

**Северо-Западный  
государственный  
медицинский  
университет им.  
И.И. Мечникова**

**кафедра  
медицинской  
микробиологии**



**Рябинин И.А.**  
(Igor.Ryabinin@szgmu.ru)

**2024 г.**

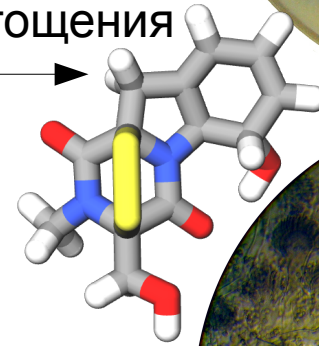
**VII Всероссийская научно-практическая конференция с  
международным участием «Петербургская весна гепатологии»**

**Механизмы гепатотоксического действия  
глиотоксина возбудителей аспергиллеза в  
свете хемоинформатики**

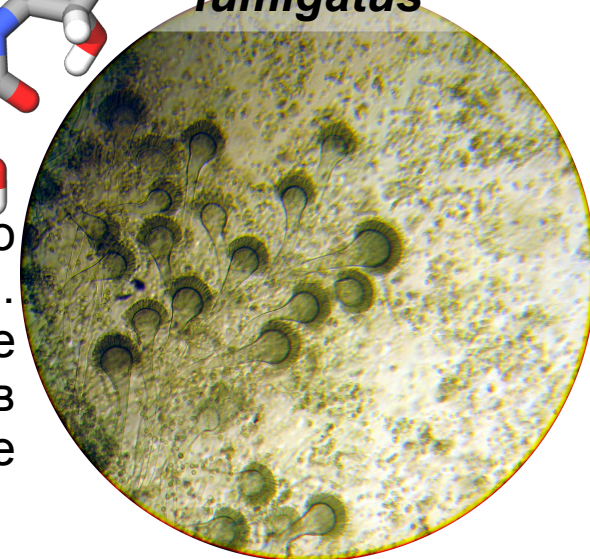
## Актуальность проблемы. Глиотоксин

**Глиотоксин** (аспергиллин) – один из немногих микотоксинов *Aspergillus fumigatus* (основного возбудителя инвазивного аспергиллеза), который синтезируется в условиях тела человека. Отечественными исследователями в опытах на животных установлено 2 типа острых микотоксикозов при употреблении экстрактов из культуральной жидкости *A. fumigatus*: (1) с преобладанием неврологической патологии (обусловленный треморогенными микотоксинами) и (2) с явлениями истощения (вероятно, обусловленный глиотоксином).

Позднее было установлено, что основная мишень действия глиотоксина – протеасома 20S, в результате блокады которой останавливается естественная деградация белков, и как результат – нарушение регуляции клеточного цикла, ведущее к апоптозу. Наиболее остро подвержены действию глиотоксина быстро делящиеся клетки. Ярko проявляется иммуносупрессивное и нефротоксическое действие. В свою очередь, метаболизм этого соединения в печени и механизмы его гепатотоксичности в литературе освещены в значительно меньшей степени.



***Aspergillus  
fumigatus***



## Цель исследования. Материалы и методы

**Цель исследования** — провести хемоинформационный анализ трансформации глиотоксина в печени и определить (*in silico*) гепатотоксичность его вероятных метаболитов.

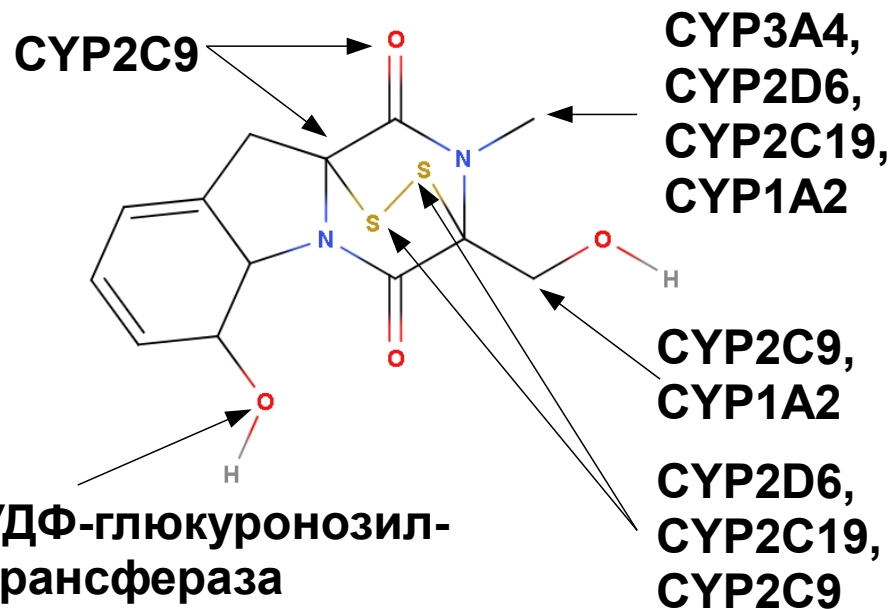
**Материалы и методы.** Код глиотоксина в системе SMILES выкопировали из базы PubChem. Построение формул провели в редакторе MolView. Для исследования свойств глиотоксина использовали систему *in silico*-анализа Way2Drug, включая сервисы:

- SOMP (прогнозирование сайтов молекулы, по которым происходит метаболическая биотрансформация); учитывали группировки в молекуле, для которых взаимодействие с ферментами характеризовалось вероятностью  $\Delta P > 0,4$ ;
- MetaTox (прогнозирование возможных метаболитов и их биологических эффектов). Настройки: Layer count — 3, Value cutt-off — 5; вероятность появления конкретного метаболита  $P_a > 0,7$ , тип активности — Toxic and Adverse Effects;
- DIGEP-Pred (анализ действия вещества на уровне экспрессии генов, оценивали по параметру количества мРНК с достоверностью активности  $P_a > 0,7$ ). Функциональную роль генов, подверженных влиянию, определили благодаря Comparative Toxicogenomics Database. **Литература:**

- Rudik A., Dmitriev A., Lagunin A., Filimonov D., Poroikov V. (2015). SOMP: web-service for *in silico* prediction of sites of metabolism for drug-like compounds. *Bioinformatics*, 31 (12), 2046-2048.
- Lagunin A., Ivanov S., Rudik A., Filimonov D., Poroikov V. DIGEP-Pred: web-service for *in silico* prediction of drug-induced gene expression profiles based on structural formula. *Bioinformatics*, 2013, 29, 2062-2063

# Результаты исследования. Часть 1

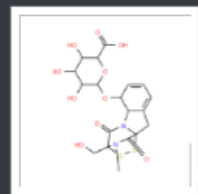
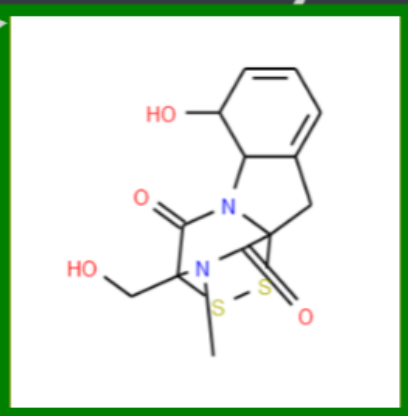
## Возможные сайты ферментативного превращения глиотоксина



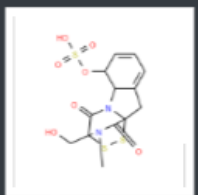
## УДФ-глюкуронозил-трансфераза

Метаболиты обладают мутагенным действием (вещества №2-5;  $P_a=0,99-0,965$ ;  $P_i=0,002-0,003$ ) и цитотоксической активностью (вещества 2, 4, 5;  $P_a=0,74-0,608$ ;  $P_i=0,005-0,011$ ).

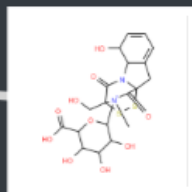
## ГЛИОТОКСИН



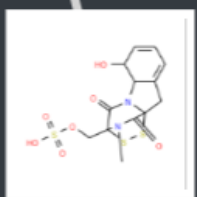
3



6

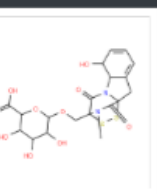


2



4

## Возможные метаболиты глиотоксина



5

1

1

## Результаты исследования. Часть 2

Глиотоксин повышает экспрессию гена *Ist1* ( $P_a=0,73$ ;  $P_i=0,089$ ), снижает экспрессию *nsf* ( $P_a=0,715$ ;  $P_i=0,05$ ). **LST1 — лимфоцит-специфичный транскрипт 1 —** многофункциональный белок, синтез которого в норме активируется интерфероном- $\gamma$  и эндотоксинами бактерий, представитель молекул главного комплекса гистосовместимости класса III [Weidl U.H. et al., 2018]. Его функции еще не очень отчетливо установлены, но показано, что экспрессия LST1 увеличена на этапах дифференцировки моноцитов [Schiller C. et al., 2014]. Установлено, что LST1 ассоциирован развитием различных патологий, включая воспалительные заболевания кишечника [Heidemann J. et al., 2014], полипы носа [Zhang J. et al., 2023], ревматоидный артрит [Fritsch-Stork R. et al., 2016]. **Фактор, чувствительный к N-этилмалеимиду (NSF)**, или АТФаза слияния микропузырьков локализована в ряде мембранных органоидах, участвует в акте слияния мембран в ходе различных клеточных процессов. Показано значение NSF в нейротрансмиссии, а также и в патологии центральной нервной системы. В ходе развития болезни Паркинсона образуются токсичные агрегаты молекул NSF [Pischedda F. et al., 2021]. Но имеются и более системные эффекты — NSF критически важен в актах адгезии на сосудах и миграции в очаг воспаления лимфоцитов [Morrell C.N., et al., 2005]. **Таким образом, получены косвенные доказательства дизрегуляторного влияния глиотоксина на процесс воспаления и деятельность иммунокомпетентных клеток, что может иметь место в развитии патологии печени.**

## Заключение. Поддержка исследования

По данным хемоинформационного ресурса Comparative Toxicogenomics Database глиотоксин связан с процессом гепатомегалии, однако, клинический вклад и механизмы воздействия на печень этого микотоксина изучены еще недостаточно. Имеются сообщения, что этот агент, напротив, даже проявляет антагонизм с парацетамолом, как индуктором острой печеночно-клеточной недостаточности [Saha B., Nandi D., 2009]. Также глиотоксин индуцирует апоптоз звездчатых клеток печени в дозах, более низких, чем для аналогичного воздействия у гепатоцитов [Wright M.C. et al., 2001]. Поэтому было высказано мнение о возможности использования производных глиотоксина для терапии цирроза печени. Тем не менее, проведенное хемоинформационное исследование показало наличие многовекторных токсических эффектов глиотоксина и его «печеночных» метаболитов, которые могут быть задействованы в повреждении гепатоцитов. В сочетании с модулирующим воздействием на макрофаги и лимфоциты

данные особенности указывают на потенциальную гепатотоксичность глиотоксина, которая может проявляться при алиментарном поступлении или при синтезе *in vivo* в случаях аспергиллеза.

Работа выполнена в рамках темы Государственного задания Минздрава России «Молекулярно-генетические и иммунологические аспекты микозов легких, вызванных грибами рода *Aspergillus*, Фокус на адаптивный иммунный ответ и механизмы иммунной толерантности».

