

В результате тестирования β -галактозилфингозина, проведенного в РНПЦ эпидемиологии и микробиологии (д.м.н. В.Ф. Еремин), установлено, что этот аналог β -GalCer) обладает анти-ВИЧ активными свойствами. Химиотерапевтический индекс, т.е. соотношение максимально переносимой концентрации и минимально активной концентрации соединения, составило 40,0, что свидетельствует о высокой степени противовирусной активности.

Полученные соединения, сконструированные методами молекулярного моделирования и химического синтеза (рисунки 1 и 2), формируют продуктивную основу для создания новых эффективных лекарственных препаратов против ВИЧ с широким спектром нейтрализующего действия.

Работа поддержана Белорусским республиканским фондом фундаментальных исследований (проект X15-022).

Литература

1. Andrianov, A.M. Discovery of novel promising targets for anti-AIDS drug developments by computer modeling: application to the HIV-1 gp120 V3 loop / A.M. Andrianov, I.V. Anishchenko, A.V. Tuzikov // J. Chem. Inf. Model. – 2011. – Vol. 51. – P. 2760-2767.
2. Препаративная биохимия липидов. Под ред. Л.Д. Бергельсона, Э.В. Дятловицкой. // М.: Наука. 1981. 256 с.
3. Получение и анти-ВИЧ активность β -галактозилфингозина / Ю.В. Корноушенко [и др.] // Известия НАН Беларуси, серия химических наук. – 2015 – № 1. – С. 85–88.

ОКИСЛЕНИЕ ТИАМИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ ПОД ДЕЙСТВИЕМ СИНГЛЕТНОГО КИСЛОРОДА

Лабор С.А.¹, Степура И.И.¹, Смирнов В.Ю.², Степура В.И.³

¹*Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси, Гродно, Беларусь;*

²*Гродненский медуниверситет, Гродно, Беларусь*

³*Гродненский университет им. Янки Купалы, Гродно, Беларусь*

Тиамин (или витамин В1) является важнейшим незаменимым фактором питания и используется в организме в качестве структурного ком-

понента молекулы тиаминдифосфата (ТДФ). ТДФ является кофактором таких важнейших ферментов энергетического метаболизма, как пируватдегидрогеназа и α -кетоглутаратдегидрогеназа. ТДФ также является кофактором транскетолазы, ключевого фермента пентозофосфатного цикла. В данной работе показано, что тиамин и его фосфорные эфиры являются эффективными ловушками синглетного кислорода.

Нами изучались процессы окисления тиамина под действием синглетного кислорода, получаемого при облучении ароматических аминокислот ультрафиолетовым (УФ) светом 250-300 нм (лампа СВД 120А). Необходимо отметить, что воздействие УФ света на ароматические аминокислоты (например, тирозин) в аэробных условиях приводило также к фотоэжектированию электронов и образованию свободных радикалов аминокислот и супероксиданионов. Стационарную концентрацию супероксид-анионов измеряли по количеству восстановленного феррицитохрома *c* в ферро-форму после облучения растворов цитохрома *c* в присутствии ароматических аминокислот. Долгоживущие тирозильные свободные радикалы эффективно окисляли тиамин с образованием тиохрома [1]. Однако, при высоких концентрациях аминокислот окисление тиамина происходило главным образом под действием синглетного кислорода, генерируемого триплетными состояниями аминокислот.

Разделение и идентификацию продуктов окисления тиамина проводили методом ВЭЖХ на хроматографе Аджилент-1100 (сорбент Зорбакс-экстенд-С18). Среди продуктов фотолиза тиазолового компонента найдены ацетотиопропиловый спирт, небольшие количества 4-метил-5-оксиэтилсульфоксида. Аминопиримидиновый компонент значительно более устойчив к действию синглетного кислорода и в результате воздействия ультрафиолета на тиамин в растворе в основном образуется 2-метил-4-амино-5-аминометилпиримидин, который был идентифицирован методом ВЭЖХ с использованием соответствующего соединения стандарта. Кроме того, среди продуктов фотолиза тиамина в следовых количествах, менее 0,1% от концентрации разрушенного тиамина обнаружен тиохром.

Как известно, метионин, гистидин, триптофан, тирозин и цистеин являются аминокислотами, наиболее чувствительными к фотосенсибилизированному фотоокислению синглетным кислородом. При высоких концентрациях данных аминокислот (при 100-кратном молярном избытке по отношению к тиамину) эффективно протекают конкурентные реакции окисления аминокислот и практически весь синглетный кислород прерхватывается аминокислотами.

Облучение видимым светом не приводило к образованию продуктов окисления тиаминa и изменения формы спектров поглощения. Однако, если в растворе тиаминa присутствовал рибофлавин или пиридоксаль-Р и такие его аналоги как пиридоксин, пиридоксаль, пиридоксамин, фосфопродоксин, то наблюдали фотосенсибилизированное окисление тиаминa под действием видимого света. Причем с наибольшей скоростью окислялся тиазоловый компонент тиаминa.

Количество разрушенного тиаминa хорошо коррелировало со значением квантового выхода генерации синглетного кислорода рибофлавином и производными пиридоксина [2]. Эти результаты свидетельствуют об участии синглетного кислорода в окислении тиаминa и тиаминдифосфата. Добавление в водный раствор азида натрия практически полностью ингибировало окисление тиаминa или тиаминдифосфата.

При воздействии УФ (250-300 нм) на тиамин в нейтральной среде в аэробных условиях происходит фотолиз тиаминa, причем продукты фотолиза практически идентичны тем, которые образуются при окислении тиаминa с участием синглетного кислорода. Добавление азида позволяет ингибировать на ~90 % окисление тиаминa под действием ультрафиолета (Рисунок).

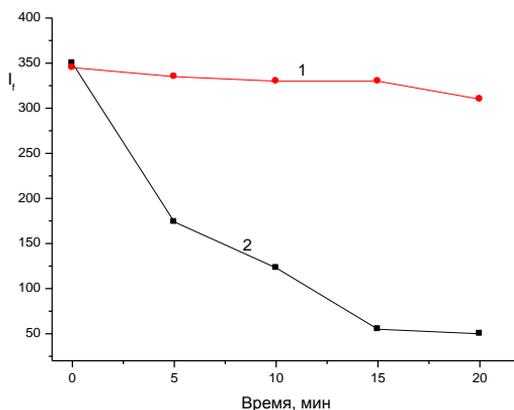


Рисунок. Разрушение тиаминa под действием УФ (лампа СВД 120А) в атмосфере воздуха в зависимости от времени облучения в присутствии (1) и отсутствия азида (2) в растворе. рН 7.0

Таким образом, полученные результаты позволяют заключить, что тиамин является эффективной ловушкой синглетного кислорода и может оказывать защитный эффект на белковые макромолекулы, подверженные действию УФ, в том числе на белки хрусталика глаза. Ингибирование

тиамином повреждений кристаллинов хрусталика, вероятно, вызвано конкурентной реакцией протекающей с высокой скоростью между синглетным кислородом и тиазоловым компонентом тиамина. Обсуждается роль тиамин и производных тиамин как перспективного класса антикатарактальных препаратов.

Работа выполнена при финансовой поддержке фонда БРФФИ, грант № M14-091.

Литература

1. Степуро И.И., Степуро В.И. // Окисленные производные тиамин. Механизмы образования под действием активных форм азота, кислорода и в реакциях, катализируемых гемопротеинами. 2014. – LAP LAMBERT Academic Publishing, – p. 280.
2. Dzhagarov B. M. et al. Quantum yield of photosensitized formation of singlet oxygen by vitamins of the B6 group and their adducts with amino acids and proteins // J Appl Spectrosc. – 1994. – V. 61, – №. 1. – P. 505–508.

ОКИСЛЕНИЕ ТИАМИНА, КАТАЛИЗИРУЕМОЕ МЕТМИОГЛОБИНОМ И ПЕРОКСИДОМ ВОДОРОДА, В ПРИСУТСТВИИ ПАРАЦЕТАМОЛА

Лабор С.А.¹, Степуро В.И.², Смирнов В.Ю.³, Степуро И.И.¹,
Янцевич А.В.⁴

¹Институт биохимии НАН Беларуси, Гродно, Беларусь

²Гродненский госуниверситет им Я. Купалы, Гродно, Беларусь

³Гродненский государственный медуниверситет, Гродно, Беларусь

⁴Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Многочисленными исследованиями показано, что при взаимодействиях пероксида водорода с гемопротеинами, в том числе с миоглобинами и гемоглобинами, формируются высокореакционные оксоферрильные формы гемопротеинов, которые окисляют биомолекулы и инициируют перекисное окисление липидов. Обе оксоферрильные формы гемоглобина – соединение I [1] и соединение II были обнаружены в крови при физиологических условиях.

Мы показали, что в присутствии тиамин наблюдается возрастание скорости трансформации оксоферрильных форм гемопротеинов в ферри-