

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ХИМИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра аналитической химии

ОВСЯННИКОВА
Екатерина Максимовна

**ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ АМИНОКИСЛОТ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ В
ОТНОШЕНИИ СВОБОДНЫХ УГЛЕРОД-, КИСЛОРОД- И АЗОТ-
ЦЕНТРИРОВАННЫХ РАДИКАЛОВ**

Магистерская диссертация

специальность 7-06-0531-01 «Химия»

Научный руководитель:
доктор химических наук,
профессор кафедры аналити-
ческой химии
И. Л. Юркова _____

Рецензент:
кандидат химических наук,
заведующий сектором химии
свободнорадикальных про-
цессов НИИ ФХП БГУ
Г. А. Ксендзова _____

Допущена к защите
«__» _____ 2025 г.
Зав. кафедрой аналитической химии
доктор химических наук
М. Ф. Заяц

Минск, 2025

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Работа состоит из 66 страниц, содержит 38 рисунков, 108 источников.

Ключевые слова: аминокислоты, дипептиды, активные формы кислорода и азота, свободнорадикальная фрагментация, про/антиоксидант, гидроксильный радикал, нитрозил-радикал, пероксильный радикал.

Объект исследования – аминокислоты и их производные.

Предмет исследования – радикал-регуляторная способность аминокислот и их производных в отношении различных радикалов ($\cdot\text{NO}$, $\text{HO}\cdot$, $\text{ROO}\cdot$, $\text{H}_2\text{C}(\text{OR}_1)\text{--C}\cdot(\text{OH})\text{--H}_2\text{C--OP}(\text{O})\text{O}_2\text{R}_2$).

Цель работы – исследовать способность отдельных аминокислот и их производных регулировать уровень нитрозильных, гидроксильных и пероксильных радикалов, а также свободнорадикальную фрагментацию фосфопродуктов глицирина в присутствии ионов переходных металлов.

Методы исследования – молекулярная абсорбционная спектроскопия, метод конкурентных реакций, флуоресцентная спектроскопия.

Установлено, что дипептиды по убыванию активности в отношении NO и его активных форм (NO_x) располагаются в следующий ряд: Тир-Ала $\gg$ β -Ала-Гис $>$ Фен-Ала $>$ Тре-Тре $>$ Гли-Гли $\gg$ цикло(ди(Тре)). Дипептиды более активны в акцептировании NO_x , чем свободные аминокислоты. Комплексы $\text{Cu}(\text{Гли})_2$ и $\text{Cu}(\text{Гли-Гли})_2$ при низких дозах эффективнее, чем Гли и Гли-Гли.

Показано, что в регулировании фрагментации глицерофосфата, протекающей через стадию образования α -гидроксилсодержащих углеродцентрированных радикалов, Тре и Тре-Тре в присутствии Cu^{2+} проявляют инверсию эффекта: при низких концентрациях усиливают, при высоких – ингибируют процесс. В присутствии Fe^{2+} Тре и Тре-Тре в низких дозах действуют нейтрально, а в высоких активируют фрагментацию. При этом циклический дипептид цикло(ди(Тре)) не проявляет выраженной про- и антиоксидантной активности.

Методом флуоресцентных зондов установлено, что в присутствии меди (II) Тре и Тре-Тре (S) интенсифицируют образование $\text{HO}\cdot$ при молярных соотношениях $\text{S}:\text{Cu}^{2+}$ 1:2 и 1:5, соответственно, и действуют как антиоксиданты при $\text{S}:\text{Cu}^{2+} > 1:1$ и 1:2, соответственно, при этом цикло(ди(Тре)) не является эффективным акцептором $\text{HO}\cdot$. В присутствии ионов Fe^{2+} Тре, Тре-Тре и цикло(ди(Тре)) проявляют исключительно антиоксидантную активность, причем Тре-Тре эффективнее акцептирует $\text{HO}\cdot$, чем свободный Тре и циклический дипептид.

Выявлено, что исследованные соединения в порядке уменьшения радикал-акцепторной активности в отношении $\text{ROO}\cdot$, представленной в виде тролкс-эквивалентов (ммоль/л), располагаются в ряд: β -Ала-Гис $>$ Фен-Ала $>$ Тре-Тре $\gg$ цикло(ди(Тре)) $\geq$ Тре $\geq$ Гли-Гли.

АГУЛЬНАЯ ХАРАКТЕРЫСТИКА РАБОТЫ

Работа складаецца з 66 старонак, змяшчае 38 малюнкаў, 108 літаратурных крыніц.

Ключавыя словы: амінакіслоты, дыпептыды, актыўныя формы кіслароду і азоту, свабоднарадыкальная фрагментацыя, пра/антыаксідант, гідраксільны радыкал, нітразіл-радыкал, пераксільны радыкал.

Аб'ект даследавання - амінакіслоты і іх вытворныя.

Прадмет даследавання - радыкал-рэгулярная здольнасць амінакіслот і іх вытворных у дачыненні да розных радыкалаў ($\cdot\text{NO}$, $\text{HO}\cdot$, $\text{ROO}\cdot$, $\text{H}_2\text{C}(\text{OR}_1)-\text{C}\cdot(\text{OH})-\text{H}_2\text{C}-\text{OP}(\text{O})\text{O}_2\text{R}_2$).

Мэта даследавання - вывучыць здольнасць асобных амінакіслот і іх вытворных рэгуляваць узровень нітразільных, гідраксільных і пераксільных радыкалаў, а таксама свабоднарадыкальную фрагментацыю фосфавытворных гліцэрыны ў прысутнасці іёнаў пераходных металаў.

Метады даследавання - малекулярная абсарбцыйная спектраскапія, метады канкурэнтных рэакцый, флуарэсцэнтная спектраскапія.

Устаноўлена, што дыпептыды па змяншэнні актыўнасці ў дачыненні да NO і яго актыўных формаў (NO_x) размяшчаюцца ў наступны шэраг: Тыр-Ала >> β -Ала-Гіс > Фен-Ала > Трэ-Трэ > Глі-Глі >> цыкла(дзі(Трэ)). Дыпептыды больш актыўны ў акцэптаванні NO_x , чым свабодныя амінакіслоты. Комплексы $\text{Cu}(\text{Глі})_2$ і $\text{Cu}(\text{Глі-Глі})_2$ пры нізкіх дозах больш эфектыўны, чым Глі і Глі-Глі.

Паказана, што ў рэгуляванні фрагментацыі гліцэрафасфату, якая працякае праз стадыю ўтварэння α -гідраксілзмяшчальных вугляродцэнтраваных радыкалаў, Трэ і Трэ-Трэ ў прысутнасці Cu^{2+} праяўляюць інверсію эфекту: пры нізкіх канцэнтрацыях узмацняюць, пры высокіх - інгібіруюць працэс. У прысутнасці Fe^{2+} Трэ і Трэ-Трэ ў нізкіх дозах дзейнічаюць нейтральна, а ў высокіх актыўваюць фрагментацыю. Пры гэтым цыклічны дыпептыд не праяўляе выяўленай пра- і антыаксідантнай актыўнасці.

Метадам флуарэсцэнтных зондаў ўстаноўлена, што ў прысутнасці медзі (II) Трэ і Трэ-Трэ (S) інтэнсіфікуюць ўтварэнне $\text{HO}\cdot$ пры малярных суадносінах $\text{S}:\text{Cu}^{2+}$ 1:2 і 1:5, адпаведна, і дзейнічаюць як антыаксіданты пры $\text{S}:\text{Cu}^{2+} > 1:1$ і 1:2, адпаведна, пры гэтым цыкла(дзі(Трэ)) не з'яўляецца эфектыўным акцэптарам $\text{HO}\cdot$. У прысутнасці іёнаў Fe^{2+} Трэ, Трэ-Трэ і цыкла(дзі(Трэ)) выяўляюць вылучна антыаксідантную актыўнасць, прычым Трэ-Трэ эфектыўней акцэптуйце $\text{HO}\cdot$, чым вольны Трэ і цыклічны дыпептыд.

Выяўлена, што даследавання злучэнні ў парадку змяншэння радыкал-акцэптарнай актыўнасці ў дачыненні да $\text{ROO}\cdot$, прадстаўленай у выглядзе тралокс-эквівалентаў (ммоль/л), размяшчаюцца ў шэраг: β -Ала-Гіс > Фен-Ала > Трэ-Трэ >> цыкла(дзі (Трэ)) $\geq$ Трэ $\geq$ Глі-Глі.

GENERAL CHARACTERISTICS OF THE WORK

The work consists of 66 pages, contains 38 figures, 108 references.

Keywords: amino acids, dipeptides, reactive oxygen and nitrogen species, free radical fragmentation, pro/antioxidant, hydroxyl radical, nitrosyl radical, peroxy radical.

The object of research is amino acids and their derivatives.

The subject of the study is the radical-regulatory ability of amino acids and their derivatives in relation to various radicals ($\cdot\text{NO}$, $\text{HO}\cdot$, $\text{ROO}\cdot$, $\text{H}_2\text{C}(\text{OR}_1)-\text{C}\cdot(\text{OH})-\text{H}_2\text{C}-\text{OP}(\text{O})\text{O}_2\text{R}_2$).

The aim of the work is to investigate the ability of individual amino acids and their derivatives to regulate the level of nitrosyl, hydroxyl and peroxy radicals, as well as free radical fragmentation of glycerol phosphates in the presence of transition metal ions.

Research methods include molecular absorption spectroscopy, competitive reaction method and fluorescence spectroscopy.

It was found that the dipeptides are arranged in the following series in terms of their ability to accept reactive nitrogen species (NO_x): Tyr-Ala $\gg$ β -Ala-His $>$ Phe-Ala $>$ Thr-Thr $>$ Gly-Gly $\gg$ cyclo(di(Thr)). Dipeptides are more active in NO_x acceptance than free amino acids. $\text{Cu}(\text{Gly})_2$ and $\text{Cu}(\text{Gly-Gly})_2$ complexes are more effective than Gly and Gly-Gly at low doses.

It was shown that in regulating the fragmentation of glycerophosphate, which proceeds through the stage of formation of α -hydroxyl-containing carbon-centered radicals, Thr and Thr-Thr in the presence of Cu^{2+} exhibit an inversion of the effect: at low concentrations they enhance, at high concentrations they inhibit the process. In the presence of Fe^{2+} Thr and Thr-Thr act neutrally in low doses, and activate fragmentation in high doses. The cyclic dipeptide cyclo(di(Thr)) does not exhibit pronounced pro- and antioxidant activity.

By the method of fluorescent probes, it was found that in the presence of copper (II), Thr and Thr (S) intensify the formation of $\text{HO}\cdot$ at molar ratios of S: Cu^{2+} 1:2 and 1:5, respectively, and act as antioxidants at S: Cu^{2+} $>$ 1:1 and 1:2, respectively, while cyclo(di(Thr)) is not an effective acceptor of $\text{HO}\cdot$. In the presence of Fe^{2+} ions Thr, Thr-Thr and cyclo(di(Thr)) exhibit exceptional antioxidant activity, and Thr is more effective at accepting $\text{HO}\cdot$ than free Thr and cyclic dipeptide.

It was revealed that the studied compounds, in order of decreasing radical acceptor activity against $\text{ROO}\cdot$, represented as trolox equivalents (mmol/l), are arranged in a row: β -Ala-His $>$ Phe-Ala $>$ Thr-Thr $\gg$ cyclo(di(Thr)) $\geq$ Thr $\geq$ Gly-Gly.