

быть ФАД-содержащая НАДН-убихинон-оксидоредуктаза (NDi), и ФМН-содержащая фумарат-НАДН-убихинон-оксидоредуктаза.

Для дополнительного экспериментально и теоретического подтверждения механизма ингибирования исследуемых соединений нами был выбран доступный ФАД-содержащий фермент – глюкозооксидаза (ГО).

Таким образом, целью данной работы являлось сопоставление экспериментальных данных по ингибированию ГО ряда соединений (табл. 1) и результатов докинга. Молекулярное моделирование проводили с использованием программ: Autodock Vina [1] и GOLD. В эксперименте был использован коммерческий препарат – глюкозооксидаза из *Aspergillus niger*. Для молекулярного моделирования была взята структура белка ГО из pdb.org, код доступа – 1cf3 [2]. Геометрию молекул перед процедурой докинга оптимизировали с использованием молекулярной механики (ММ+) программой Chem3D пакета ChemOffice.

Список литературы

1. Trott O.; Olson A.J. // *Journal of Computational Chemistry*, 2010.– P.455–461.
2. Wohlfahrt G., Witt S., Hendle J., Schomburg D.,

Первоначально, исследуемые вещества докировали на всю область белка, затем эту область сужали, а для особо активных соединений использовали для докинга пространство, непосредственно примыкающее к ФАД.

Вывод: самым активным ингибитором ГО является соединение 5, чуть менее активны 6, 7. По результатам докирования наибольший вклад в энергию связывания соединений в активном центре вносит солеобразный тип взаимодействия с остатками Arg 512 и 335. Дополнительно стабилизируют pi-pi взаимодействия с Тир 68, Фен 414 и водородные связи с Тир 333. До настоящего времени нами не найдены данные об органических ингибиторах ГО, активных в диапазоне микромолярных концентраций.

Таким образом, соединения 8–10 (6–7) могут быть перспективными ингибиторами флавино-содержащих белков, в частности, имеющих сходную с ГО «архитектуру» в области активного центра.

Kalisza H.M., Hechtb H-J. // Acta Crystallographica. 1999.– P.969–977.

ВЛИЯНИЕ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ФЕНОЛКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ НА ДЫХАНИЕ ПЕКАРСКИХ ДРОЖЖЕЙ

К.М. Райымкулова, М.Л. Белянин

Научный руководитель – к.х.н., доцент М.Л. Белянин

Национальный исследовательский Томский политехнический университет
634050, Россия, г. Томск, пр. Ленина 30, madina_rk@bk.ru

Одним из актуальных вопросов является поиск противогельминтных препаратов, а также разработка простых методов скрининга на антигельминтную активность. Гельминты и дрожжи являются факультативными анаэробами и имеют сходство в процессах получения энергии (аэробный и анаэробный тип дыхания, наличие фумарат-редуктазы).

За основу была взята методика тестирования соединений по их влиянию на процесс дыхания живых дрожжей с использованием трифенилтетразолий хлорида (ТФТ-тест) [1]. У дрожжей дыхание осуществляется системой НАДН-дегидрогеназ ND_{external} и ND_{internal}. Известный ингибитор данного фермента (ND_{external}) флавоон должен был бы ингибировать процесс дыхания,

однако наблюдалось усиление [2]. Тестируемые соединения имеют структурное сходство с флавоном (рис. 1). Для пекарских дрожжей известен эффект Кребттри, который заключается в том, что при добавлении большого количества глюкозы угнетается дыхание. Нами было найдено, что флавоон и ряд протестированных соединений

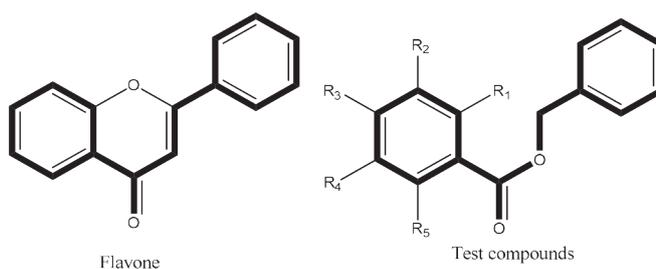


Рис. 1. Исследованные соединения

Таблица 1. Влияние соединений на скорость образования формазана

№	Соединение	Количество тест-соединений на массу сухих дрожжей нМ/мг	Активность (%) Станд. откл. не более 20%
1	R ₁ -H, R ₂ -H, R ₃ -H, R ₄ -H, R ₅ -H	30	201
2	R ₁ -H, R ₂ -H, R ₃ -H, R ₄ -H, R ₅ -OH	30	164
3	R ₁ -H, R ₂ -OCH ₃ , R ₃ -OCH ₃ , R ₄ -OCH ₃ , R ₅ -H	30	313
4	R ₁ -H, R ₂ -OH, R ₃ -H, R ₄ -H, R ₅ -OH	30	476
5	R ₁ -H, R ₂ -OH, R ₃ -H, R ₄ -Br, R ₅ -OH	30	242
6	R ₁ -H, R ₂ -OH, R ₃ -H, R ₄ -OH, R ₅ -H	30	178
7	Флавон	30	298
	контроль		100

влияют на процессы дыхания. В настоящее время нами не найдено сведений в литературе о соединениях, тормозящих эффект Кребтри [3].

Тестируемые соединения (№1–7, табл. 1) были синтезированы по общеизвестным методикам из доступных веществ. Чистоту и строение полученных веществ подтверждали методами ГХ-МС, ВЭЖХ и ТСХ, а также с помощью ИК-спектроскопии.

Сухие дрожжи в количестве 200 мг добавляли к 10 мл воды. В каждую лунку 96 луночного планшета вносили исследуемые вещества в количестве 2 мкл (концентрация веществ 30 мМ в ДМСО). Затем добавляли 10 мкл глюкозы (10мг/мл), 10 мкл ТФТХ (трифенилтетразолий хлорид 10 мл/мг) и 100 мкл полученной суспензии дрожжей и оставляли на 2–3 часа. После измеряли оптическую плотность при $\lambda = 490$ нм на

планшетном ридере.

В ходе работы нами были протестированы следующие вещества по влиянию на скорость образования формазана (табл. 1).

Вывод

1. Нами был модифицирован известный ТФТ метод для количественной оценки интенсивности дыхания.

2. Нами впервые были обнаружены соединения, которые препятствуют проявлению эффекта Кребтри у дрожжей.

3. Известный ингибитор внешней НАДН-убихинон-оксидоредуктазы (ND_e) флавонон устраняет эффект Кребтри.

4. Протестированные соединения (№1–6), возможно, являются ингибиторами НАДН-убихинон-оксидоредуктазы.

Список литературы

1. C. Vallieres, N. Fisher et. al. // *ACS Chemical Biology*, 2012.– №7.– P.1659–1665.
2. S.D. Vries, L.A. Grivell et. al. // *Section for Molecular Biology. Laboratory of Biochemistry*, 1988.– 176.– 377–384.
3. K.H. Ibsen // *The Crabtree Effect. AACR The Journal of Cancer research. Departments of Surgery and Physiological Chemistry*, 1961.– 21.– 829–841.