

Биоинформатический анализ влияния метаболитов *Lactobacillus rhamnosus* LGG и арахидоновой кислоты на PTP1B, SOCS3, JNK и IKK β у *Rattus norvegicus***Бабинцев К.А (ИТМО)****Научный руководитель – кандидат технических наук, доцент Бараненко Д.А. (ИТМО)****Введение.**

Современная наука активно использует биоинформатические методы для анализа взаимодействий метаболитов, что позволяет глубже понять молекулярные механизмы различных биологических процессов. В исследовании взаимодействий метаболитов *Lactobacillus rhamnosus* LGG и арахидоновой кислоты при диабете 2 типа биоинформатический анализ играет ключевую роль в интерпретации данных, полученных на доклинических моделях. После проведения экспериментов на крысах важно не только выявить изменения метаболического профиля, но и объяснить механизмы этих изменений на молекулярном уровне.

Актуальность исследования обусловлена высокой распространенностью диабета 2 типа в Российской Федерации и необходимостью разработки новых подходов к его коррекции. Изучение взаимодействий метаболитов *Lactobacillus rhamnosus* LGG а так же арахидоновой кислоты с белками играющими роль в регуляции углеводного обмена позволит не только выявить потенциальные биомаркеры заболевания, но и предложить перспективные мишени для терапии. Таким образом, использование биоинформатических методов обработки данных в данном контексте является важным шагом на пути к персонализированной медицине и функциональному питанию.

Цель данного исследования заключается в определении параметров взаимодействия при докинге белков PTP1B, SOCS3, JNK и IKK β с метаболитами *Lactobacillus rhamnosus* LGG и арахидоновой кислотой для оценки их потенциала в регуляции инсулинового сигнального пути и выявления возможных мишеней для терапии диабета 2 типа.

Белки, участвующие в исследовании, играют ключевую роль в поддержании нормальной инсулиновой активности и могут стать важными мишенями для вмешательства при диабете.

Основная часть.

В данной работе проведен анализ взаимодействий метаболитов *Lactobacillus rhamnosus* LGG и арахидоновой кислоты с ключевыми белками, регулируемыми воспалительные процессы при диабете 2 типа. Для исследования использовались биоинформатические подходы, базы данных UniProt, PDB и RGD, а также омические карты, построенные в Cytoscape.

В качестве лигандов выбраны метаболиты *Lactobacillus rhamnosus* LGG и арахидоновая кислота, особый интерес представляют молочная кислота, ацетат ион, пропионат ион и короткоцепочечные жирные кислоты, поскольку они могут влиять на воспалительные процессы и метаболизм липидов, и углеводов, что особенно актуально при диабете 2 типа.

Фосфотирозинфосфатаза 1B (PTP1B) является широко экспрессируемым белком и играет важную роль в отрицательной регуляции инсулинового сигнального пути. Фосфорилирование IRS1 по сериновым и треониновым остаткам снижает его способность служить субстратом для тирозинкиназной активности инсулинового рецептора и подавляет его взаимодействие с ключевыми сигнальными путями[1].

Были идентифицированы различные сериновые киназы, влияющие на IRS, включая митоген-активируемые протеинкиназы (MAPK), c-Jun NH₂-терминальную киназу (JNK), атипичные протеинкиназы C (PKC) и фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и другие.

Регуляция сигнала также может происходить через эндоцитоз и потерю инсулинового рецептора с поверхности клетки, а также через деградацию белков IRS. Белки семейства SOCS (супрессоры сигнала цитокинов) участвуют в деградации IRS через убиквитин-протеасомный путь[2].

Для анализа взаимодействий использовались молекулярный докинг, молекулярная динамика и визуализация молекулярных взаимодействий. Докинг был проведен с использованием UCSF Chimera, что позволило определить наиболее вероятные сайты связывания метаболитов с целевыми белками. Основные параметры оценки: докинг-скор, количество водородных связей и гидрофобных взаимодействий. Для анализа полученных комплексов использовалось Discovery Studio, что позволило детально изучить стабилизирующие взаимодействия. Для оценки стабильности образованных комплексов проведено моделирование молекулярной динамики (МД) с помощью GROMACS. Анализировали изменения связей, флуктуации белка, гибкость лигандов и энергетические параметры взаимодействий[3].

По результатам исследования была определена возможность взаимодействия метаболитов с белками, рассчитаны докинг-скор, число связей, а также стабильность комплексов после взаимодействия. Это позволило выявить потенциальные механизмы влияния метаболитов *Lactobacillus rhamnosus* LGG на регуляцию сигнального пути инсулина при диабете 2 типа, что делает возможным дальнейшее развитие подходов к применению этих молекул.

Выводы.

На основе расчетов докинг-скора, количества связей и стабильности комплексов в молекулярной динамике определены наиболее перспективные белки-мишени. Полученные данные могут быть использованы для дальнейшей экспериментальной проверки влияния метаболитов *Lactobacillus rhamnosus* LGG и арахидоновой кислоты на регуляцию обменных процессов при диабете 2 типа.

Энергия связывания молочной кислоты с PTP1B составила -4.4 ккал/моль, а с SOCS3 - 4.2 ккал/моль, что указывает на слабое взаимодействие этих молекул с белками. В то время как энергия связывания арахидоновой кислоты с PTP1B составила -5.9 ккал/моль, а с SOCS3 -6.2 ккал/моль, что свидетельствует о более сильном сродстве и возможном потенциале арахидоновой кислоты в регуляции инсулинового пути, включая ингибирование SOCS3 и улучшение чувствительности к инсулину.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда №23-16-00234, <https://rscf.ru/project/23-16-00243/>

Список использованных источников:

1. Choi, E. Regulation and function of insulin and insulin-like growth factor receptor signalling / E. Choi, C. Duan, X. Bai – Text : direct // Nature Reviews Molecular Cell Biology. 2025. – P. 1-23.
2. Liu, Y. PEGylated Curcumin Derivative Attenuates Hepatic Steatosis via CREB/PPAR- γ /CD36 Pathway // BioMed Research International. 2017. Т. 2017. – С. 8234507.
3. Stumvoll, M. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy / M. Stumvoll, B.J. Goldstein, T.W. van Haeften – Текст : непосредственный. // The Lancet. 2005. Т. 365. Type 2 diabetes. № 9467. – С. 1333-1346.