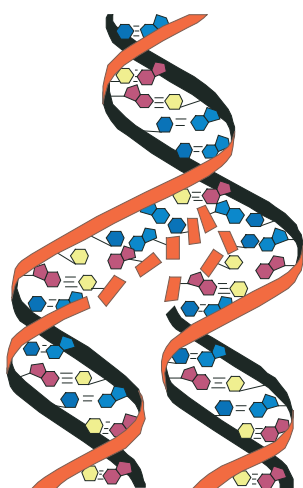


Тернопільський національний медичний університет  
імені І. Я. Горбачевського МОЗ України  
Інститут фармакології та токсикології НАМН України

# МЕДИЧНА ТА КЛІНІЧНА ХІМІЯ

## НАУКОВИЙ ЖУРНАЛ



*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University  
Institute of Pharmacology and Toxicology of NAMS of Ukraine*

# MEDICAL AND CLINICAL CHEMISTRY

SCIENTIFIC JOURNAL

**3(80)** ТОМ 21  
2019  
(ДОДАТОК)

- ❖ *Молекулярні механізми розвитку патології*
- ❖ *Біохімія у діагностиці та лікуванні*
- ❖ *Біохімія серцево-судинних хвороб*
- ❖ *Біохімічна гепатологія та нефрологія*
- ❖ *Біохімія ендокринних хвороб*
- ❖ *Патохімія спадкових хвороб*
- ❖ *Патохімія екстремальних станів*
- ❖ *Біохімія в хірургічній клініці*
- ❖ *Нейрохімія та патохімія головного мозку*
- ❖ *Імунохімія*
- ❖ *Біохімія радіаційних уражень*
- ❖ *Біохімічні аспекти моделювання патологічних процесів*
- ❖ *Ксенобіохімія*
- ❖ *Методи біохімічних досліджень*
- ❖ *Історія біохімії*
- ❖ *Проблеми і досвід викладання біологічної та медичної хімії*
- ❖ *Інформація, хроніка, ювілеї*

- ❖ *Molecular Mechanisms of Pathology Development*
- ❖ *Biochemistry in Diagnostics and Treatment*
- ❖ *Biochemistry of Cardiovascular Diseases*
- ❖ *Biochemical Hepatology and Nephrology*
- ❖ *Biochemistry of Endocrinopathy*
- ❖ *Pathochemistry of Hereditary Diseases*
- ❖ *Pathochemistry of Extremal States*
- ❖ *Biochemistry in Surgical Clinics*
- ❖ *Neurochemistry and Pathochemistry of Cerebrum*
- ❖ *Immunochemistry*
- ❖ *Biochemistry of Radiation Injuries*
- ❖ *Biochemical Aspects of Simulation of Pathologic Processes*
- ❖ *Xenobiochemistry*
- ❖ *Methods of Biochemical Investigations*
- ❖ *History of Biochemistry*
- ❖ *Problems and Experience of Biological and Medical Chemistry Teaching*
- ❖ *Information, Chronicle, Jubilees*

# МЕДИЧНА ТА КЛІНІЧНА ХІМІЯ

Науковий журнал

## MEDICAL AND CLINICAL CHEMISTRY

Scientific Journal

ISSN 2410-681X

Виходить щоквартально  
Published 4 times per year

Заснований у січні 2011 р.  
Founded in January 2011

Свідоцтво про державну  
реєстрацію: серія KB № 17435-6185P  
від 18.11.2010 р.

Certificate of state registration:  
series KB № 17435-6185P from 18.11.2010

Передплатний індекс: 22869  
Subscription index: 22869

Журнал включено до Переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів кандидата і доктора медичних та біологічних наук згідно з наказом МОН України від 13.07.2015 р. № 747 і фармацевтичних наук відповідно до наказу МОН України від 21.12.2015 р. № 1328.

Журнал включено до Міжнародної наукометричної бази даних Index Copernicus.

Рекомендовано до видання вченою радою Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 13 від 24 вересня 2019 р.).

### АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

Журнал "Медична та клінічна хімія"  
Видавництво "Укрмедкнига"  
Майдан Волі, 1  
46001, м. Тернопіль  
УКРАЇНА

EDITORIAL OFFICE ADDRESS:  
Journal "Medical and Clinical Chemistry"  
Publishing House "Ukrmedknyga"  
Maidan Voli, 1  
46001, Ternopil  
UKRAINE

Tel.: (0352) 43-49-56  
(0352) 52-80-09  
Fax: (0352) 52-41-83  
<http://www.tdmu.edu.ua>  
e-mail: [journaldmy@gmail.com](mailto:journaldmy@gmail.com)

За зміст рекламних матеріалів відповідальність несе рекламодавець. При передруці або відтворенні повністю чи частково матеріалів журналу "Медична та клінічна хімія" посилання на журнал обов'язкове.

© Науковий журнал "Медична та клінічна хімія", 2019  
© Scientific Journal "Medical and Clinical Chemistry", 2019

Ряд пухлинних клітин має підвищену експресію трансмембранного глікопротеїну *proHB-EGF* – рецептора дифтерійного токсину (ДТ). Аналоги токсину, такі як протеїн CRM197, вже впроваджено в терапію онкологічних захворювань. Метою роботи було дослідити здатність рекомбінантних похідних ДТ доставляти куркумін в малігнізовані клітини.

У нашій роботі було використано позбавлені токсичної дії рекомбінантні аналоги ДТ для синтезу нековалентних протеїн-куркумінових комплексів. Взаємодію куркуміну з аналогом ДТ CRM197 було змодельовано *in silico*. Антипроліферативний вплив та зв'язування отриманих комплексів із малігнізованими клітинами, що походять з організму людини, були охарактеризовані за допомогою МТТ-тесту та протокової цитофлуориметрії.

Рекомбінантні аналоги ДТ CRM197, SbV (субодиниця V) та Rd (рецептор-зв'язувальний домен) були синтезовані в клітинах *Escherichia coli* та очищені на Ni-NTA агарозі. За допомогою МТТ-тесту продемонстровано більш високу антипроліфе-

ративну активність протеїн-куркумінових комплексів та дозозалежність дії цих композитів на малігнізовані клітини *in vitro*. Проте, за допомогою протокової цитофлуориметрії було показано, що у вільному від молекул протеїнів стані куркумін набагато більш ефективно зв'язується з клітинами, ніж у складі отриманих комплексів.

Враховуючи результати МТТ-тесту, було висунуто припущення, що для ефективною реалізації антипроліферативної дії куркуміну необхідною умовою є розподілення в часі дози, що надходить до клітин. Можливо, менші дози куркуміну, що повільно надходять до клітин тривалий час, суттєво більш ефективні, ніж більші дози, що повністю надходять в клітини протягом короткого часу.

Отже, нековалентні взаємодії куркуміну з рекомбінантними аналогами ДТ мають вищу антипроліферативну ефективність, ніж вільний куркумін, підвищують його водорозчинність та потенційно можуть збільшувати адресність доставки цієї молекули у ракові клітини за рахунок взаємодії з *proHB-EGF*.

## MATHEMATICAL MODELING OF THE PROCESSES OF FORMATION OF SINGLE-STRANDED DAMAGES OF LARGE SIZE AND THEIR TRANSFORMATION INTO DOUBLE-STRANDED DISCONTINUITIES OF CELLULAR DNA

KNIGAVKO V.G., BATYUK L.V., ZAYTSEVA O.V., BONDARENKO M.A.,  
PONOMARENKO N.S., RUKIN A.S.  
KHARKIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY, UKRAINE;  
e-mail: mbfandmi@ukr.net

The theoretical study of biochemical and radiobiological processes observed in irradiation of cells with ionizing radiation requires the study of mechanisms for the formation and repair of radiation damage to DNA. An important contribution to checking existing hypotheses about the mechanisms and interconnections of these processes is mathematical modeling of the processes of formation and transformation of radiation damage of DNA. In this paper, the process of transformation of single-stranded damage of large size into double-stranded breaks of cellular DNA is modeled. In the construction of models, approaches and methods of probability theory were used, the practical implementation of which required a computer interpretation of the results obtained.

It is known that large single-strand gaps are repaired by DNA polymerase III in prokaryotes and DNA polymerase  $\delta$  (possibly DNA polymerase  $\epsilon$  or  $\sigma$ ) in eukaryotes. The reparation of such damage is the slow component of the repair of single-strand breaks with a reparation time of up to 8 hours. The basic assumption for building a model is that in one piece of DNA that corresponds to one loop of chromatin (from 20 to

80 thousand base pairs) more than one single-strand gap of large size cannot be formed, the size of which is close to the average size of the gene. The length of the gap can increase with an increase in the period of time, from the possible time of formation of a gap, due to the average time of the transcribed gene. Considering that the time of initiation of a gap at a constant dose rate of radiation has a uniform distribution, as well as the time for completion of the formation of a gap, we will get if the exposure time ( $T_0$ ) is longer than the possible maximum time for the formation of a gap ( $T_m$ ), ( $T_0 > T_m$ ), that  $q_1 = 1 - \frac{vT_m^3}{8MT_0^2}$ , where  $q$  – the likelihood that the gaps are transformed into double-stranded DNA breaks,  $M$  – total length (expressed in pairs of nucleotides) of transcribed cell DNA sequences. If  $T_0 < T_m$ , that  $q_1 = 1 - \frac{vT_0(4T_m - T_0)}{24MT_m}$ , where  $v$  – growth rate (transcription) gaps. Given the average number of double-strand breaks per cell ( $\bar{r}$ ), that were formed from the gap, we can get  $\bar{r} \approx \frac{l_0 N^2 T_0 (4T_m - T_0)}{24MT_m^2}$ , where  $l_0$  – the length of the gap,  $N$  – the number of single-strand breaks that are formed on average per

cell at a dose of D. As you know, the value of N is directly proportional to the value D. Thus, the number of double-stranded breaks formed from a gap is indeed proportional to the square of the radiation dose, which is characteristic of poorly repaired or nonrepairable double-stranded discontinuities (dependence of  $\bar{r}$  on N).

The obtained estimate of the value is somewhat less than the literature data on the number of hard-to-

repair double-strand breaks, which can be explained by the underestimation of the number of single-strand breaks that are formed in the irradiated cells. It has been suggested that the discrepancy is due to the fact that single-strand breaks are repaired by the mechanism of ultrafast reparation, and a significant number of them are repaired during irradiation, depending on the dose rate.

## ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПЕРВИННОЇ ТА ВТОРИННОЇ СТРУКТУРИ PBS ДОМЕНУ ГЕНОМНОЇ РНК РІЗНИХ ПІДТИПІВ ВІЛ-1

КОЛОМІЄЦЬ І.М., ЗАРУДНА М.І., ПОТЯГАЙЛО А.Л., ГОВОРУН Д.М.  
ІНСТИТУТ МОЛЕКУЛЯРНОЇ БІОЛОГІЇ І ГЕНЕТИКИ НАН УКРАЇНИ, КИЇВ;  
e-mail: i.m.kolomiets@imbg.org.ua

Домен PBS (primer binding site), який розташовано у 5'-нетрансльованій області геномної РНК (гРНК) вірусу імунодефіциту людини 1-го типу (ВІЛ-1), охоплює відомі сигнальні елементи ініціації зворотної транскрипції, зокрема сигнал PBS, U-шпильку та D-дуплекс, що маскує сигнал PAS (primer activation site). Літературні дані свідчать про кінетичну лабільність усього комплексу ініціації зворотної транскрипції та складний, динамічний і тимчасовий характер контактів між сигнальними елементами гРНК і праймером тРНК<sup>lis</sup><sub>3</sub>, зокрема PAS/antiPAS контакту. З метою дослідження особливостей первинної структури та структурних перебудов під час PAS/antiPAS взаємодії було проведено філогенетичний аналіз та *mfold* передбачення вторинної структури PBS домену близько 500 гРНК різних підтипів (A, B, C, D, F1, G, H та J) і рекомбінантних форм (CRF01\_AE, CRF02\_AG, CRF03\_AB, CRF32\_06A6 тощо) групи M ВІЛ-1. Отримані результати дозволили зробити наступні висновки.

При моделюванні експонування PAS спостерігалися дві основні схеми структурних перебудов всередині PBS домена: для LAI-подібних ізолятів (підтипів B, C, D, F1, H та J) – за участю недосконалої паліндромної послідовності <sup>220</sup>AGAGGAGCUCUCUC<sup>233</sup> (схема 1<sup>pal</sup> із внеском енергії ~4÷6 ккал/моль та кількома перехідними структурами), а для MAL-подібних ізолятів (підтипу G, CRF01\_AE, CRF02\_AG), які містять дублікатну вставку <sup>211</sup>AACAGGGACUCGAAAGCGAAAGUU<sup>234</sup> та вкорочений D-дуплекс, – за участю паліндромної послідовності та дублікатної вставки (схема 2<sup>pal&ins</sup> або 2<sup>GAAAel</sup> із меншим внеском енергії ~0÷2 ккал/моль та без перехідних структур). Ізоляти кластерів найбільш гетерогенного підтипу A містять укороче-

ний D-дуплекс, але різняться, зокрема, наявністю дублікатної вставки. Для більшості ізолятів підтипу A6 та ізолятів A6-похідної рекомбінантної форми CRF03\_AB, поширених на території України, Росії та Білорусі, спостерігалася особлива проміжна схема 1<sup>pal\*</sup> із внеском енергії ~1÷2 ккал/моль та без перехідних структур. Для частини ізолятів підтипу A6, в основному з України, та ізолятів A6-похідної рекомбінантної форми CRF32\_06A6, поширених на території Естонії, – схема 2<sup>pal&ins</sup> або 2<sup>GAAAel</sup>.

Враховуючи літературні дані щодо структурних перебудов в праймері тРНК<sup>lis</sup><sub>3</sub> під час взаємодії з гРНК, було запропоновано утворення внутрішньо-молекулярного дуплексу А\* між 5'-кінцем та варіабельною петлею праймера, що може відбуватися на одному з етапів PAS/antiPAS взаємодії.

Виходячи з аналізу сучасних структурних моделей 5'-нетрансльованої області генома ВІЛ-1, яка охоплює TAR, polyA шпильки, PBS домен, SL1, SL2, SL3 шпильки і U5/AUG-дуплекс, та експериментальних даних щодо вимог нуклеотидної послідовності, яка необхідна для ефективної ініціації зворотної транскрипції, була вивчена потенційна участь сусідніх з PBS доменом структурних елементів у формуванні подовженого PBS домену. Зокрема, спостерігалася альтернативне укорочення/подовження TAR та polyA шпильок, утворення додаткового нижнього дуплекса та CU-багатої шпильки, контакт між 5'-гілкою U5/AUG-дуплекса та SL1/SL2-лінкером, довжина якого залежить від форми SL2 шпильки (SL2<sup>GGUG</sup> або SL2<sup>AGUA</sup>), поступове подовження SL3 шпильки, а також можливе утворення внутрішньо- та міжмолекулярних G-квадруплексів у 5'-трансльованій області *gag*.