

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

*Галаятдинова 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 азолазинов 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]триазинида 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.