

ПОИСК ЭФФЕКТИВНЫХ РЕГУЛЯТОРОВ СИАЛИДАЗНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

Марасаева Е.А., Суркова Р.С., Собенин И.А., Орехов А.Н.

Институт общей патологии и патофизиологии, Москва, Россия; lisamarasaeva@gmail.com

Атеросклероз - многофакторное заболевание сосудов, характеризующееся нарушением обмена липидов. Согласно гипотезе ферментативных модификаций липопротеиды низкой плотности (ЛНП) подвергаются модификациям в стенке сосуда под воздействием гидролитических ферментов, таких как сиалидаза, что приводит к образованию десилированных ЛНП. Такие ЛНП характеризуются атерогенными свойствами: мелкие и плотные электроотрицательные частицы, со сниженным в два – три раза содержанием сиаловой кислоты. Десилирование вызывает неконтролируемое накопление липидов в стенке артерии. Предполагается, что в нормальных физиологических условиях соотношение силирования и десилирования поддерживается ферментами сиалидазой и сиалилтрансферазой. Однако, в патологических условиях происходит неконтролируемое изменение их активности на ранних клинически не выраженных этапах формирования атеросклеротической бляшки. С целью регулирования процессов десилирования проводится поиск возможных селективных модуляторов их активности.

Поиск молекул, регулирующих активность ферментов, был выполнен с помощью программы Шредингера. Восемь соединений были выделены из природных источников методом жидкостной экстракции под давлением. Более 64 синтетических потенциальных регуляторов ферментов были получены методом дегидратации/циклизации гиппуровой кислоты. Очистка и идентификация соединений проводились методами тонкослойной хроматографии, ЯМР и ВЭЖХ. Для оценки ферментативной активности использовался флуориметрический анализ с использованием коммерческих наборов.

Рассчитанные концентрации IC_{50} показали, что эпигаллокатехин является лучшим ингибитором сиалидазы (IC_{50} 11,5 мМ), а physcion - для сиалилтрансферазы (IC_{50} 42,5 мМ). Был выявлен потенциальный активатор сиалилтрансферазы – витамин А. МТТ тест показал, что эпигаллокатехин обладает наименьшей цитотоксичностью, снижение выживаемости клеток не достигло 50%. Цитотоксичность Physcion, витамина А и потенциальных активаторов сиалилтрансферазы еще предстоит определить.

Таким образом, целенаправленная регуляция активности ферментов сиалидазы и сиалилтрансферазы может стать подходом к предотвращению ранних атерогенных модификаций ЛНП при атеросклерозе. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 25-15-00348).

SEARCH FOR EFFECTIVE MODULATORS OF SIALIDASE ACTIVITY IN ATHEROSCLEROSIS

Marasaeva Elizaveta A., Surkova Raisa S., Sobenin Igor A., Orekhov Aleksander N.

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia; lisamarasaeva@gmail.com

Atherosclerosis is a multifactorial vascular disease characterized by lipid metabolism disorders. According to the enzymatic modification hypothesis, low-density lipoproteins (LDL) undergo modifications under the influence of hydrolytic enzymes, such as sialidase in the vessel wall, which leads to the formation of desialylated LDL. Such LDL are characterized by atherogenic properties: small and dense electronegative particles, with a two- to threefold reduction in sialic acid content. Desialylation causes uncontrolled accumulation of lipids in the arterial wall. It is assumed that under normal physiological conditions the ratio of sialylation and desialylation is maintained by the enzymes sialidase and sialyltransferase. However, under pathological conditions, uncontrolled changes in their activity occur at early clinically unexpressed stages of atherosclerotic plaque formation. In order to regulate desialylation processes, a search for possible selective modulators of their activity was carried out.

The search for molecules regulating enzyme activity was performed using the Schrödinger program. Eight compounds were isolated from natural sources by the method of liquid extraction under pressure. More than 64 synthetic potential enzyme regulators were obtained by the method of dehydration/cyclization of hippuric acid. Purification and identification of the compounds were carried out by thin-layer chromatography, NMR and HPLC. Fluorimetric analysis was performed with the use of commercial kits. The calculated IC_{50} concentrations showed that epigallocatechin is the best inhibitor of sialidase (IC_{50} 11.5 mM), and physcion is the best inhibitor of sialyltransferase (IC_{50} 42.5 mM). A potential activator of sialyltransferase, vitamin A, was identified. The MTT test showed that epigallocatechin has the least cytotoxicity; the decrease in cell survival did not reach 50%. The cytotoxicity of Physcion, vitamin A, and potential activators of sialyltransferase remains to be determined.

Targeted regulation of sialidase and sialyltransferase activity with the use of selective inhibitors and activators may be an approach to prevent the atherogenic LDL modifications in atherosclerosis. The work was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant No. 25-15-00348).