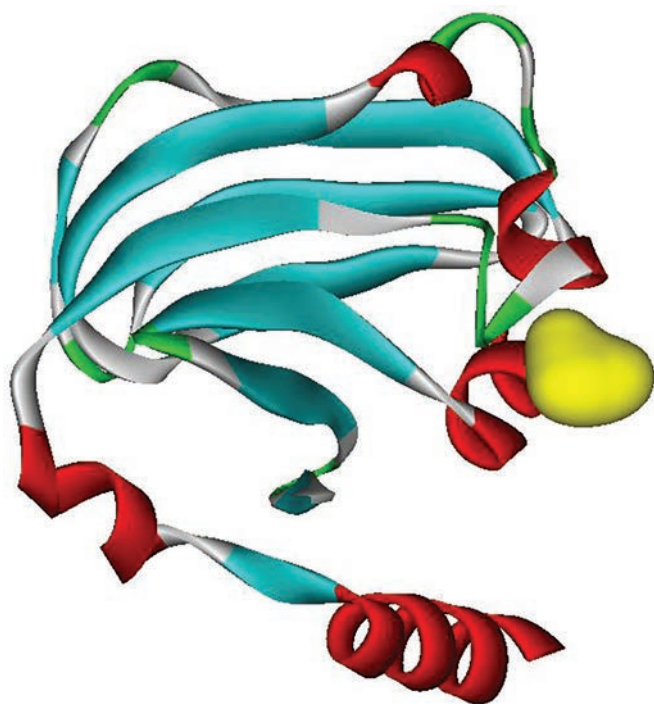
Ген	Белок	Функция	Роль ТК	Генетические заболевания
Белки с тиоктатным кофактором				
GLDC	Глицин-декарбоксилирующая дегидрогеназа митохондрий (P-белка)	Переработка глицина с выделением CO <sub>2</sub> , активация H-белка (GCSH)	Активация белка	Некетотическая гиперглицинемия (OMIM: 605899)
GCSH	H-белок расщепления глицина в митохондриях	Переработка глицина, активация T-белка (GCST)	Кофактор, связанный ковалентно	Некетотическая гиперглицинемия (OMIM: 605899)
DBT	Липоамид-ацилтрансфераза митохондрий	Конверсия альфа-кетокислот в ацил-кофермент-A и CO <sub>2</sub> .	Кофактор, связанный ковалентно	Первичный билиарный цирроз (OMIM: 245348), синдром «мочи кленового сиропа» (OMIM: 248600)
DLAT	Дигидролипоиллин ацетилтрансфераза пируватдегидрогеназы митохондрий	Конверсия пирувата в ацетил-CoA и CO <sub>2</sub>	Ковалентно связанный кофактор	Первичный билиарный цирроз (OMIM: 245348)
PDHX	X-белок пируватдегидрогеназы митохондрий	Закрепление молекулы дигидролипиамададегидрогеназы (E3)	Кофактор, связанный ковалентно	Дефицит пируватдегидрогеназы (OMIM: 245349)
DLST	Дигидролипоиллизин сукцинилтрансфераза оксоглутаратдегидрогеназы митохондрий	Конверсия 2-оксоглутарата в сукцинил-CoA и CO <sub>2</sub> , переработка лизина	Кофактор, связанный ковалентно	Дефицит DLST
Белки биосинтеза и метаболизма тиоктовой кислоты				
NFU1	Белок сборки железо-серных кластеров в митохондриях	Сборка [4Fe-2S] кластеров и их доставка в целевые белки	Биосинтез тиоктовой кислоты	Множественный синдром митохондриальной дисфункции (OMIM: 605711)
OXSM	3-оксоацил-протеин синтаза митохондрий	Биосинтез тиоктовой кислоты, поддержка митохондриальной функции	Биосинтез тиоктовой кислоты	Дефицит OXSM
SLC5A6	Na-зависимый мультивитаминный транспортер	Транспортирует пантотенат, биотин и тиоктат	Транспорт тиоктовой кислоты	Дефицит SLC5A6, нарушения обмена витаминов B <sub>5</sub> и H
BOLA3	VolA-подобный белок 3	Сборка митохондриальных железо-серных кластер-кофакторов	Биосинтез тиоктовой кислоты	Множественный синдром митохондриальной дисфункции 2 (OMIM: 614299)
IBA57	Трансфераза CAF17 митохондрий	Созревание белков с 4Fe-4S кластерами, биосинтез гема	Биосинтез тиоктовой кислоты	Синдром множественных митохондриальных дисфункций 3 (OMIM: 615330)
DLD	Дигидролипоилдегидрогеназа митохондрий	Переработка глицина, компонент пируватдегидрогеназы	Метаболизм тиоктовой кислоты	Дефицит дегидролипоамид дегидрогеназы (OMIM: 246900)
ACSM1	Ацил-кофермент синтаза-1 митохондрий	Тиоктат-активирующий фермент, необходим для поддержки активности липоилтрансферазы	Активация тиоктовой кислоты	Дефицит ACSM1
LIAS	Липоилсинтаза митохондрий	Синтез эндогенной тиоктовой кислоты	Биосинтез тиоктовой кислоты	Гиперглицинемия и лактоацидоз с судорогами (OMIM: 614462)
LIPT1	Липоилтрансфераза 1 митохондрий	Переносит липоильную группу на остатки лизинов тиоктат-зависимых ферментов	Липоилирование белков	Дефицит липоилтрансферазы-1, лактоацидоз (OMIM: 616299)
LIPT2	Липоилтрансфераза 2 митохондрий	Перенос октановой кислоты на тиоктат-зависимые ферменты	Липоилирование белков	Дефицит LIPT2
GLRX5	Связанный с глутаредоксином белок-5 митохондрий	Сборка железо-серных кластеров для липоилирования белков, синтез гемоглобина	Липоилирование белков	пиридоксин-резистентная сидеробластная анемия (OMIM: 616860)



**Рис. 4.** Пространственная структура глицин-декарбоксилирующей дегидрогеназы митохондрий (Р-белок, ген GLDC). Модель на основе PDB 4lhd. Поверхность жёлтого цвета обозначает сайты связывания молекул глицина и тиоктовой кислоты в данном белке



**Рис. 6.** Пространственная структура липоил-связывающего домена липоамид ацилтрансферазы митохондрий (ген DBT). Модель на основе PDB файла 1k8m. Жёлтым цветом выделен остаток лизина-105, к которому производится ковалентное присоединение молекулы тиоктовой кислоты



**Рис. 5.** Пространственная структура липоил-связывающего домена Н-белка расщепления глицина в митохондриях (ген GCSH). Модель на основе PDB 3wdn. Поверхность жёлтого цвета обозначает сайт связывания тиоктовой кислоты

первичный билиарный цирроз – прогрессирующее холестатическое заболевание печени, характеризующееся наличием аутоантител против субъединицы E2 в сыворотке крови, воспалительной облитерацией внутрипечёночного желчного протока, приводящей к

повреждению паренхимы печени и циррозу. Дефекты гена DBT также ассоциированы с синдромом «мочи кленового сиропа» – дефектом катаболического пути аминокислот с разветвленной цепью (лейцин, изолейцин и валин), накопление которых приводит к энцефалопатии, прогрессирующей нейродегенерации, задержке умственного и физического развития (OMIM: 248600).

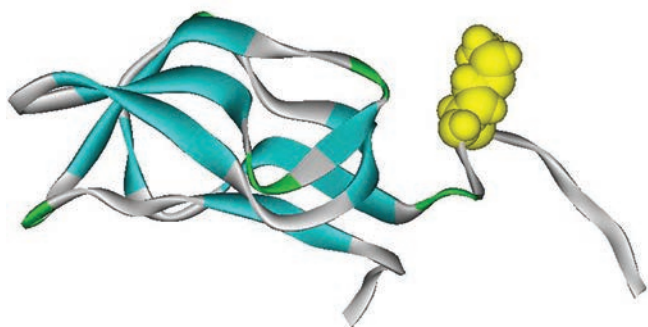
*Дигидролипоил ацетилтрансфераза митохондрий* (ген DLAT) является компонентом пируватдегидрогеназы. Пируватдегидрогеназный комплекс конвертирует пируват в ацетил-CoA и CO<sub>2</sub> и представляет собой центральный узел метаболизма, соединяющий гликолиз и цикл Кребса. В цикле Кребса происходит превращение двух- и трёх-углеродных соединений, образующихся как промежуточные продукты в живых организмах при распаде углеводов, жиров и белков, до CO<sub>2</sub>. Кроме синтеза АТФ, цикл Кребса – важный источник молекул-предшественников, из которых в ходе других биохимических превращений синтезируются такие важные для жизнедеятельности клетки соединения как аминокислоты, углеводы, жирные кислоты и др. Все реакции цикла Кребса в эукариотических клетках протекают внутри митохондрий, причём катализирующие их ферменты (кроме сукцинатдегидрогеназы) находятся в митохондриальном матриксе.

Важно отметить, что ферменты, осуществляющие химические реакции цикла Кребса, нуждаются в определённых микронутриентных кофакторах, среди которых наиболее известны витамины группы В и ТК. Во-первых, «вход» в цикл Кребса через пируватный каскад обеспечивается пируватдегидрогеназой, для активности которой принципиально важны ТК, ионы Mg<sup>2+</sup> и витамин В1 (в форме тиамин фосфата). Во-вторых,

в четырёх реакциях цикла участвует никотинамид аденин динуклеотид (NAD), производное витамина PP (B3). Во-вторых, не менее четырёх реакций цикла осуществляются посредством ацил-кофермента А (CoA), производное пантотеновой кислоты (витамин B5). Для протекания цикла реакций также необходимы такие кофакторы, как кофермент Q, гем, железо-серный кластер (4Fe-4S), кальций, марганец и магний и др [8].

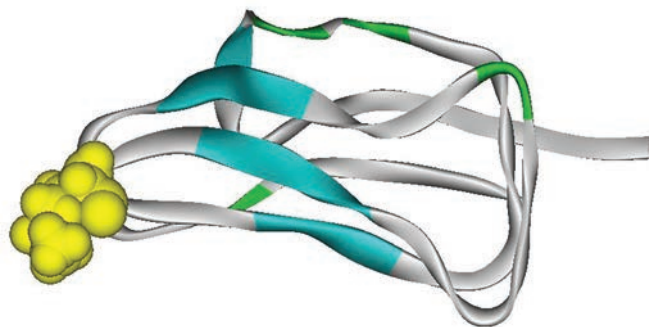
Для активности *тиоктат-зависимой дигидролипоил ацетилтрансферазы* необходимо ковалентное присоединение тиоктовой кислоты к соответствующему остатку лизина в структуре белка. Нуклеотидные дефекты гена DLAT приводят к первичному билиарному циррозу с аутоантителами к субъединице E2 комплекса пируватдегидрогеназы, лактоацидозу, что клинически выражается неврологической дисфункцией, сопровождающейся гипотонией и атаксией (OMIM: 245348).

*X-белок пируватдегидрогеназы митохондрий* (ген PDHX) необходим для прикрепления молекулы дигидролипоидадегидрогеназы (субъединица E3) к комплексу пируватдегидрогеназы. Тиоктат – кофактор, ковалентно связанный с лизином-97 X-белка (рис. 7). Генетические дефекты ассоциированы с дефицитом пируватдегидрогеназы-E3-связывающего белка, что клинически проявляется гипотонией и задержкой психомоторного развития (OMIM: 245349).



**Рис. 7.** Пространственная структура X-белка пируватдегидрогеназы митохондрий (ген PDHX). Жёлтым цветом выделен остаток лизина-97, к которому производится ковалентное присоединение молекулы тиоктовой кислоты

*Дигидролипоиллизин сукцинилтрансфераза* митохондрий (ген DLST) является частью 2-оксоглутаратдегидрогеназы, которая конвертирует 2-оксоглутарат в сукцинил-CoA и CO<sub>2</sub>, состоит из 2-оксоглутаратдегидрогеназы (субъединица E1), дигидролипоил сукцинилтрансферазы (субъединица E2) и липоамиддегидрогеназы (субъединица E3). Дефекты гена DLST или глубокий дефицит тиоктовой кислоты, которая является ковалентно связываемым кофактором фермента (рис. 8), приводят к дефициту активности 2-оксоглутаратдегидрогеназы и резкому падению энергетического метаболизма митохондрий и клетки в целом.



**Рис. 8.** Пространственная структура липоил-связывающего домена дигидролипоиллизин сукцинилтрансферазы 2-оксоглутаратдегидрогеназы митохондрий (ген DLST). Модель на основе PDB 1pmr. Жёлтым цветом выделен остаток лизина-44, к которому производится ковалентное присоединение молекулы тиоктовой кислоты

### **Белки биосинтеза и метаболизма тиоктовой кислоты**

Несмотря на то что белки этой группы, так или иначе, взаимодействуют с молекулой тиоктовой кислоты, экзогенная (т. е. вносимая с препаратом) тиоктовая кислота не будет оказывать существенного влияния на активность этих белков. Эти белки важны, во-первых, для биосинтеза эндогенной тиоктовой кислоты и, во-вторых, для липоилирования рассмотренных выше белков таргетных белков ТК. Важность этих белков состоит и в том, что для пациентов с дефектами генов, приводящих к нарушению биосинтеза тиоктовой кислоты, принципиально необходимы дотации тиоктовой кислоты со специальными препаратами (например, Тиогамма).

При отсутствии дефектов генов метаболизма тиоктовой кислоты, эндогенная тиоктовая кислота синтезируется в митохондриях клеток из октановой кислоты и железо-серных кластеров типов «4Fe-4S» и «4Fe-2S». Эти железо-серные кластеры необходимы для переноса двух атомов серы в молекулу октановой кислоты с образованием ТК. Данный процесс может протекать по двум различным биохимическим маршрутам. В соответствии с *первым маршрутом*, тиоктовая кислота сначала синтезируется при участии железо-серных кластеров и затем участвует в липоилировании белков в митохондриях (посредством фермента липоилтрансферазы-1, ген LIPT1). По *второму маршруту*, к описанным в предыдущем разделе таргетным белкам сначала ковалентно присоединяется октановая кислота (посредством липоилтрансферазы-2, ген LIPT2), которая затем преобразуется в тиоктовую кислоту при участии железо-серных кластеров. И в том, и в другом случае, для эндогенного биосинтеза тиоктовой кислоты важны процессы сборки железо-серных кластеров в митохондриях и доставка их в структуры целевых белков (прежде всего, в структуру липоилсинтазы митохондрий, ген LIAS).

В метаболизме железо-серных кластеров митохондрий принимают участие следующие белки (см. таблицу): белок сборки железо-серных кластеров (ген NFU1),

VolA-подобный белок 3 (ген BOLA3), трансфераза CAF17 (ген IBA57), связанный с глутаредоксином белок-5 (ген GLRX5). Генетические дефекты в соответствующих этим белкам генах нарушают сборку железо-серных кластеров, что, в свою очередь, тормозит липоилирование белков, синтез гемоглобина и повышает окислительный стресс. В частности, дефекты ТК-зависимых генов NFU1, BOLA3 и IBA57 приводят к синдромам множественной митохондриальной дисфункции (ОМIM: 605711, ОМIM: 614299, ОМIM: 615330) — снижению интенсивности дыхания митохондрий, сопровождающемуся лактоацидозом и гиперглицинемией. У пациентов отмечаются слабость, респираторная недостаточность, замедляются темпы неврологического развития и повышается риск преждевременной смерти.

Нарушения активности ТК-зависимой липоилсинтазы митохондрий (ген LIAS), синтезирующей эндогенную тиоктовую кислоту посредством присоединения двух атомов серы из кофактора ([4Fe-4S] кластер) к октановой кислоте, приводят к нарушениям метаболизма митохондрий, ассоциированным с гиперглицинемией и лактоацидозом. У пациентов отмечается неонатальная эпилепсия, судороги, тяжёлая энцефаломиопатия, задержка развития, психомоторная задержка, мышечная гипотония (ОМIM: 614462). Подчеркнём ещё раз, что пациенты с дефектами перечисленных генов биосинтеза тиоктовой кислоты нуждаются в пожизненной высокодозной терапии препаратами тиоктовой кислоты.

Описанная выше клиническая симптоматика относится к врождённым генетическим патологиям. Дефекты генов приводят к аминокислотным заменам в белках и, соответственно, к нарушениям конформации активных центров ТК-зависимых ферментов, перечисленных в табл. 1. В результате активность ферментов резко падает и развиваются генетически обусловленные заболевания, характеризующиеся выраженной клинической симптоматикой (зачастую, в очень тяжёлой форме).

Однако дефицит тиоктовой кислоты, возникающий вследствие: (1) недостаточного поступления ТК с пищей или (2) повышенной потребности в ней (например, при нарушениях обмена сахаров) или (3) при снижении эндогенного синтеза ТК в митохондриях (вследствие гипоксии, интоксикации, дефицитов других кофакторов и др.), будет приводить к недостаточному липоилированию этих же ферментов. В результате, активная конформация ферментов (см., например, рис. 4–8) также будет нарушена, что будет приводить к падению их ферментативной активности и развитию клинической симптоматики, весьма схожей с описанной симптоматикой генетически обусловленных нарушений обмена тиоктовой кислоты (но, как правило, в более лёгкой форме).

Дефицит ТК необходимо компенсировать высокоочищенными препаратами ТК (например, Тиогамма).

Особенностью этого препарата является использование ионной соли ТК с меглюмином (рис. 1), которая повышает биодоступность ТК при приёме внутрь и при в/в введении. Сама ТК характеризуется достаточно невысокой растворимостью в воде (0,9 г/л) [9] вследствие достаточно длинного гидрофобного «хвоста» этой молекулы (рис. 1). В комбинации с гидрофильным меглюмином, содержащим 5 гидроксильных (—ОН) групп, растворимость ТК существенно повышается и, как следствие, повышается биодоступность (до 60 %).

## Заключение

Протеомный анализ указал на 6 целевых белков тиоктовой кислоты (ТК) и 11 белков метаболизма ТК. Все установленные белки являются митохондриальными белками. В целевых белках (Р-белок, Н-белок, липоамид ацилтрансфераза, дигидролипидин ацетилтрансфераза, Х-белок пируватдегидрогеназы, дигидролипидин сукцинилтрансфераза) ТК является кофактором, ковалентно связанным со специфическими остатками лизина и необходима для переработки глицина и других аминокислот, поддержания активности цикла Кребса. Недостаточная активность этих целевых белков (вследствие генетических дефектов или глубокого дефицита ТК) приводит к гиперглициемии, билиарному циррозу, синдрому «мочи кленового сиропа» и другим нарушениям метаболизма. Недостаточная активность 11 белков метаболизма ТК ассоциирована со множественными нарушениями функции митохондрий. Таким образом, ТК принципиально важна для поддержки функции митохондрий и энергетического метаболизма клетки.

*Работа выполнена при поддержке государственного задания Минобрнауки РФ (4.1929.2017/4.6).*

## Литература

1. Клинико-фармакологическая статья «Тиоктовая кислота». Обращение лекарственных средств. ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора РФ (27.03.2008).
2. *Sharma M., Gupta Y.K.* Effect of alpha lipoic acid on intracerebroventricular treptozotocin model of cognitive impairment in rats. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2003; 4 (13): 241–247.
3. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. *Alpha-Lipoic Acid in Diabetic 4.* Malik R.A. Current and future strategies for the management of diabetic neuropathy. *Treat Endocrinol.* 2003; 2 (6): 389–400.
5. *Poon H.F., Farr S.A., Thongboonkerd V. et al.* Proteomic analysis of specific brain proteins in aged SAMP8 mice treated with alpha-lipoic acid: implications for aging and age-related neurodegenerative disorders. *Neurochem. Int.* 2005; 2 (46): 159–168.
6. *Cho J.Y., Um H.S., Kang E.B., Cho I.H., Kim C.H., Cho J.S., Hwang D.Y.* The combination of exercise training and alpha-lipoic acid treatment has therapeutic effects on the pathogenic phenotypes of Alzheimer's disease in NSE/APPSw-transgenic mice. *Int J Mol Med.* 2010; 25 (3): 337–346.
7. *Torshin I.Yu.* Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009. In “Bioinformatics in the Post-Genomic Era” series, ISBN 1-60692-217-0.
8. Биохимия: учебник для вузов (ред. Е.С. Северин), М.: 5-е изд., 2009.
9. *Teichert J., Hermann R., Ruus P., Preiss R.* Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.*, 2003, 43 (11): 1257–1267. doi:10.1177/0091270003258654.