

РАДИОЛИЗ ГЛИЦЕРИНА И ЕГО ДЕЙТЕРИРОВАННОГО ПРОИЗВОДНОГО В ДЕАЭРИРОВАННЫХ ВОДНЫХ РАСТВОРАХ ПРИ pH 7,4

Е. С. Лев, О. В. Урбанович

lizaveta.leu@bk.ru, olga.urbanovich@gmail.com;

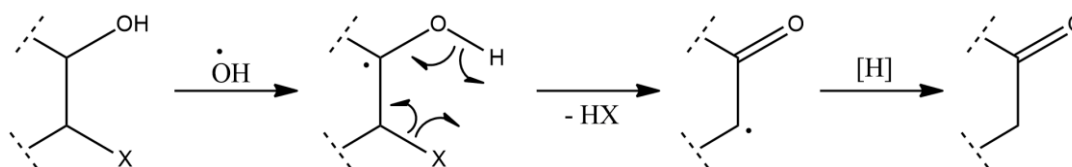
Научный руководитель — Р. Л. Свердлов, кандидат химических наук

В работе был определен состав и рассчитаны радиационно-химические выходы продуктов радиолиза 1,0 М и 0,1 М деаэрированных водных растворов глицерина и глицерина-2-d₁. Установлен цепной процесс дегидратации глицерина в его 1,0 М водном растворе. Для глицерина-2-d₁ показано частичное ингибирование дегидратации, что делает его более устойчивым к свободнорадикальным процессам.

Ключевые слова: глицерин; глицерин-2-d₁; радиолиз; свободнорадикальная фрагментация; кинетический изотопный эффект.

ВВЕДЕНИЕ

Свободнорадикальные превращения в клетке являются причиной ряда заболеваний: болезнь Альцгеймера, ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые и раковые заболевания [1]. Известны процессы, протекающие в отсутствие кислорода, например, взаимодействие свободных радикалов с бифункциональными органическими соединениями, приводящее к фрагментации (рис. 1) [2].



X = -OH, -OR, -OCOR, -NH₂, -NHCOR, -OPO(OR)₂ и т. п.

Рис. 1. Фрагментация бифункциональных органических соединений [2]

Есть работы, посвящённые перекисному окислению дейтерированных по липофильной части молекулы липидов [3, 4], однако процесс фрагментации может быть ингибирован введением дейтерия в гидрофильную часть липидов – остаток глицерина. Целью данной работы является исследование радиационно-индуцированных свободнорадикальных превращений глицерина и глицерина-2-d₁ в деаэрированных водных растворах.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Все растворы были приготовлены путем взвешивания навесок с последующим разбавлением их 50 мМ фосфатным буфером (pH 7,40 ±

0,10). Дериватирующий агент готовился путем растворения 30 мг ДНФГ в 6,2 мл концентрированной HCl и разбавлением метанолом до 100 мл.

Синтез и очистка дейтерированного глицерина были осуществлены к.х.н., доцентом, Бекишем А. В. в ИФОХ НАН Б по методике [5].

Инициирование свободнорадикальных процессов проводилось γ -излучением изотопа ^{60}Co (установка «Исследователь», НПЦ НАН Б по материаловедению). Мощность дозы – $0,0582 \pm 0,0015$ Гр/с. Партия из 7 ампул с ~200 мкл раствора 1,0 М или 0,10 М глицерина или глицерина-2- d_1 облучались разное время: от 0 до 180 мин. Удаление кислорода из растворов осуществлялось продуванием аргона (99,993%) в течение часа, с последующей запайкой ампул.

Для проведения количественного анализа использовался жидкостный хроматограф Shimadzu LCMS-2020 с колонкой VP-ODS (150 мм, в. д. 4,6 мм, диаметр частиц 4,6 мм, диаметр пор 12 нм) при температуре 40 °С, скорости потока 0,8 мл/мин., градиентном режиме элюирования (линейное увеличение доли MeOH с 40% до 60% 13 минут, 9 минут 60% и уменьшение до 40% – 3 минут). Дериватизация проводилась автоматически: к 100 мкл исследуемого раствора прибавляли 100 мкл дериватирующего реагента, после перемешивания выдерживали в течение 15 минут.

Радиационно-химические выходы образования продуктов реакций рассчитывали на линейных участках зависимости концентраций веществ от поглощенной дозы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В ходе работы были рассчитаны радиационно-химические выходы (РХВ) основных продуктов радиолиза водных растворов глицерина и глицерина-2- d_1 , приведенные в таблице ниже.

Радиационно-химические выходы (молекул/100 эВ) основных продуктов радиолиза 1,0 М и 0,10 М растворов глицерина и глицерина-2- d_1

Продукты	Глицерин		Глицерин-2- d_1	
	1 М	0,1 М	1 М	0,1 М
3-гидроксипропаналь(I)	$5,007 \pm 0,451$	$2,441 \pm 0,122$	$2,979 \pm 0,351$	$1,610 \pm 0,126$
Гидроксиацетон (II)	$2,857 \pm 0,211$	$0,842 \pm 0,121$	$0,519 \pm 0,040$	$0,210 \pm 0,040$
Глицериновый альдегид (III)	$0,253 \pm 0,040$	$0,223 \pm 0,023$	$0,338 \pm 0,071$	$0,344 \pm 0,027$
Дигидроксиацетон (IV)	–	$0,026 \pm 0,005$	$0,032 \pm 0,003$	$0,025 \pm 0,008$

Инициирование радиолитических превращений органических соединений в водных растворах осуществляется в основном за счет реакций с участием частиц $\dot{\text{H}}$ и $\text{OH}\cdot$, образующихся при радиолизе воды. Механизмы образования продуктов дегидратации приведены на рис. 2.

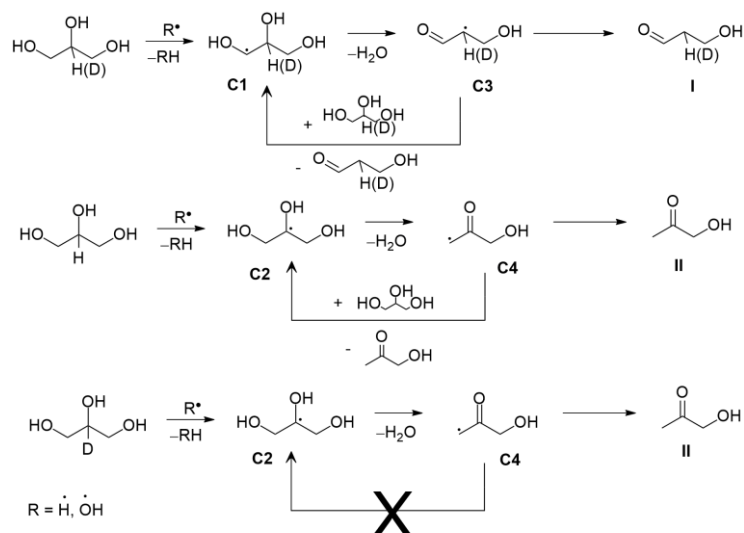


Рис. 2. Продукты дегидратации глицерина и глицерина-2-d₁ в деаэрированных водных растворах

Исходная молекула глицерина взаимодействует с $\dot{\text{H}}$ и $\dot{\text{OH}}$ с образованием углерод-центрированных радикалов C1 и C2. Эти радикалы подвергаются дегидратации с образованием C3 и C4, которые приводят к накоплению I и II соответственно. В свою очередь радикалы C3 и C4 могут отрывать атом H от исходной молекулы, обеспечивая цепной процесс образования продуктов.

Для глицерина-2-d₁ получение радикалов C2 связано с разрывом связи C–D, которая является более прочной, чем связь C–H. Поэтому разрыв связи C–D требует большей энергии. В результате это приводит к снижению РХВ продукта II.

Уменьшение количества радикалов C4 косвенно влияет на процесс образования I, поскольку оба радикала C3 и C4 участвуют в цепных процессах. Соответственно выход I также уменьшается. В итоге при переходе к глицерину-2-d₁ (1 М) выход I уменьшается в 5,5 раз, а II – почти в 1,7 раз.

Механизмы образования продуктов окисления приведены на рис. 3.

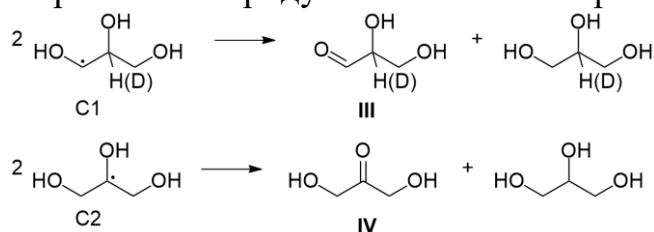


Рис. 3. Продукты окисления глицерина и глицерина-2-d₁ в деаэрированных водных растворах

По рассчитанным РХВ можно сделать вывод о том, что практически все радикалы C1 и C2 участвуют в реакциях дегидратации, так как вероятность встречи радикалов при диспропорционировании мала ввиду их низкой стационарной концентрации и радикалы дегидратируют до осуществления такого типа реакций. При переходе к глицерину-2-d₁ значения РХВ не изменяются. Это указывает на то, что ОН-радикалы с равной вероятностью разрывают связи C–H и C–D.

При переходе от 1 к 0,1 моль/л раствору глицерина наблюдается снижение РХВ продуктов дегидратации, а для продуктов окисления снижение концентрации практически не влияет на величину РХВ.

Полученные данные указывают на то, что введение дейтерия в положение C₂ глицерина делает его более устойчивым к радиолизу, значительно ингибируя процессы свободнорадикальной фрагментации. Это указывает на перспективность дейтерирования углеродного скелета гидроксилсодержащих молекул для ингибирования их свободнорадикальных превращений и может быть успешно применено в сфере разработки фармацевтических препаратов на основе природных соединений. Также подобные исследования имеют большое значение для изучения механизмов свободнорадикальных превращений биомолекул, в частности липидов.

Библиографические ссылки

1. Belete, T.M. Recent updates on the development of deuterium-containing drugs for the treatment of cancer / T.M. Belete // Drug.Des.Devel.Ther. 2022. Vol. 16. P. 3465–3472.
2. Петряев, Е. П. Радиационная химия бифункциональных органических соединений / Е. П. Петряев, О. И. Шадыро. Минск: Университетское, 1986.
3. Elharram, A. Deuterium-reinforced polyunsaturated fatty acids improve cognition in a mouse model of sporadic Alzheimer's disease / A. Elharram [et al.] // The FEBS Journal. 2017. Vol. 284, № 23 P. 4083–4095.
4. Firsov, A. M. Threshold protective effect of deuterated polyunsaturated fatty acids on peroxidation of lipid bilayers / A. M. Firsov [et al.] // FEBS J. 2019. Vol. 286, № 11. P. 2099–2117.
5. Petersen, A. R. Vanadium-catalysed Deoxydehydration of Glycerol Without an External Reductant / A. R. Petersen [et al.] // ChemCatChem. – 2018. – Vol. 10, № 4. – P. 769–778.