https://doi.org/10.21603/chembioseasons2022-28

# Ингибирование тиоредоксин редуктазы 1 (trx 1) электрон-дефицитными олефинами, содержащими сульфамидную группу

*А.С. Маилов, Е.Г. Чупахин*
*Балтийский федеральный университет им. И. Канта, Калининград, Россия*
*E-mail: afmailov@gmail.com, chupakhinevgen@gmail.com*

Тиоредоксинредуктаза (Trx) – это важный фермент системы окислительно-восстановительного гомеостаза клетки, обладающий хорошим потенциалом новой терапевтической мишени, ингибирование которого приводит к апоптозу и направленному противораковому действию.

Активность исследуемых соединений связна с взаимодействием электрон-дефицитной группы с селеноцистеином. Таким образом, поиск новых ингибиторов тиоредоксинредуктазы, в том числе синтетических, – важная задача в медицинской химии.

В качестве модельного субстрата для измерения активности тиоредоксинредуктазы используется 5,5-дитио-бис-(нитробензойная кислота) (реагент Эллмана). Химизм модельной реакции заключается в том, что в ферменте есть селен-Н группа, которая восстанавливает субстрат. В результате происходит выброс 2-тио-5-нитробензойной кислоты, которая в щелочной или нейтральной среде имеет хиноидную структуру и обладает желтой окраской. Это позволяет использовать спектрофотометрический метод анализа.

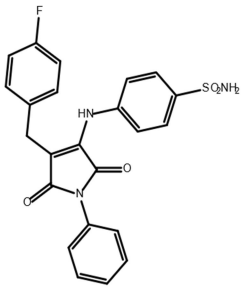
Лидирующие ингибиторы были выбраны путем измерения при концентрации ингибирующего агента 25 мкМ. Для наиболее удачных ингибиторов был проведен эксперимент с определением концентрации полуингибирования и вариацией концентрации ингибитора от 1 до 500 мкМ. Рассчитывались кинетические данные из уравнения Михаэлиса-Ментен. Определялась максимальная скорость ингибирования, которая соответствовала каждой концентрации. Строилась сигмоидная кривая в процентах активности инигибирования от логарифма концентрации. Сигмоидная кривая позволяет точно определить концентрацию полуингибирования, поскольку это точка перегиба данной сигмоидной кривой.

В ряду бензилиден сукцинимидных ингибиторов наибольшую активность показали 3l, 2d и 2b.

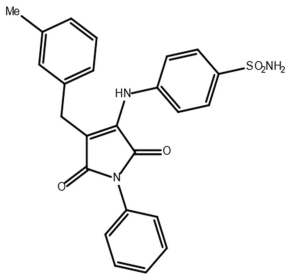
**<u>Возьмите на заметку:</u>**

1) Структура фермента Trx R1 содержит селен-сульфидную связь. За счет наличия данной связи Trx может восстанавливать дисульфидные связи в других белках. Таким образом, достигается регулирование активности некоторых ферментов. В результате восстановления система Trx выделяет электроны, используемые в биохимических процессах;

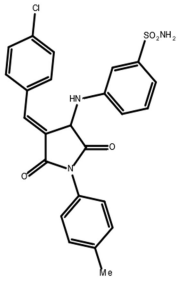
2) Существует много различных видов ингибирования. Данная исследовательская программа медицинской химии предполагает поиск ковалентных ингибиторов.

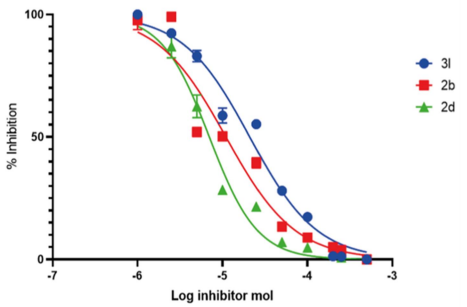



2d, $IC_{50}$ = 75.1 ± 12.3 мкМ




2b, $IC_{50}$ = 92.9 ± 18.6 мкМ




3l, $IC_{50}$ = 45.0 ± 2.7 мкМ