

УДК 544.52:544.54:547.466

## РАДИАЦИОННО-ИНДУЦИРОВАННАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ГИДРОКСИЛСОДЕРЖАЩИХ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ

Сладкова А.А., Сосновская А.А., Едимечева И.П., Шадыро О.И.

*Белорусский государственный университет, г. Минск*

Актуальность исследования гидроксилсодержащих аминокислот (АК) обусловлена тем, что исследуемые соединения играют ключевую роль в функционировании биосистем [1]. Гидроксилсодержащие АК занимают особое место среди других АК также по возможному разнообразию и вероятности радиационно-индуцированных реакций, в которые, исходя из своего строения, они могут вступать. Так, продукты радиолитического разложения воды инициируют дезаминирование треонина и серина существенно эффективнее, чем других АК [2].

Для установления роли  $\alpha,\beta$ -аминоспиртового фрагмента гидроксилсодержащих АК в предрасположенности их молекул подвергаться свободно-радикальной деструкции с разрушением углеродного скелета нами был проведен радиолитический разложение водных растворов серина и треонина, а также для сравнения валина и аланина, и определены выходы карбонильных продуктов деструкции и диоксида углерода.

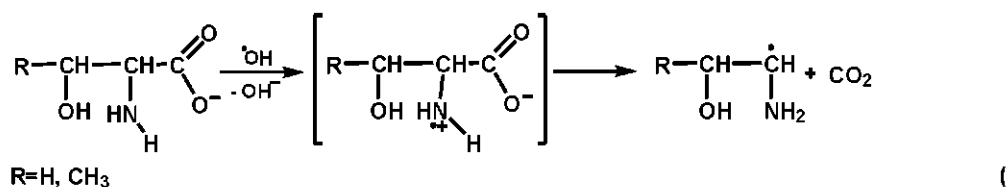
Как следует из экспериментальных данных, основные продукты разрушения углеродного скелета молекул при радиолитическом разложении аланина и валина образуются в результате их декарбоксилирования. Введение в структуру АК гидроксильной группы, т.е. переход к серину и треонину приводит к увеличению по сравнению с аланином и валином набора продуктов деструкции. Появляются вещества, образующиеся за счет отщепления бокового фрагмента от молекул исходных соединений. Это формальдегид и глицин при радиолитическом разложении серина, ацетальдегид при радиолитическом разложении треонина. При этом процессы  $-C-C-$  деструкции исследованных АК при радиолитическом разложении интенсифицируются в щелочных растворах. В случае аланина и валина увеличиваются выходы  $CO_2$ , а серин и треонин с увеличением pH растворов более эффективно подвергаются деструкции с отщеплением боковой цепи молекул.

Для более детального установления влияния pH среды на процессы свободно-радикального радиационно-индуцированного повреждения гидроксилсодержащих АК нами были определены выходы карбонильных продуктов радиолитического разложения водных растворов треонина в широком диапазоне значений pH (1-12). Было показано, что выходы ацетальдегида резко увеличиваются в щелочных средах, эта зависимость коррелирует с возрастанием в облучаемых растворах доли молекул треонина со свободной аминогруппой.

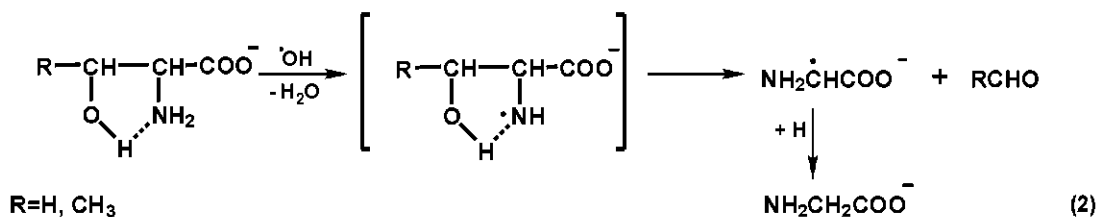
На примере радиолитического разложения O-замещенных производных серина и треонина нами оценивалось участие свободной гидроксильной группы в молекулах этих АК в образовании продуктов разрыва  $-C-C-$  связи с элиминированием боковых заместителей. Как при радиолитическом разложении фосфатов гидроксилсодержащих АК, так

и в случае растворов О-метилтреонина, при различных значениях pH продукты элиминирования боковой цепи обнаружены не были. В то же время были определены продукты дефосфорилирования этих соединений и метанол в случае О-метильного производного треонина.

Ранее было выдвинуто предположение, что радиационно-индуцированное декарбоксилирование АК может протекать через стадию образования аминиевых катион-радикалов [3]. Перенос электрона от атома азота аминогруппы на  $\cdot\text{OH}$  радикал с последующим декарбоксилированием азотцентрированных катион-радикалов может реализовываться в том числе и для гидроксилсодержащих АК:



Для образования продуктов элиминирования боковой цепи исходных молекул АК, как следует из полученных нами данных, обязательным условием является наличие свободной гидроксильной группы в β-положении по отношению к аминогруппе, причем данный процесс протекает предпочтительнее, когда аминогруппа депротонирована и свободна для атаки электрофильного  $\cdot\text{OH}$  радикала. Поэтому нами был предложен согласованный механизм фрагментации гидроксилсодержащих АК, реализующийся через стадию образования аминильных радикалов и последующий одновременный разрыв двух β-связей:



Процессы декарбоксилирования (1) и элиминирования боковой цепи (2) гидроксилсодержащих АК конкурируют между собой, и в щелочных средах преимущественно реализуется процесс (2), в то время как выходы CO<sub>2</sub> снижаются, проходя через максимум.

В качестве подтверждения предложенного механизма –С–С– деструкции (2) нами был изучен изотопно-кинетический эффект при радиолизе растворов треонина. Показано, что продукт элиминирования боковой цепи – ацетальдегид – образуется в дейтерированной воде со значительно меньшими радиационно-химическими выходами, чем в легкой воде. Т.е замена в аминогруппе атома водорода на дейтерий приводит к уменьшению вероятности разрыва –

N–D– связи (и образования азотцентрированных радикалов) по сравнению с –N–H– связью.

Таким образом, полученные нами данные указывают на возможность реализации нового пути свободнорадикальной деструкции серина, треонина и их производных за счет образования азотцентрированных радикалов и последующего их распада с элиминированием боковой цепи молекул. Вклад этого процесса в радиационно-индуцированную –C–C– деструкцию исходных соединений возрастает в щелочных растворах.

#### Литература:

1. Lehninger, A.L., Nelson, D.L., Cox, M.M. // Principles of Biochemistry, 3rd ed. / New York: Worth Publishing, 2000. – P. 1255.
2. Шадыро, О.И., Сосновская, А.А., Врублевская, О.Н. Радиационно-индуцированное дезаминирование гидроксилсодержащих аминокислот и их производных в водных растворах // Химия высоких энергий. – 1999. – Т. 33, № 2. – С. 94-98.
3. Bonifacic, M., Stefanic, I., Hug, G.L., Armstrong, D.A., Asmus, K.D. Glycine decarboxylation: the free radical mechanism // J.Am. Chem. Soc. 1998. – V. 120. – P. 9930-9940.

#### RADIATION-INDUCED DESTRUCTION OF HYDROXYL-CONTAINING AMINO ACIDS AND THEIR DERIVATIVES

Sladkova A.A., Sosnovskaya A.A., Edimecheva I.P., Shadyro O.I.

*A new way of the free radical destruction of serine, threonine, and their derivatives due to the nitrogen-centered radicals formation and their subsequent decomposition with the side chain elimination has been established. The contribution of this process to the radiation-induced –C–C– destruction of parent compounds increases in alkaline solutions.*

УДК 577.32.579

#### ОПТИМИЗАЦИЯ ПОИСКА И ДОКЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ С ПОМОЩЬЮ КУЛЬТУР КЛЕТОК

<sup>1</sup>Чиркин А.А., <sup>2</sup>Абакумова О.Ю., <sup>3</sup>Зафранская М.М., <sup>1</sup>Толкачева Т.А.

<sup>1</sup>Витебский государственный университет им. П.М.Машерова, г. Витебск

<sup>2</sup>Научно-исследовательский институт биомедицинской химии РАМН им. В.Н.Ореховича, г. Москва, Россия

<sup>3</sup>Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Поиск активных субстанций природного происхождения и их скрининг на доклиническом этапе исследования является трудной и затратной проблемой. Правила GLP предусматривают целый комплекс исследований с использованием различных видов лабораторных животных, перечень тканей для гистологического исследования, набор тестов для оценки морфофункционального состояния систем и биохимического статуса организма. В этих условиях целесообразен первичный анализ возможных биологических