

**СПОСОБ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ ОЦЕНКИ КОНСТАНТ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОИЗВОДНЫХ НИТРОАЗОЛОАЗИНОВ,
ОБЛАДАЮЩИХ АНТИГЛИКИРУЮЩИМ ДЕЙСТВИЕМ,
С ИНСУЛИНОМ, ГЕМОГЛОБИНОМ И АЛЬБУМИНОМ**

Галаяутдинова Е.В., Степанова М.И., Цмокалюк А.Н., Свалова Т.С.,

Сапожникова И.М., Русинов В.Л., Козицина А.Н.

Уральский федеральный университет

620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19

Гликирование белков представляет собой неферментативный процесс, в ходе которого белки вступают в взаимодействие с углеводами, трансформируясь в конечные продукты гликирования (КПГ). Данный процесс значительно усиливается у людей, страдающих сахарным диабетом. На текущий момент на фармацевтическом рынке отсутствуют препараты, способные ингибировать гликирование. Потенциальными кандидатами в антигликирующие лекарственные средства являются производные нитроазолоазинов, синтезированные на кафедре органической и биомолекулярной химии ХТИ УрФУ. Одним из наиболее перспективных механизмов антигликирующего действия является защита аминокрупп белков в результате формирования комплекса «белок – активная молекула». Существующие методы количественной оценки констант взаимодействия в таких системах, такие как диализ или ультрафильтрация с ВЭЖХ-детекцией являются сложными и дорогими, в отличие от экспрессных и доступных электрохимических методов исследования.

Целью данного исследования стало изучение и разработка способа количественной оценки констант взаимодействия ряда оригинальных производных нитроазолоазинов с модельными белками (альбумином, инсулином, гемоглобином) в нативной и гликированной форме методом циклической вольтамперометрии на основе собственной электрохимической активности исследуемых молекул.

В ходе работы изучено электрохимическое поведение оригинальных соединений ряда нитроазолоазинов, выбраны рабочие условия вольтамперометрического титрования и экспериментально определены значения констант ассоциации ряда синтезированных производных азолоазинов с модельными белками. Установлено, что значения констант коррелируют с антигликирующей активностью, определенной стандартным оптическим методом и указывают на аффинный характер взаимодействия. Наибольшее значение константы ассоциации получено для системы «3-нитро-4-оксо-7-пропилтио-4Н-[1,2,4]триазоло[5,1-с][1,2,4]триазиныда дигидрат – альбумин» $K_S = 9,1 \pm 0,3 \cdot 10^6 \text{ M}^{-1}$. Экспериментально показано и подтверждено методом квантово-динамического моделирования обратимое формирование и разрушение исследуемых комплексов.