

ПОЛУЧЕНИЕ И ХАРАКТЕРИСТИКА ОЛИГОПЕПТИДОВ С СОД-ПОДОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Смирнов Р.А., Камалов М.И., Гарифуллин Р.И., Абдуллин Т.И. (Казанский федеральный университет)

Научные руководители – к.б.н, доцент, руководитель НИЛ «Биоактивные полимеры и пептиды», Абдуллин Т.И. (Казанский Федеральный Университет).

Ведущий научный сотрудник, PhD, Гарифуллин Р.И. (Казанский Федеральный Университет)

Младший научный сотрудник, Камалов М.И. (Казанский Федеральный Университет)

Аннотация. Избыточная продукция активных форм кислорода (АФК) в клетках организма вовлечена в развитие воспалительных и дегенеративных заболеваний, преждевременного старения, а также опухолевой трансформации. Актуальной задачей является создания аналогов антиоксидантных ферментов, участвующих в защите клеток от окислительного стресса. В работе синтезированы и охарактеризованы олигопептиды, имитирующие действие природных супероксиддисмутаза.

Введение. Развитие многих патологических состояний сопряжено с хронической сверхпродукцией АФК, которая может быть связана с генетически обусловленными факторами, а также действием ксенобиотиков. Одним из первичных эндогенных АФК является супероксид-радикал, образующийся в результате одноэлектронного восстановления молекулярного кислорода в митохондриях и цитоплазме клеток. Повреждающее действие супероксид-радикала может быть вызвано как прямой модификацией нуклеиновых кислот и белков, так и генерацией других еще более реакционно-способных радикалов кислорода и азота. Разложение супероксид-радикала катализируется супероксиддисмутазами (СОД), прежде всего, марганец-зависимой (митохондриальной) СОД (СОД2), а также медь-цинк-зависимой СОД (СОД1).

Нарушение биосинтеза СОД ассоциировано с развитием ряда заболеваний, включая нейродегенеративные. Поэтому повышение супероксиддисмутазной активности в клетках является важным подходом для терапии заболеваний, сопровождающихся дефицитом СОД и/или повышенным уровнем супероксид-радикала. Терапевтическое применение препаратов СОД при соответствующих заболеваниях имеет ограничения, связанные с низкой проникающей способностью и коротким временем жизни ферментов.

Основная часть. Перспективным подходом для решения данной проблемы является разработка олигопептидов, имитирующих свойства ферментов, катализирующих дисмутацию супероксид-радикала. Методом твердофазного синтеза нами получен ряд олигопептидов, содержащих гистидин, а также трифенилфосфониевые группы, улучшающие клеточную и митохондриальную доставку. Оптимизирована реакция детектирования супероксид-радикала с использованием в качестве индикатора соли тетразолия MTS (3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфопенил)-2H-тетразолий)). Проведено сравнительное исследование СОД-подобной активности олигопептидов в комплексе с различными переходными металлами, входящими в состав активных центров природных СОД.

Выводы. Выявлены олигопептидные структуры, обладающие СОД-подобной активностью. Проводится дальнейшая оценка их влияния на клетки млекопитающих в различных условиях, по результатам которой будут установлены наиболее активные соединения и предполагаемые механизмы их действия.

Исследования выполнены при поддержке гранта РФФ №20-73-10105

Научный руководитель _____ /Абдуллин Т.И./
Научный руководитель _____ /Гарифуллин Р.И./
Научный руководитель _____ /Камалов М.И./

Конкурсант _____ /Смирнов Р.А./