

**ВЛИЯНИЕ ИМИДАЗОЛА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ
НА РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННОЕ
ДЕФОСФОРИЛИРОВАНИЕ ГЛИЦЕРО-1-ФОСФАТА
В ДЕАЭРИРОВАННЫХ ВОДНЫХ РАСТВОРАХ**

А. А. Вайтусёнок, О. И. Лишик

ВВЕДЕНИЕ

Глицерофосфолипиды являются одним из основных компонентов биомембран. В результате свободнорадикальных (СР) превращений происходит химическая модификация структуры липидов, которая обуславливает нарушение целостности биомембран, изменяя их проницаемость для внутри- и внеклеточных компонентов. В случае интенсивного протекания свободнорадикальных процессов, например, при действии ионизирующих излучений, может происходить гибель либо пролиферация клеток. Основными механизмами СР повреждения глицерофосфолипидов являются перекисное окисление липидов и фрагментация α -гидроксилсодержащих углеродцентрированных радикалов (α -ГУР) глицеринового участка молекулы [1, 2]. Последний процесс наиболее интенсивно протекает в условиях гипоксии. В работе [2] было показано, что в результате СР фрагментации глицерофосфолипидов, протекающей через стадию образования и последующего распада α -ГУР, образуются фосфатидные кислоты, регулирующие пролиферацию клеток. Таким образом, интенсификация СР процессов в результате нарушения обменных процессов или действия внешних факторов в совокупности с гипоксией будут способствовать образованию опухолей, повышая вероятность развития рака. Последнее обуславливает необходимость поиска ингибиторов фрагментации α -ГУР глицерофосфолипидов в организме человека.

Радиационно-индуцированные превращения глицеро-1-фосфата (Г1Ф) моделируют процессы СР деструкции полярного участка молекул глицерофосфолипидов. Поэтому в настоящей работе осуществлялся поиск ингибиторов фрагментации α -ГУР глицерофосфолипидов среди производных имидазола, путём оценки их влияния на образование неорганического фосфата при радиационно-индуцированном дефосфорилировании Г1Ф в деаэрированных водных растворах при рН7. Для уточнения механизма взаимодействия имидазола и его производных с α -ГУР глицеро-1-фосфата также было исследовано влияние имидазола и его производных на радиационно-индуцированные превращения деаэрированного этанола.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В работе использовалась динатриевая соль глицеро-1-фосфата (гексагидрат) фирмы «Fluka» 98 % чистоты. Чистота исследуемых соединений – имидазола, 1-метилимидазола, 2-меркапто-1-метилимидазола, метронидазола, составляла не менее 99 % (Sigma-Aldrich). Структурные формулы использованных в работе соединений приведены на рисунке 1.

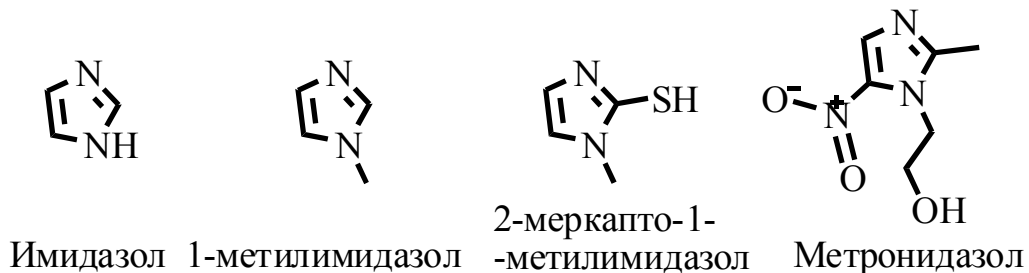


Рис.1. Структурные формулы использованных соединений

Приготовление водных растворов глицеро-1-фосфата осуществлялось по методике, описанной в работе [3]. Концентрация Г1Ф составляла 10^{-1} и 10^{-3} моль/л. Приготовление этанольных растворов и их деаэрирование осуществлялось по методике, описанной в работе [4]. Концентрации тестируемых соединений составляли 10^{-3} моль/л. Облучение растворов осуществляли γ -квантами изотопа ^{60}Co на установке МРХ- γ -25М. Мощность дозы – $0,183 \pm 0,003$ Гр/с. Диапазон поглощенных доз составлял 0,2 – 1,4 кГр.

Концентрацию неорганического фосфата на фоне органического определяли реагентно-спектрофотометрически с использованием методики, подробно описанной в [3]. Качественный и количественный анализ продуктов радиационно-индуцированных превращений деаэрированного этанола проводили газохроматографическим методом как в работе [5].

Концентрации добавок до и после облучения определяли спектрофотометрически на приборе Specord S600. Радиационно-химические выходы (G) образования неорганического фосфата (НФ), ацетальдегида (АА), бутандиола-2,3 (БД) и расходования тестируемых соединений рассчитывали на линейных участках зависимости концентраций веществ от поглощенной дозы с использованием метода наименьших квадратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Радиолиз деаэрированного этанола (рис. 2) приводит к образованию α -гидроксиэтильных радикалов (α -ГЭР) (реакции 1, 2), которые далее в процессах рекомбинации и диспропорционирования (реакции 3, 4) превращаются в БД и АА, соответственно [6]:

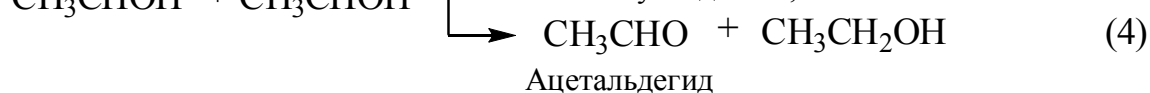
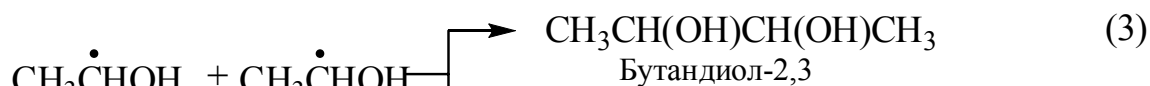
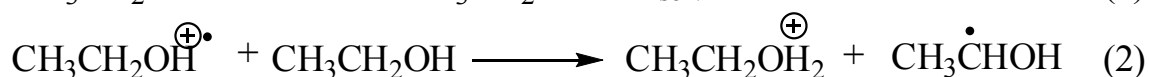
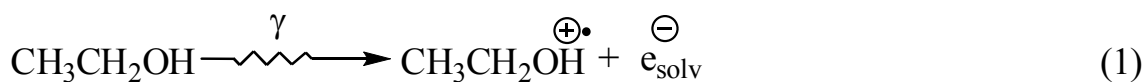


Рис. 2. Механизм радиационно-химических превращений деаэрированного этанола

Характер влияния тестируемых соединений на величину и соотношение радиационно-химических выходов основных продуктов радиолитического деаэрированного этанола (БД и АА) определяется реакционной способностью и механизмом взаимодействия исследуемых соединений с α -ГЭР. Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют о том, что имидазол, 1-метилимидазол, 2-меркапто-1-метилимидазол незначительно влияют на выходы G (БД) и (АА), что указывает на их низкую реакционную способность по отношению к α -ГЭР. В присутствии метронидазола наблюдается возрастание G (АА), снижение G (БД) до нуля и существенное увеличение G разложения в сравнении с другими исследованными соединениями. Совокупность представленных данных указывает на высокую реакционную способность метронидазола по отношению к α -ГЭР, а высокий G (АА) при полном отсутствии БД указывает на то, что добавка окисляет α -ГЭР до АА.

Таблица 1

Влияние имидазола и его производных на радиационно-химические выходы продуктов радиолитического деаэрированного этанола

Тестируемые соединения	Радиационно-химический выход (G), молекула/100 эВ		
	Ацетальдегид	Бутандиол-2,3	Разложение добавки
Без добавок	2,03 ± 0,20	2,04 ± 0,07	-
Имидазол	2,14 ± 0,22	1,82 ± 0,12	-
1-метилимидазол	2,55 ± 0,15	1,73 ± 0,07	-0,17 ± 0,17
2-меркапто-1-метилимидазол	2,53 ± 0,12	1,78 ± 0,07	-0,09 ± 0,02
Метронидазол	5,11 ± 0,57	0	-4,03 ± 0,28

Неорганический фосфат является главным продуктом радиолитического Г1Ф в деаэрированных водных растворах при pH 7. Радиационно-индуцированное дефосфорилирование Г1Ф протекает преимущественно в результате фрагментации α -ГУР (I) по схеме, представленной на рисунке 3.

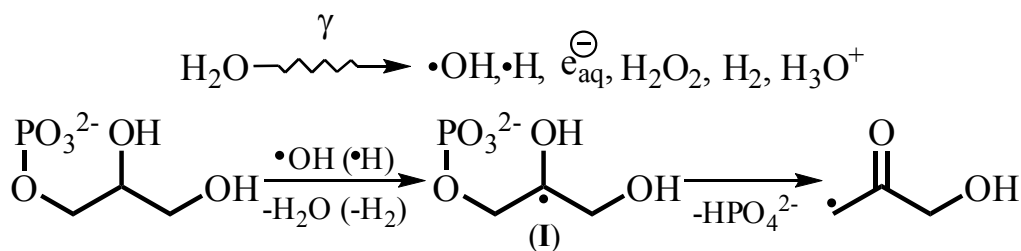


Рис. 3. Радиационно-индуцированное дефосфорилирование Г1Ф в деаэрированных водных растворах

Подавление процесса дефосфорилирования в присутствии исследуемых веществ может определяться как конкуренцией добавок и Г1Ф при взаимодействии с продуктами радиолиза воды, так и взаимодействием производных имидазола с α -ГУР (I). Величины G образования НФ и разложения исследуемых веществ представлены в таблице 2. Нами было установлено, что при эквимольных концентрациях добавок и Г1Ф тестируемые соединения эффективно подавляют процесс дефосфорилирования, снижая G (НФ) примерно в 2,5-6 раза. Наблюдаемое влияние на G (НФ) обусловлено близкими значениями констант скоростей реакции добавок и Г1Ф с OH^- и Н-радикалами.

Таблица 2

Влияние имидазола и его производных на радиационно-индуцированное дефосфорилирование Г1Ф в деаэрированных водных растворах при pH 7

Тестируемое соединение	Радиационно-химический выход (G), молекула/100 эВ	
	Неорганический фосфат	Разложение добавки
Концентрация Г1Ф 10^{-3} моль/л		
Без добавок	$2,42 \pm 0,07$	-
Имидазол	$0,97 \pm 0,07$	-
1-метилимидазол	$0,58 \pm 0,09$	-
2-меркапто-1-метилимидазол	$0,49 \pm 0,02$	$-0,87 \pm 0,04$
Метронидазол	$0,41 \pm 0,05$	$-2,29 \pm 0,06$
Концентрация Г1Ф 10^{-1} моль/л		
Без добавок	$5,08 \pm 0,18$	-
Имидазол	$4,08 \pm 0,12$	-
1-метилимидазол	$3,31 \pm 0,09$	$-0,67 \pm 0,07$
2-меркапто-1-метилимидазол	$3,30 \pm 0,15$	$-0,69 \pm 0,02$
Метронидазол	$2,07 \pm 0,03$	$-1,59 \pm 0,04$

При увеличении концентрации органического фосфата (до соотношения добавка:Г1Ф – 1:100), наблюдалось уменьшение степени подавления процессов дефосфорилирования по сравнению с установленным для эквимольных концентраций. Высокая степень подавления дефосфорилирования (~2,5 раза) наблюдалась лишь в присутствии метронидазола, который, как нами было показано выше, эффективно ингибирует превра-

щения одних из простейших представителей α -ГУР – α -ГЭР, окисляя последние. Поэтому подавление дефосфорилирования в присутствии метронидазола вероятнее всего происходит в результате окисления исследуемым веществом α -ГУР (I) до того как они успеют фрагментировать.

Таким образом, среди исследованных производных имидазола наиболее перспективным ингибитором фрагментации α -ГУР глицерофосфолипидов является метронидазол, который предотвращает дефосфорилирование Г1Ф как за счет взаимодействия с радикальными продуктами радиолиза воды, так и в результате окисления α -ГУР Г1Ф.

Литература

1. *Halliwell, B.* Free radicals in biology and medicine / B. Halliwell, J.M.C. Gutteridge. – Oxford: University Press, 2007. – 851 p.
2. Formation of phosphatidic acid, ceramide, and diglyceride on radiolysis of lipids: identification by MALDI-TOF mass spectrometry / O.I. Shadyro [et al.] // *Free Rad. Biol. Med.* – 2004. – Vol. 36, № 12. – P. 1612-1624.
3. *Бринкевич С. Д., Шадыро О. И.* Влияние кофермента Q₀, аскорбиновой кислоты и ее гликозида на радиационно-индуцированное дефосфорилирование органических фосфатов в водных растворах. 2009. Т. 43. № 6. С. 491-495.
4. *Бринкевич С. Д., Шадыро О. И.* Изучение методами радиационной и квантовой химии взаимодействия аскорбиновой кислоты с α -гидроксиэтильными радикалами // *Химия высоких энергий*. 2011. Т. 45. № 2. С. 123-128.
5. Взаимодействие гидроксиарилальдегидов с α -гидроксиэтильными радикалами / С.Н. Гапанькова [и др.] // *Химия высоких энергий*. 2011. Т. 45. № 3. С. 227-232.
6. *Freeman G. R.* Radiation chemistry of ethanol: A review of data on yields, reaction rate parameters, and spectral properties of transients. Washington: NBS. 1974.

ПОЛУЧЕНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИКО-МЕХАНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ БИКОМПОНЕНТНЫХ ПЛЕНОК НА ОСНОВЕ КОМПОЗИЦИЙ КРАХМАЛА С АЛЬГИНАТОМ НАТРИЯ

С. В. Ковалёк, Е. Г. Ковалева, Т. А. Савицкая

ВВЕДЕНИЕ

Для решения проблемы загрязнения окружающей среды из специальных полимерных материалов изготавливают фото-, био- и водоразлагаемую упаковку. Одним из первых природных полимеров, на основе которого стали производить биоразлагаемые упаковочные материалы, был крахмал, который подвергается биоразложению и имеет низкую цену.

Среди различных типов биodeградируемой упаковки съедобные покрытия и пленки составляют объект нового направления развития исследований и привлекают пристальное внимание всех: от ученых, до потребителей и производителей. При этом крахмал и здесь выступает в ка-