

Рисунок 3 – Спектр поглощения
4-(2-бромфенил)-6-(2,4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амина

Для изучения биологической активности молекулы рассчитаны энергии HOMO и LUMO, а также ширина запрещенной зоны ($E_g = E_{LUMO} - E_{HOMO}$), как основной параметр, указывающий на наличие или отсутствие биологической активности (таблица 2).

Вывод. Неэмпирическим методом теории функционала плотности B3LYP/MidiX проведено полное квантово-химическое моделирование 4-(2-бромфенил)-6-(2,4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амина.

Найдены самые стабильные конформеры по значению полной энергии молекулы. Для молекулы 4-(2-бромфенил)-6-(2,4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амина значение энергии составляет -6372.158 кДж/моль.

Рассчитан электронный спектр молекулы в среде растворителя (вода). Для соединения 4-(2-бромфенил)-6-(2,4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амина $\lambda_{max} = 293$ нм при $f = 0.3638$.

Изучены физико-химические свойства соединения. Найдено, что молекула является реакционноспособной. Ширина запрещенной зоны для 4-(2-бромфенил)-6-(2,4-бромфенил)-N-(2-метил-5-нитрофенил)пиримидин-2-амина составляет 0,155 эВ, что свидетельствует о биологической активности структуры.

ЛИТЕРАТУРА

1. Shahab, S. DFT study of physisorption effect of CO and CO₂ on furanocoumarins for air purification / Shahab S., Sheikhi M., Khaleghian M., Kumar R., Murashko M.. // Journal of Environmental Chemical Engineering. – 2018. – P. 4784–4796.
2. Sheikhi M. New derivatives of (E,E)-azomethines: design, quantum chemical modeling, spectroscopic (FT-IR, UV/Vis, polarization) studies, synthesis and their applications: experimental and theoretical investigations // J. of Molecular Structure. 2018. Vol. 1152. P. 368–385.
3. Иванский, В.И. Химия гетероциклических соединений. / В.И. Иванский. – Москва : Высш.школа, 1978. – 559 с.

МЕХАНИЗМЫ РАБОТЫ ГЛИЦИНА, ОБУСЛАВЛИВАЮЩИЕ ОТСУТСТВИЕ ЕГО ЭФФЕКТИВНОСТИ В ЛЕЧЕНИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ MECHANISMS OF GLYCINE AND THE LACK OF EFFECTIVENESS IN TREATING ANXIETY DISORDERS

Е. А. Губич, А. Н. Кот, О. Г. Пархимович
E. A. Hubich, A. N. Kot, O. G. Parkhimovich

Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова» Белорусского государственного университета, МГЭИ им. А. Д. Сахарова БГУ
Минск, Республика Беларусь
aalchk@gmail.com, 3981eva@gmail.com, olga_parkhimovich@isei.by
International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU
Minsk, Republic of Belarus

Глицин является нейромедиатором, который играет важную роль в регуляции нервной системы, особенно в контроле тревожности и стресса. Он считается безопасным и эффективным в лечении тревожных расстройств. Однако, есть некоторые механизмы работы глицина, которые могут объяснять его недостаточную эффективность в некоторых случаях. В данной работе будут рассмотрены механизмы работы глицина как аминокислоты, которые могут обуславливать отсутствие его фармакологической ценности как препарата ноотропа для лечения нервных расстройств, в частности тревожных. Приведена характеристика глицина и его свойства, а также путь образования данной аминокислоты.

Glycine is a neurotransmitter that plays an important role in the regulation of the nervous system, especially in the control of anxiety and stress. It is considered safe and effective in treating anxiety disorders. However, there are some mechanisms by which glycine works that may explain its lack of effectiveness in some cases. In this work, I will consider the mechanisms of glycine as an amino acid, which may determine the lack of its pharmacological value as a nootropic drug for the treatment of nervous disorders, in particular anxiety. The characteristics of glycine and its properties, as well as the route of formation of this amino acid, are given.

Ключевые слова: глицин, синапсы, гематоэнцефалический барьер, аминокислотная кислота.

Keywords: glycine, synapses, blood-brain barrier, aminoacetic acid.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-268-272>

Цель исследования: изучить характеристики и процесс образования аминокислоты, на основе изученной информации сделать выводы об отсутствии у препарата “Глицин” механизмов, способных обусловить улучшение у больных нервными и тревожными расстройствами.

Глицин впервые был обнаружен в 1820 году в результате исследования белковых гидролизатов. Его название происходит от древнегреческого слова γλυκύς, glycus, что означает «сладкий», поскольку аминокислота имеет сладковатый вкус [1]. Глицин является заменимой аминокислотой, которая может быть синтезирована в организме. Он представляет собой твердое вещество со сладковатым вкусом и не обладает электролитными свойствами. Глицин является единственной протеиногенной аминокислотой, не имеющей оптических изомеров. Биосинтез глицина включает несколько путей, включая треониндегидрогеназный путь, образование из серина (посредством действия серингидроксиметилтрансферазы) и образование из холина [2].

Глицин можно получить в ходе хлорирования карбоновых кислот и дальнейшего взаимодействия с аммиаком:



Рисунок 1 – Получение глицина

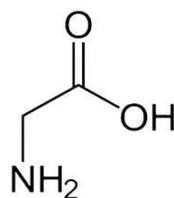


Рисунок 2 – Формула глицина: NH₂-CH₂-COOH

Аминокислотная кислота участвует в процессах метаболизма белковых соединений в организме человека [3].

Рассматривая синтез глицина в организме человека, необходимо упомянуть, что синтез глицина начинается с синтеза серина. Серин – аминокислота, которая синтезируется из глюкозы. Синтез серина включает в себя шесть стадий. Первоочередно глюкоза входит в цикл Кребса (трикарбоновый цикл) и претерпевает ряд биохимических реакций, которые приводят к образованию альфа-кетоглутаровой кислоты. После чего альфа-кетоглутаровая кислота претерпевает реакцию трансаминирования с аминокислотой глутамином при участии фермента трансаминазы. В результате образуется глутаминовая кислота. А затем глутаминовая кислота вступает в процесс аминирования, в результате которого аминогруппа от глутаминовой кислоты переносится на альфа-кетоглутаровую кислоту, образуя глутаминовую кислоту и аминокислоту - аспарагиновую. На следующей стадии глутаминовая кислота претерпевает реакцию деаминирования, в ходе которой, аминогруппа отщепляется от молекулы, образуя аммиак, в последующем выводимый из организма, и образуется альфа-кетоглутаровая кислота. После чего альфа-кетоглутаровая кислота вступает в цикл аминирования и деаминирования, в результате которого образуется аминокислота - глутаминовая. И наконец глутаминовая кислота претерпевает реакцию дегидратации и дегидрогенизации, в результате которой образуется аминокислота - серин. Таким образом, серин синтезируется из глюкозы через ряд последовательных биохимических реакций, включающих трансаминирование, аминирование, деаминирование и другие процессы. Для большей наглядности все вышеперечисленные процессы отображены на рисунке 3.



Рисунок 3 – Процесс синтеза серина из глюкозы

Синтез глицина в организме происходит через несколько этапов и включает в себя различные ферментативные реакции. Рассматривая синтез глицина в организме человека, можно выделить три стадии. Первоочередно из серина (аминокислоты) с помощью фермента серингидрокси-метилтрансферазы образуется гидроксиметионин. Это реакция, где серин переносит свою метильную группу на тетрагидрофолиевую кислоту, образуя гидроксиметионин. Затем гидроксиметионин окисляется и дегидрируется, образуя формальдегид. Этот процесс происходит при участии ферментов, таких как гидроксиметиониндегидрогеназа и ФМН-зависимая формальдегиддегидрогеназа. И наконец формальдегид конденсируется с аминогруппой глицина, образуя глицин. Этот шаг катализируется ферментом глицинсинтазой. Для большей наглядности все вышеперечисленные процессы отображены на рисунке 4.

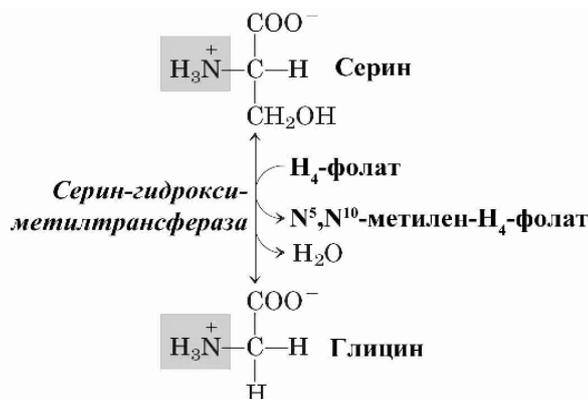


Рисунок 4 – Процесс синтеза глицина из серина

Важно отметить, что глицин также может поступать в организм с пищей, особенно в продуктах, богатых белками. Глицин играет важную роль в организме, участвуя в синтезе белков, глюкозы, ДНК, а также в процессах детоксикации и передачи нервных импульсов.

Глицин - это аминокислота, которая выступает в роли нейромедиатора с особым эффектом. Глициновые рецепторы находятся в различных частях головного и спинного мозга. При связывании с такими рецепторами (кодированными генами *glra1*, *glra2*, *glra3* и *glrb*) глицин оказывает «тормозящий» эффект на нейроны, снижает выделение «возбуждающих» аминокислот, таких как глутаминовая кислота, и стимулирует выделение гамма-аминомасляной кислоты. Глицин также связывается с специфическими участками nmda-рецепторов и выполняет вспомогательную функцию передачи тормозного эффекта в синапсах [2]. Таким образом, синапсы играют ключевую роль в передаче тормозного влияния в нервной системе и рассматриваются как основные структуры этой системы. Понимание особенностей работы синапсов, процессов торможения и синаптической задержки помогает создавать соответствующие терапевтические стратегии для снижения нежелательных реакций при применении лекарств. Поэтому глицин применяется в различных дозировках, определяемых возрастом пациента, видом и степенью заболевания [2,3].

Синапсы - это специализированные межклеточные контакты, обеспечивающие передачу возбуждающих, тормозных и трофических влияний от нейрона на иннервируемую клетку. Взаимодействие между нейронами может осуществляться через несколько видов синапсов, таких как межнейронные, нейроэфektorные и нейро-рецепторные. Структура синапса состоит из трех элементов: пресинаптического окончания, синаптической щели и постсинаптической мембраны. Пресинаптическое окончание содержит везикулы различной формы и размеров с молекулами медиатора. Везикулы образуются в гладкой эндоплазматической сети и комплексе Гольджи, после чего поступают в пресинаптическое окончание с помощью аксонного транспорта. Количество медиатора в одной везикуле называется квантом медиатора. Механизмы синаптической передачи связаны с высвобождением

медиаторов из везикул. В физиологических условиях везикулы быстро высвобождаются, оказывая воздействие на постсинаптическую мембрану. Мобилизационный запас медиатора, находящийся на удалении от пресинаптического окончания, может быть использован в экстремальных условиях. Синаптическая щель содержит поперечные гликопротеидные филаменты и межклеточную жидкость. Постсинаптическая мембрана содержит рецепторы, соединяющиеся с молекулами медиатора. Механизм синаптической передачи включает несколько этапов, таких как экзоцитоз медиатора и синаптический цикл, диффузия медиатора в синаптическую щель и его действие на рецепторы пре- и постсинаптической мембран. Потенциал действия, поступающий в пресинаптическое окончание, открывает кальциевые каналы в плазмолемме. Последующий вход ионов кальция в цитозоль стимулирует слияние мембраны везикулы с пресинаптической мембраной и высвобождение медиатора в синаптическую щель. Везикулы подвергаются эндоцитозу с участием белка клатрина. Энергия градиента H^+ обеспечивает заполнение опорожненной везикулы молекулами медиатора и создается за счет H^+ -насоса мембраны везикулы. Везикулы транспортируются к пресинаптической мембране с помощью белка синапсина, и цикл повторяется [3, 4]. Результатом действия медиатора на постсинаптической мембране являются постсинаптические потенциалы, способствующие целостному функционированию мозга и организма в целом. Поддержание нормального функционирования синапса необходимо для обеспечения притока сенсорной информации в центральную нервную систему, пластичности мозга и адаптации организма. Глицин играет важную роль в антиноцицептивной и стресс-лимитирующей системах. Достаточное поступление глицина с пищей или его прием в качестве биологически активного вещества помогает поддерживать нормальную работу синапса, регулировать приток информации в центральную нервную систему, выполнять сложные функции, участвовать в памяти, обучении, рефлексивных, пластичности мозга и адаптации. Глицин является нейромедиатором в центральной нервной системе и оказывает успокоительное и антистрессовое воздействие, улучшая ингибирование в мозге и снижая возбудимость нервных центров. Его содержание в нейронах строго регулируется.

Глицин, как и другие небольшие нейтральные аминокислоты (например, аланин, пролин, серин и гамма-аминомасляная кислота), не проникает через гематоэнцефалический барьер - физиологическое преграда между кровеносной системой и центральной нервной системой, присутствующая у всех позвоночных. Пассивная диффузия не возможна из-за полярности этих аминокислот, а также отсутствия переносчиков для активного или облегченного транспорта. Главная функция гематоэнцефалического барьера заключается в защите нервной ткани от микроорганизмов, токсинов и иммунных факторов, которые могут воспринимать ткань мозга как враждебную. Барьер также выполняет роль фильтра, через который питательные и биоактивные вещества поступают из артериальной крови в мозг, а отходы нервной деятельности выводятся обратно в кровь с лимфатическим потоком.

Однако наличие гематоэнцефалического барьера усложняет лечение многих заболеваний центральной нервной системы, так как он не пропускает определенные лекарственные препараты, включая глицин. Небольшие нейтральные аминокислоты, включая глицин, являются заменимыми и переносятся через эндотелиоциты гематоэнцефалического барьера с помощью специфического белка-переносчика типа А. Этот белок отсутствует на стороне просвета кровеносных сосудов, но присутствует на мембране эндотелиоцита со стороны нейронов, что позволяет переносить глицин и другие небольшие нейтральные аминокислоты внутрь эндотелиоцита и затем в кровь. Такие системы переносчиков активно регулируют концентрацию аминокислот в межклеточной жидкости и особенно важны для поддержания низких концентраций нейромедиаторных аминокислот, таких как глутамат, аспартат и глицин. Нейроны используют глицин, синтезируемый астроцитами из серина через деметилирование последнего, как медиатор и для синтеза белка. Реакция катализируется серингидрокси-метилтрансферазой, а кофактором является тетрагидрофолат. Поскольку серин также не проникает через гематоэнцефалический барьер, он синтезируется де ноуво из 3-фосфоглицерата, предшественника фосфоэнолпирувата в гликолитическом цикле, что присутствует в клетках, включая астроциты.

Глицин, также, как и другие небольшие нейтральные аминокислоты (например, аланин, пролин, серин и гамма-аминомасляная кислота), не проникает через гематоэнцефалический барьер - физиологический барьер между кровеносной системой и центральной нервной системой, который есть у всех позвоночных. Простая диффузия невозможна из-за их полярности, отсутствуют переносчики для активного или облегченного транспорта. Главная функция гематоэнцефалического барьера заключается в защите нервной ткани от микроорганизмов, токсинов и иммунных факторов, которые воспринимают ткань мозга как чужеродную. Гематоэнцефалический барьер выполняет роль фильтра, через который питательные и биоактивные вещества поступают из артериальной крови в мозг, а отходы нервной активности выводятся обратно в кровь с лимфатическим потоком.

Однако наличие гематоэнцефалического барьера усложняет лечение многих заболеваний центральной нервной системы, так как он не пропускает ряд лекарственных препаратов, в том числе глицин. Небольшие нейтральные аминокислоты, включая глицин, являющиеся заменимыми, переносятся через гематоэнцефалический барьер с помощью белка-переносчика типа А. Этот белок отсутствует на поверхности эндотелиоцитов гематоэнцефалического барьера со стороны кровеносного сосуда, но присутствует на мембране эндотелиоцита со стороны нейронов. Это позволяет переносить глицин и другие небольшие нейтральные аминокислоты внутрь эндотелиоцита, а затем в кровь [4]. Такие системы переносчиков активно регулируют концентрацию аминокислот в межклеточной жидкости и особенно важны для поддержания низкой концентрации аминокислот-нейромедиаторов, таких как: глутамат, аспартат и глицин. Нейроны используют глицин, который синтезируется астроцитами из серина путем его деметилирования. Эта реакция активируется серингидрокси-метилтрансферазой, и для нее необходим

кофермент в виде тетрагидрофолата, который принимает метиленоксидную группу серина. Поскольку серин также почти не проникает через гематоэнцефалический барьер, он синтезируется de novo из 3-фосфоглицерата, который является предшественником фосфоенолпирувата в гликолитическом цикле, и присутствует в клетках, включая астроциты [5].

На основе вышеизложенного, можно сделать вывод, что аминокислотная кислота, которая принимается в таблетках (в пересчете на активное вещество глицин - 100 мг) не имеет доказанной эффективности для лечения нервных и тревожных расстройств, поскольку не обладает самостоятельной, и необходимой для эффективной работы, способностью для прохождения гематоэнцефалического барьера. В соответствии с данной информацией, мы имеем возможность сказать, что аминокислотная кислота не обладает соответственно и способностью для прохождения пути до нервных клеток центральной нервной системы. Активное вещество таблетки препарата глицин, принимаемой перорально, проходит желудочно-кишечный тракт, попадает в кровь, однако не преодолевает гематоэнцефалический барьер. Глицин, заявленный производителем как ноотропный препарат, обладает эффектом «плацебо», что может объяснить редкие случаи улучшения состояния у больных нервными и/или тревожными расстройствами, которые принимали данный лекарственный препарат.

ЛИТЕРАТУРА

1. Glycine metabolism in animals and humans: implications for nutrition and health / W. Wang [et. al.] // *Amino Acids*. - 2013. - V. 45 (3). - P. 463-477.
2. Quantitative partition of threonine oxidation in pigs: effect of dietary threonine / O. Ballevre [et. al.] // *Am. J. Physiol.* - 1990. - V. 259 (4). - P. 483-491.
3. МЕТАБОЛИЗМ ПРЕПАРАТА ГЛИЦИН / А.Л.Иванова [и др.] // *Международный журнал экспериментального образования*. – 2015. – № 2-1. – С. 37-39.
4. Structure of the Blood–Brain Barrier and Its Role in the Transport of Amino Acids / Hawkins Richard A [et. al.] // *The Journal of Nutrition - Oxford Academic*, January, 2006.
5. Агаджанян, Н.А. Нормальная физиология. / Н.А. Агаджанян, В.М. Смирнов - Москва.: 2009. - 520 с.

КВАНТАВА-ХІМІЧНАЕ МАДЭЛЯВАННЕ БЯЛКА 1P5F ХВАРОБЫ ПАРКІНСАНА З НАРЫНГЕНІНАМ QUANTUUM-CHEMICAL MODELLING OF 1P5F PROTEIN OF PARKINSON'S DISEASE WITH NARINGENIN

***М. Стаці, С. Шахаб, М. Махачей, А. Аўгусціновіч
M. Stasi, S. Shahab, M. Machachey, A. Auhustsinovich***

*Установа адукацыі «Міжнародны дзяржаўны экалагічны інстытут імя А. Д. Сахарова «Беларуская дзяржаўная ўніверсітэта, МДЭІ ім. А. Д. Сахарова БДУ, г. Мінск, Рэспубліка Беларусь
nik.dragomirov@yandex.ru
International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, ISEI BSU, Minsk,
Republic of Belarus*

У працы прыведзены вынікі малекулярнага докінга паміж бялком 1 P5F і нарынгенінам. 1 p5f бялок, які задзейнічаны ў метабалічных шляхах хваробы Паркінсана (PARK 7). Мэта нашага даследавання - вывучыць магчымасць фарміравання тэрмадынамічна ўстойлівага комплексу паміж бялком 1P5F і нарынгенінам.

The paper presents the results of molecular docking between protein 1 P5F and naringenin. 1 p5f is a protein that is involved in the metabolic pathways of Parkinson's disease (PARK 7). The purpose of our study is to study the possibility of forming a thermodynamically stable complex between the 1P5F protein and naringenin.

Ключавыя словы: 1P5F, квантава-хімічнае мадэляванне, докінг, хвароба Паркінсана, нарынгенін.

Keywords: 1P5F, quantum chemical modeling, docking, Parkinson, naringenin.

<https://doi.org/10.46646/SAKH-2024-1-272-276>

Структура 1P5F дазваляе выказаць здагадку, што мутацыі, звязаныя з хваробай Паркінсана, прыводзяць да страты ягонаў функцыі і што гэты бялок можа ўдзельнічаць у рэакцыі клеткавага акісляльнага стрэсу ў патагенезе неўрадэгенератыўных захворванняў.

Бялок з ідэнтыфікатарам PDB - 1P5F, таксама вядомы як бялок DJ-1 або PARK7 (назва гена), быў выкарыстаны ў нашым даследаванні з мэтай выяўлення яго акцэптарных здольнасцяў. Для дасягнення гэтай задачы бялок аптымізаваны пры дапамозе праграмага забеспячэння UCSF Chimera па метадазе Amber 99.