

---

# Поиск блокаторов реакции неферментативного гликозилирования белков среди производных 1,2,3-тиадиазола

---

**Мусальникова А.В., Емельянов В.В., Саватеева Е.А.,  
Калинина Т.А., Глухарева Т.В., Моржерин Ю.Ю.**

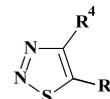
УрФУ, ул. Мира, 19, г. Екатеринбург. Тел: 8 (343) 375-47-94; E-mail: evvd@list.ru

Неферментативное гликозилирование белков (НГБ) – спонтанная химическая реакция между карбонильными группами моносахаридов и аминокеттогруппами белков. Доказано участие неферментативного гликозилирования белков в патогенезе сахарного диабета, атеросклероза и ряда других заболеваний, в связи с чем актуальной задачей является поиск веществ, блокирующих этот процесс. Проведен скрининг способности 7 производных 1,2,3-тиадиазола ингибировать реакцию НГБ *in vitro*, выявлены соединения-лидеры.

---

## Введение

Неферментативное гликозилирование белков (НГБ) – спонтанная химическая реакция между карбонильными группами моносахаридов и аминокеттогруппами белков. Доказано участие неферментативного гликозилирования белков в патогенезе сахарного диабета, атеросклероза и ряда других заболеваний, в связи с чем актуальной задачей является поиск веществ, блокирующих этот процесс. Нашими предыдущими исследованиями показана способность веществ, имеющих тиольную группу, ингибировать накопление начального продукта НГБ фруктозамина. В связи с этим представляет интерес исследовать противогликозилирующую активность веществ, способных трансформироваться в тиольные производные. К таким соединениям относятся 1,2,3-тиадиазолы – пятичленные гетероциклические соединения, содержащие два атома азота и один атом серы.



Представители класса 1,2,3-тиадиазолов обладают различными видами биологической активности: антимикробной, гербицидной, антитромбической, фунгицидной, инсектицидной, психотропной [1,2].

## Результаты и обсуждение

В модельной системе в течение 7 недель инкубации происходит накопление фруктозамина (ФА), наиболее интенсивное в первые 2 недели. Ингибиторы процесса снижают максимальный уровень накопления ФА и замедляют его наступление. Так, восстановленный глутатион (G-SH) снижал накопление ФА в 1,5 – 2 раза в первые 4 недели эксперимента. Однако к окончанию инкубации G-SH утрачивал ингибирующую активность, что, возможно, связано с окислением его тиольных групп [3].

Среди 7 соединений, подвергнутых скринингу, мы выделили 2 наиболее активных вещества, подавлявших накопление ФА на 40 – 80%, против контроля.

Таблица 1.

Строение изученных 1,2,3-тиадиазолов

Номер соед.	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
1	-CO <sub>2</sub> Et	-SH
2	-CONH <sub>2</sub>	-NHNH <sub>2</sub>
3	CO <sub>2</sub> H	-NHCONHC <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub> -4
4	-CO <sub>2</sub> Et	-NH <sub>2</sub>
5	CO <sub>2</sub> H	-SH
6	-CONH <sub>2</sub>	-NHCONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl
7	CO <sub>2</sub> Et	-NHN=CCH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub> -4

Лидерами среди этих веществ были этиловый эфир 5-{N`-[1-(4-метоксифенил)-этилиден]-гидрази-но}[1,2,3]тиадиазол-4-карбоновой кислоты (**соед. 6**) и 5-[3-(2-хлорэтил)-уреидо]-1,2,3-тиадиазол-4-карбоксамид (**соед. 7**), снижавшие накопление ФА в 1,5 – 2 раза, по сравнению с контролем, и превосходившие по ингибирующей способности вещество сравнения G-SH.

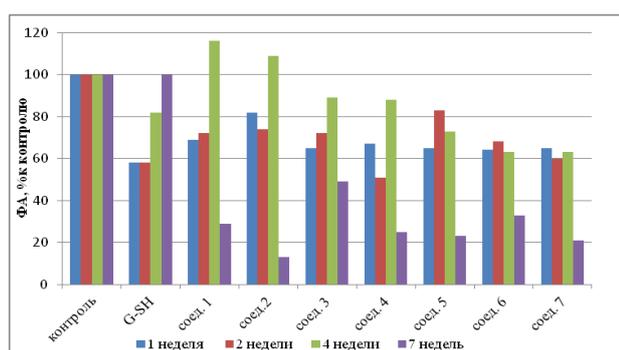


Рис.1. Накопление фруктозамина при инкубации бычьего сывороточного альбумина с глюкозой и производными 1,2,3-тиадиазола, % к уровню контрольного опыта

Ингибирование реакции НГБ тиолами мы связываем с их способностью к образованию полутиоацеталей и тиоацеталей при

взаимодействии с глюкозой и промежуточными карбонильными продуктами [3, 4]. Окисление тиольной группы с образованием дисульфида является конкурирующим процессом, выводит тиолы из реакции с карбонильными соединениями и лишает их противогликозилирующей способности. В этих условиях преобладает образование ФА по аминогруппе G-SH, в связи с чем уровень ФА в модельной системе на поздних сроках инкубации повышался. Механизм противогликозилирующего действия соединений класса 1,2,3-тиадиазола возможно связан с их способностью трансформироваться в SH-замещенные производные 1,2,3-триазола в результате перегруппировки Димрота [1, 2].

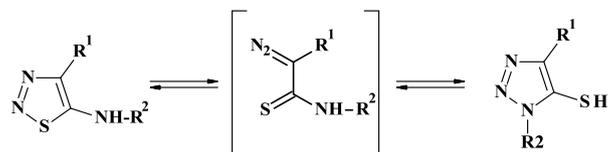


Рис.2. Перегруппировка Димрота 5-амино-1,2,3-тиадиазолов

Таким образом, в проведенном исследовании впервые продемонстрирована способность ряда серосодержащих гетероциклических соединений класса 1,2,3-тиадиазола ингибировать накопление начального продукта НГБ фруктозамина при инкубации бычьего сывороточного альбумина с глюкозой. Дальнейшие исследования позволят уточнить механизм их действия и показать взаимосвязь между структурой и противогликозилирующей активностью.

## Экспериментальная часть

В данной работе впервые исследована способность 7 гетероциклических соединений класса 1,2,3-тиадиазола блокировать реакцию НГБ. В модельной системе, включавшей бычий сывороточный альбумин («Sigma», США) в концентрации 5 г/л, D-глюкозу и исследуемое вещество в эквимо-

лярной концентрации 20 ммоль/л определяли концентрацию первичного продукта НГБ фруктозамина (ФА) спектрофотометрическим методом по реакции с тиобарбитуровой кислотой через 1, 2, 4 и 7 недель инкубации. В качестве вещества сравнения, содержащего тиольную группу, в тех же условиях использовали восстановленный глутатион («Merck», Германия). В контрольном опыте бычий сывороточный альбумин инкубировали с D-глюкозой без ингибиторов НГБ.

*Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 12-04-31852-мол\_а и средств «Программы развития УрФУ на 2010 – 2020 гг.»*

### **Библиографический список**

1. Моржерин Ю.Ю., Глухарева Т.В., Дюдя Л.В., Бакулев В.А. Биологическая активность производных 1,2,3-тиадиазола (обзор) // Вестник УГТУ-УПИ, серия химическая. 2003. № 3(23). С. 24-31
2. Моржерин Ю. Ю., Глухарева Т. В., Бакулев В. А.. Перегруппировки и трансформации 1,2,3-тиадиазолов в органическом синтезе (обзор) // Химия гетероциклических соединений. 2003. № 6. С. 803-829
3. Емельянов В.В., Саватеева Е.А., Максимова Н.Е., Мочульская Н.Н., Черешнев В.А. Влияние глутатиона на неферментативное гликозилирование инсулина *in vitro* // Материалы ежегодной конференции «Фармация и общественное здоровье», Екатеринбург, УГМА, 25 февраля 2010 г. С. 27 – 30.
4. Емельянов В.В., Максимова Н.Е., Мочульская Н.Н., Черешнев В.А. Неферментативное гликозилирование белков: химия, патофизиология, перспективы коррекции // Вопросы биол., мед. и фарм. химии. 2010. № 1. С. 3–15