

## ВЛИЯНИЕ СУЛЬФАНИЛАМИДНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА АКТИВНОСТЬ ИЗОЛИРОВАННОЙ CF<sub>1</sub>-АТФАЗЫ ХЛОРОПЛАСТОВ ШПИНАТА

**Онойко О.Б., Хомочкин А.П., Михайленко Н.Ф., Золотарева Е.К.**

*Институт ботаники им. М. Холодного НАН Украины, Киев, Украина*

Сульфаниламидные препараты являются важным классом соединений, которые стали первыми антибактериальными средствами системного использования, ставшего началом революции антибиотиков в медицине. Из-за их низкой стоимости, низкой токсичности и высокой активности против бактериальных заболеваний они до сих пор широко используются в качестве противомикробных средств. Механизм бактерицидного действия сульфаниламидов основан на структурном сходстве с п-аминобензойной кислотой, конкурируя с которой они препятствуют синтезу пиримидиновых оснований, необходимых для синтеза ДНК и РНК. Среди 15000 производных сульфаниловой кислоты, синтезированных на сегодня, обнаружены соединения с противораковым, противомалярийным, противовирусным, противосудорожным действием, химиотерапевтический эффект которых связывают с их способностью ингибировать множественные формы карбоангидраз (КА), присутствующих в различных тканях и органах животных и человека [1]. Так, ингибиторами карбоангидразы являются популярные сульфаниламидные диуретики (диакарб, фуросемид, индапамид), офтальмологические препараты (бринзоламид, дорзоламид), некоторые противораковые средства. Ранее мы нашли, что сульфаниламидные ингибиторы карбоангидразы - ацетозоламид и этоксизоламид практически полностью подавляют АТФазную активность каталитической части АТФсинтазы хлоропластов – фактора CF<sub>1</sub> [2]. Учитывая высокую степень структурного сходства хлоропластных, бактериальных и животных митохондриальных АТФаз, более глубокое изучение этого эффекта может иметь значение при установлении механизмов действия сульфаниламидных препаратов на живой организм. В данной работе изучалось влияние 4-аминобензолсульфаниламида (СА, стрептоцида), трифторметансульфаниламида (ТФМСА), индапамида и фуросемида на латентную и стимулированную АТФазную активность CF<sub>1</sub>-АТФазы, изолированной из хлоропластов шпината. Хлоропластная CF<sub>1</sub>-АТФаза является латентным ферментом, для проявления активности которого нужны специальные обработки. В работе стимуляция АТФазной активности достигалась путем 1) непродолжительного прогрева фермента при 62°C; или 2) инкубацией с 20% метанолом; или 3) добавлением к реакционной среде сульфита натрия до концентрации 25 мМ. ТФМСА эффективно подавлял АТФазную активность энзима при всех типах активации. В случае тепловой обработки I<sub>50</sub> (ТФМСА) составляла около 5 мкМ, а при активации сульфитом или метанолом - около 1 мкМ. СА и фуросемид совсем не влияли на АТФазную активность при наличии в среде сульфита, а в случае активации фермента нагреванием или метанолом ингибировал ее значительно слабее, чем ТФМСА: величина I<sub>50</sub> (СА) в этом случае составляла около 50 мкМ. Добавление исследуемых ингибиторов в реакционную среду с латентным (неактивированным) ферментом не вызывало никакого эффекта при СА и приводило к активации АТФазной реакции примерно в 6 раз при добавлении 50-300 мкМ ТФМСА. Поскольку все изученные сульфаниламиды известны как ингибиторы КА, их влияние на АТФазу хлоропластов может быть связано с ее КА активностью, о вероятном участии которой в функционировании АТФазы сообщалось ранее [2].

### Библиографические ссылки

1. Supuran C. T. Carbonic Anhydrases // Nature rev. Drug discov. 2008. Vol. 7, №2. P.168.
2. Khomochkin A.P. et al. Reversible pH-dependent activation/inactivation of CF(1)-ATPase // Ukr. Biochem. J. 2017. Vol. 89. P. 43-48.