

Саморегуляция метаболизма за счет катализирующих метаболические реакции ферментов реализуется уже в первичных метаболических сетях и является абсолютно необходимой для поддержания стабильности таких сетей. Механизмы и значение такой саморегуляции рассмотрены в работе [Bunik V., Cellular Networks - Positioning, Performance Analysis, Reliability, 2011]. Отдельные звенья метаболизма отличаются по степени их влияния на поток метаболитов в метаболической сети. В связи с этим решение задач, связанных с направленной регуляцией метаболических потоков в сетях ("metabolic engineering", <http://www.ejbiotechnology.info/content/vol1/issue3/full/3/#36>), требует определения критических, или ключевых, звеньев метаболизма. К таким звеньям зачастую относятся точки разветвления центрального метаболизма.

Интерес нашей группы фокусируется на точке пересечения метаболизма глюкозы и аминокислот, в которой предшественник глутамата, 2-оксоглутарат, может либо необратимо окислиться с выделением

энергии, либо предоставить углеродный скелет для реакции биосинтеза глутамата. Ключевое положение этой реакции в метаболической сети подчеркивается стремлением биологических систем поддерживать характерное для них соотношение 2-оксоглутарат:глутамат на постоянном уровне. Окисление 2-оксоглутарата катализирует полиферментная система окислительного декарбоксилирования 2-оксоглутарата [Bunik & Strumilo, 2009], возможности регуляции которой на разных уровнях биологической организации, т.е. *in vitro* (энзимология), *in situ* (клеточные культуры) и *in vivo* (эксперименты на животных), исследуются нашей группой.

Виктория Буник читает курс лекций «**Энзимология: механизмы катализа**» для студентов 3

го

курса Факультета Биоинженерии и Биоинформатики.

[Скачать программу курса «Энзимология: механизмы катализа»](#)

В работе группы участвуют студенты ФББ и различных кафедр Биологического

факультетов МГУ: кафедры ВНД (Высшей Нервной Деятельности), кафедры ФЧиЖ (Физиологии Человека и Животных) и кафедры Биохимии. Студентами выполнены курсовые и дипломные работы по следующим темам:

Курсовые работы

- **2 курс:**
- Цепкова П.М. (2012, ФББ) "Измерение активности NAD(P)⁺-зависимых оксидоредуктаз с помощью тетразолиевых солей"
- Караваева Ю.Е. (2011, ФББ) «Разработка масс-спектрометрического метода количественного определения аминокислот в экстрактах мозга»
- Меркушина К.В. (2010, ФББ) «Изоферменты 2-оксоглутаратдегидрогеназы в различных структурах мозга»

- **3 курс:**
- Кулаковская Е.А. (2012, ФЧиЖ БФ) "Исследование влияния острой гипоксии и синтетического аналога 2-оксоглутарата (сукцинилфосфоната) на показатели сердечной деятельности у самок и самцов крыс"
- Мкртчян Г. В., Меркушина К.В. (2011, ФББ) «Влияние метаболического стресса и беременности на тиаминовый пул мозга крыс»
- Климук Е.И. (2005, ФББ) «Влияние алкоголизации крыс на активность 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплекса мозга»
- Быкова Н. (2005, ФББ) «Влияние алкоголизации крыс на активность 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплекса печени»

- **4 курс:**
- Алешин В.А. (2015, ФББ) "Влияние тиаминовых соединений на ферменты метаболизма глутамата — глутаминсинтазу и глутаматдегидрогеназу"
- Артюхов А.В. (2015, ФББ) "Действие фосфоновых и фосфиновых аналогов пирувата *in vitro* и *in situ*"
- Мкртчян Г.В. (2012, ФББ) "Исследование роли 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплекса мозга в продукции нейромедиатора глутамата"
- Лошинская А.А. (2011, каф. ФЧиЖ БФ) «Влияние сукцинилфосфоната (синтетического аналога 2-оксоглутарата) на поведение и вегетативный баланс самок крыс при разных функциональных состояниях»
- Климук Е.И. (2007, ФББ) «Очистка 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплекса из мозга крыс и характеристика его ингибирования фосфоновыми аналогами 2-оксоглутарата»
- Кабышева М. С. (2006, каф. ФЧиЖ БФ) «Изучение активности 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплекса мозга в норме и патологии (при алкоголизации)»
- Ромаш О.Г. (1989, каф. Биохимии БФ) «Выделение альфа-кетоглутаратдегидрогеназы из грудной мышцы голубя и исследование некоторых

ее свойств»

Дипломные работы

- Цепкова П.М. (2015, ФББ) "Биохимическое исследование нового фермента DHTKD1"
- Мкртчян Г.В. (2012, ФББ) "Тиамин-зависимые белки мозга крысы"
- Лошинская А.А. (2011, каф. ФЧиЖ БФ) «Влияние синтетического аналога 2-оксоглутарата (сукцинилфосфоната) на поведение и вегетативный баланс крыс »

- Грозная А.А. (2009, каф. ВНД БФ) «Влияние сукцинилфосфоната на активность 2-оксоглутаратдегидрогеназы в мозге и поведение крыс в норме и при острой алкогольной интоксикации»
- Климук Е.И. (2008, ФББ) «Выделение 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплекса из мозга крыс и характеристика его взаимодействия с фосфоновыми аналогами 2-оксоглутарата»
- Кабышева М.С. (2007, каф. ВНД БФ) «Влияние специфических ингибиторов 2-оксоглутаратдегидрогеназы на глутамат-зависимую сигнализацию и гиперстимуляцию нейронов»
- Шубникова А.А. (1995, каф. Биохимии БФ) «Исследование возможности тиоредоксин-зависимой регуляции дегидрогеназ альфа-кетокислот»
- Ромаш О.Г. (1990, каф. Биохимии БФ) «Влияние лигандов альфа-кетоглутаратдегидрогеназы на инактивацию фермента в ходе реакции»
- Львова Н.Б. (1988, каф. Биохимии БФ) «Структурные и каталитические особенности формы альфа-кетоглутаратдегидрогеназы с невзаимодействующими активными центрами»

Недавние публикации со студентами по результатам дипломных и курсовых работ:

- **Mkrtchyan G., Aleshin V., Parkhomenko Yu., Kaehne T., di Salvo M. L., Parroni A., Contestabile R., Vovk A., Bettendorff L., Bunik V.** (2015) Molecular mechanisms of the non-coenzyme action of thiamin in brain: biochemical, structural and pathway analysis. Scientific Reports 5, Article number: 12583 <http://www.nature.com/articles/srep12583>

- **Aleshin V. A., Artiukhov A. V., Oppermann H., Kazantsev A. V., Lukashev N. V., Bunik V. I.** (2015) Mitochondrial impairment may increase cellular NAD(P)H:resazurin oxidoreductase activity, perturbing the NAD(P)H-based viability assays. Cells 4: 427-451

- Graf A., Trofimova L., **Loshinskaja A., Mkrtchyan G.,** Strokina A., Lovat M., Tylicki A., Strumilo S., Bettendorff L., and Bunik V. Up-regulation of the 2-oxoglutarate dehydrogenase as a stress response. International Journal of Biochemistry and Cell Biology 2012 Jul 17. [Epub

ahead of print]

-

Araújo WL, Trofimova L, **Mkrtchyan G**, Steinhauser D, Krall L, Graf A, Fernie AR, Bunik VI. [On the role of the mitochondrial 2-oxoglutarate dehydrogenase complex in amino acid metabolism.](#)

Amino Acids

. 2012 Sep 15. [Epub ahead of print]

- Araujo W.L., Trofimova L., **Karavaeva Yu.**, Steinhauser D., Krall L., Fernie A.R., Bunik V.I. (2011) On the role of the mitochondrial 2-oxoglutarate dehydrogenase complex in the amino acid metabolism. Amino Acids, V. 41, Suppl. 1, p. S39, <http://www.springerlink.com/content/e5q8023073375k38/>

- **Мкртчян Г., Меркушина К.,** Кудрявцев П., Трофимова Л., Граф А., Буник В. Тиаминовый статус мозга как индикатор функционального состояния мозга и его ответов на острую гипоксию// Сборник материалов международной интердисциплинарной конференции "Почему Германия? Перспективы международного сотрудничества в науке, образовании, культуре, экономике и политике" 25-28 Мая 2011 г., Санкт-Петербург, Россия, Изд-во СПбГУЭФ 2011, 297 с. ISBN 978-5-7310-2662-8, http://elibrary.finec.ru/materials_files/360077028.pdf#page=197

- Trofimova L., Lovat M., **Groznaya A., Efimova E.**, Dunaeva T., Maslova M., Graf A., and Bunik V. "Behavioral Impact of the Regulation of the Brain 2-Oxoglutarate Dehydrogenase Complex by Synthetic Phosphonate Analog of 2-Oxoglutarate: Implications into the Role of the Complex in Neurodegenerative Diseases," International Journal of Alzheimer's Disease, vol. 2010, Article ID 749061, 8 pages, 2010. <http://www.sage-hindawi.com/journals/ijad/2010/749061.cta.html>

- Bunik V.I., **Kabysheva M.S., Klimuk E.I.**, Storozhevykh T.P., Pinelis V.G. (2009) Phosphono analogs of 2-oxoglutarate protect cerebellar granule neurons upon glutamate excitotoxicity. Annals N.Y. Acad. Sci., 1171:521-529

- **Kabysheva MS,** Storozhevykh TP, Pinelis VG, Bunik V.I. (2009) [Synthetic regulators of the 2-oxoglutarate oxidative decarboxylation alleviate the glutamate excitotoxicity in cerebellar granule neurons.](#) Biochem Pharmacol. 77:1531-1540

- Graf A., **Kabysheva M.**, Storozhevykh T., Pinelis V., Sokolova N., Bunik V.I. (2009) Role of 2-oxoglutarate dehydrogenase in brain pathologies involving glutamate neurotoxicity, J.Molec.Catalysis B: Enzymatic 61: 80-87

-

"Молекулярные механизмы прекондиционирования путем регуляции метаболизма малыми дозами стрессорных воздействий"

проект РФФИ № 12-04-0154112

- **«Исследование роли 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплекса в процессах гибели нейронов»**
совместный Российско-Китайский проект РФФИ № 11-04-91154
- **«Нейропротекция путем контроля митохондриального метаболизма с участием 2-оксоглутаратдегидрогеназы»**
совместный Российско-Немецкий проект Фонда Александра фон Гумбольдта (Германия) № RUS/1003594
- **«Направленная регуляция энергообразующей, синтетической и сигнальной функций митохондрий путем воздействия на реакцию окислительного декарбоксилирования 2-оксоглутарата его синтетическими аналогами»**
совместный Российско-Белорусский проект РФФИ № 10-04-90007
- **«Характеристика молекулярных механизмов действия витамина В1 и его производных на метаболизм и проведение сигнала в нервной ткани»**
совместный Российско-Украинский проект РФФИ № 09-04-90473
- **«Разработка способов управления узлом сопряжения биотрансформации углеводов и аминокислот»**
проект РФФИ № 06-08-01441