

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОЛОАЗИНОВ НА ИНТЕРМЕДИАТЫ И КОНЕЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ГЛИКИРОВАНИЯ В МОДЕЛЬНЫХ СИСТЕМАХ БЫЧЬЕГО СЫВОРОТОЧНОГО АЛЬБУМИНА И ИНСУЛИНА

**А. В. Мазур, М. И. Степанова, Т. С. Свалова, А. Н. Козицина,
И. М. Сапожникова, В. Л. Русинов**

*Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина,
620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19*

E-mail: aliona.mazur2000@yandex.ru

Гликирование белков – это неферментативная модификация, которая имеет место при хронически повышенных концентрациях глюкозы и других редуцирующих сахаров в организме. Процесс гликирования включает в себя образование ряда промежуточных и стабильных конечных продуктов гликирования (КПГ), которые могут негативно влиять на структуру и функционирование белков, ускоряя процессы старения и способствуя развитию различных патологий, включая сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Учитывая важность понимания процессов гликирования и его последствий для организма, необходимо изучать механизмы потенциальных ингибиторов реакции гликирования. Производные азолазинов обладают значительным разнообразием химических структур и свойств и представляют интерес в качестве потенциальных ингибиторов гликирования или как вещества, способные разрушать поперечные сшивки уже сформированных КПГ.

На данный момент имеется стандартный метод определения антигликирующей активности – метод измерения собственной флуоресценции некоторых КПГ. Этот метод позволяет изучить взаимодействие производных азолазинов с интермедиатами и КПГ на начальных этапах определения механизма встраивания азолазинов в путь гликирования белков, так как он полностью изучен и позволяет проводить быстрый скрининг соединений. В качестве модельного белка чаще всего используют бычий сывороточный альбумин (БСА) и инсулин, как относительно небольшой человеческий белок, с известными сайтами гликирования. Таким образом, целью работы являлось исследование процессов взаимодействия производных азолазинов с интермедиатами и конечными продуктами гликирования инсулина и альбумина с использованием оптических методов анализа.

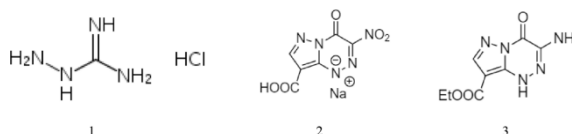


Рисунок 1 – Структурные формулы аминогуанидина (1) и некоторых производных азолазинов (2,3)

В ходе работы было изучено взаимодействие производных азолазинов и аминогуанидина (рис.1), как стандартного антигликирующего вещества, отдельно с интермедиатами первой стадии гликирования – продуктами Амадори и с уже образовавшимися КПГ. Для этого соединения добавляли на разных этапах реакции гликирования. В качестве индуктора гликирования использовалась глюкоза, проводили реакцию при температуре 60°С в течение суток. Было показано, что исследуемые соединения встраиваются в процессы гликирования на начальных этапах реакции, конкурируя с глюкозой за сайты связывания с белком.

Также методом флуорометрического титрования проведен первичный скрининг с целью определения комплементарности исследуемых соединений по отношению к белкам: БСА и инсулину. По рассчитанным значениям констант Штерна – Фольмера выбраны соединения-лидеры, которые в дальнейшем будут использованы нами для более точного определения механизмов ингибирования реакции гликирования и расчета констант связывания методом Скетчарда.