Нитрозильные комплексы железа с 4-метокси- и 4-хлорбензолметантиолилами: NO-донорные свойства и влияние на активность ферментативных мишеней

Научный руководитель – Покидова Олеся Викторовна

Мазина Людмила Михайловна

Аспирант

Институт проблем химической физики РАН, Черноголовка, Россия

E-mail: lmazina97@yandex.ru

Уникальная молекула, монооксид азота (NO), является важным регулятором физиологических процессов *in vivo* [1]. Нитрозильные комплексы железа (НКЖ) с функциональными серосодержащими лигандами, самопроизвольно генерирующие NO, относятся к перспективному классу экзогенных NO-доноров, и могут использоваться для терапии социально-значимых заболеваний. В данной работе были исследованы два соединения состава $[\text{Fe}_2(\text{C}_8\text{H}_9\text{OS})_2(\text{NO})_4]$ с 4-метоксибензолметантиолилами (комплекс 1) и $[\text{Fe}_2(\text{C}_7\text{H}_6\text{ClS})_2(\text{NO})_4]$ с 4-хлорбензолметантиолилами (комплекс 2) [2]. Целью данной работы является оценка их влияния на ферментативные мишени: аденилатциклазу (АЦ) и растворимую гуанилатциклазу (рГЦ), а также сравнение NO-донорной активности в модельных системах. Действие НКЖ на ферменты оценено по изменению концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Хорошо изученный анионный НКЖ с тиосульфатными лигандами $\text{Na}_2[\text{Fe}_2(\text{S}_2\text{O}_3)_2(\text{NO})_4] \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (комплекс 3) является комплексом сравнения. Анализ NO-донорной активности был выполнен с помощью реакции Грисса. Показано значительное влияние среды на генерацию NO: в растворе альбумина НКЖ демонстрируют более пролонгированное и эффективное действие. Влияние на ферментативные мишени оценивали по изменению уровня цАМФ и цГМФ с помощью ИФА. Гомогенаты сердец мышей инкубировали с растворами исследуемых соединений в концентрациях 10^{-4}M , 10^{-5}M и 10^{-6}M .

Уровень цАМФ был в 1.8 раз выше, чем в контроле, при инкубировании комплекса 1 в концентрации 10^{-5}M . Комплекс 2 демонстрирует более выраженное действие – концентрация цАМФ выше в 2.7 раз относительно контроля. Также было выявлено повышение уровня цГМФ в 1.7 раз после инкубации с комплексом 2 (10^{-5}M). Референсный комплекс 3 вызывает снижение уровня цАМФ в 1.6 раз при концентрации 10^{-6}M и рост уровня цГМФ в 3.5 раз (10^{-4}M). Таким образом, было показано, что исследуемые комплексы влияют на данные ферментативные системы. Комплекс 2 демонстрирует наиболее значимый эффект и рекомендован для проведения последующих исследований.

Исследование по влиянию комплексов 1 и 2 выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-73-10049, <https://rscf.ru/project/22-73-10049/>, комплекса 3 - по теме Государственного задания, № государственной регистрации № 124020500019-2

Источники и литература

- 1) Wu Y., Ding Y., Ramprasath T., Zou M.H. Oxidative Stress, GTPCH1, and Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling in Hypertension // Antioxidants and Redox Signaling. 2021. Vol. 34, № 9. P. 750–764. doi: 10.1089/ars.2020.8112
- 2) Санина Н.А., Конохова А.С., Корчагин Д.В., Шилов Г.В., Новикова В.О., Мазина Л.М., Покидова О.В., Емельянова Н.С., Ступина Т.С., Куликов А.В., Благов М.А., Алдошин С.М. Синтез, строение и биологическая активность новых доноров

монооксида азота (NO) - тетранитрозильных комплексов железа с 4-хлор- и 4-метоксибензолметантиолилами // Известия Академии Наук. Серия химическая. 2024 г. Т. 73, № 7, с. 2063-2081