

дами ЯМР и ИК спектроскопии. Значения констант кислотности полученных производных находятся в диапазоне 10-11. В частности, при переходе от поли-2-карбоксиакрилоПЭПО второй генерации к аналогичным производным ПЭПО третьей генерации значения констант кислотности незначительно возрастают, от 10.73 до 10.91 соответственно.

Данные полиэфиркарбоксилаты являются полидентатными макроплатформами. Их координационные возможности продемонстрированы по отношению и катионам Co(II) и Cu(II) . Данные ИК и ЯМР спектроскопии на ядрах ^{13}C и ^1H свидетельствуют о координации ионов металла не только на поверхности молекулы с координацией центрального атома через кислород периферических диссоциированных карбоксильных групп гиперразветвленного макролиганда, но и вблизи ядра. По данным электронной спектроскопии рассчитаны логарифмы констант устойчивости и состав полядерных макрокомплексов в растворе. Так логарифм константы устойчивости комплексной формы $\text{Co}_n\text{ПКППЭПО}_m$ в растворе: $\lg\beta=13.7\pm0.2$, состав $n:m=12:1$; для формы - логарифм константы устойчивости $\lg\beta=14.57\pm0.2$, и состав комплексной формы $n:m=14:1$ в растворе.

Работа выполнена при финансовой поддержке программы У.М.Н.И.К. № 6637p/8720.

ТИОЛЫ И ПРОИЗВОДНЫЕ ГУАНИДИНА КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ БЛОКАТОРЫ РЕАКЦИИ НЕФЕРМЕН- ТАТИВНОГО ГЛИКОЗИЛИРОВАНИЯ БЕЛКОВ

Булгакова Я.А., Саватеева Е.А.

Уральский государственный технический университет – УПИ
620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

Неферментативное гликозилирование белков (НГБ) представляет собой спонтанную реакцию аминокгрупп белков с карбонильными группами моносахаридов и редуцирующих олигосахаридов. В условиях длительной гипергликемии концентрация продуктов НГБ в клетках многократно возрастает, что ведет к поражению сосудов и нервов у больных сахарным диабетом [1]. Однако возможности фармакологической блокады НГБ исследованы недостаточно. В роли блокаторов могут выступать соединения, конкурирующие с белком за связывание с глюкозой или дикарбонильными соединениями (промежуточными продуктами НГБ), в частности липоевая кислота, аминокгуанидин и бигуаниды [1, 2, 3]. Это делает актуальным исследование влияния тиолов и производных гуанидина на кинетику НГБ. В работе исследовано влияние природных тиолов – L-цистеина и восстановленного глутатиона (G-SH), а также их

окисленных форм (дисульфидов) на гликозилирование генноинженерного инсулина человека. При инкубации инсулина с глюкозой и тиолами, G-SH и в меньшей степени L-цистеин, снижали накопление первичного продукта НГБ – фруктозамина (ФА), по сравнению с контролем, а окисленные формы не обладали этим свойством. При последовательном определении ФА в течение 1, 2, 5 и 11 недель инкубации, G-SH снижал максимальное накопление этого продукта НГБ в 2 – 5 раз и увеличивал время достижения максимума пропорционально концентрации тиола в диапазоне от 50 мкМ до 50 мМ. Данные о физиологических концентрациях G-SH в клетках (0,5 – 10 мМ) позволяют предположить его противогликозилирующее действие *in vivo*. Наиболее вероятно G-SH ограничивает протекание реакций НГБ за счет образования тиополуацеталей и тиоацеталей с глюкозой и дикарбонильными соединениями. В другой серии эксперимента исследована возможность образования ФА при взаимодействии с глюкозой гуанидинзамещенных производных тиазола, отличающихся природой второго – ароматического заместителя (фенил, п-аминофенил, пиридин, урацил, гидрохинон). Через 1 неделю инкубации все 5 исследованных веществ образовывали ФА в концентрациях от 0,6 до 1,2 мМ, при этом наибольшее количество ФА образовалось при взаимодействии с глюкозой 2-гуанидин-5-п-аминофенилтиазола. К 4-й неделе инкубации концентрация ФА в модельной системе с четырьмя исследованными веществами увеличилась незначительно, но в присутствии 2-гуанидин-5-п-аминофенилтиазола превысила 8 мМ. Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют считать перспективным дальнейшее исследование тиолов и производных гуанидина в качестве потенциальных блокаторов реакции НГБ.

1. Емельянов В.В., Максимова Н.Е., Мочульская Н.Н., Черешнев В.А. Неферментативное гликозилирование белков: химия, патофизиология, перспективы коррекции // *Вопр. биол., мед. и фарм. химии*. 2010. № 1. с. 3 – 15.

2. Beisswenger P., Ruggiero-Lopez D. Metformin inhibition of glycation processes // *Diabetes Metab.* 2003. V. 29. № 4, Pt 2. P. 95 – 103.

3. Thirunavukkarasu V., Anitha Nandini A.T., Anuradha C.V. Lipic acid improves glucose utilisation and prevents protein glycation and AGE formation // *Pharmazie*. 2005. V. 60, № 10. P. 772 – 775.