

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова
Дальневосточного отделения Российской академии наук
(ТИБОХ ДВО РАН)

**Научная конференция, посвященная
60-летию ТИБОХ ДВО РАН и 95-летию со дня рождения
его основателя академика Г.Б. Елякова**

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ



12–13 сентября 2024 г.
Владивосток

УДК 577
ББК 28.07

Научная конференция, посвященная 60-летию ТИБОХ ДВО РАН и 95-летию со дня рождения его основателя академика Г.Б. Елякова, ТИБОХ ДВО РАН. Материалы конференции / Владивосток, 12–13 сентября 2024. – Владивосток.

В сборнике представлены тезисы докладов научных сотрудников, студентов и аспирантов, участников научной конференции, посвященной 60-летию ТИБОХ ДВО РАН и 95-летию со дня рождения его основателя академика Г.Б. Елякова. В рефератах отражены результаты научных работ по приоритетным направлениям химии, биологии, прикладной биологии и медицины. Для научных сотрудников, студентов, аспирантов и специалистов в области химии и биологии.

Организационный комитет выражает благодарность за оказанную поддержку Федеральному государственному бюджетному учреждению науки Тихоокеанскому институту биоорганической химии им. Г. Б. Елякова Дальневосточного отделения Российской академии наук.

Мероприятие проведено при финансовой поддержке ООО «ДИАЭМ», г. Москва и промышленно-торговой фирмы «Корпус», г. Владивосток.

ISBN 978-5-91849-172-0

DOI: 10.47471/2694.2024.57.80.001



ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ

Председатель:

Дмитренко Павел Сергеевич, д.х.н., директор ТИБОХ ДВО РАН.

Члены программного комитета:

Стоник Валентин Аронович, академик, профессор, научный руководитель ТИБОХ ДВО РАН

Борисова Ксения Леонидовна, к.х.н., ученый секретарь ТИБОХ ДВО РАН.

Давыдова Виктория Николаевна, к.х.н., зав. лабораторией молекулярных основ антибактериального иммунитета ТИБОХ ДВО РАН.

Иванчина Наталья Владимировна, к.х.н., зав. лабораторией химии морских природных соединений ТИБОХ ДВО РАН.

Кокоулин Максим Сергеевич, к.х.н., зав. лабораторией морской гликобиологии ТИБОХ ДВО РАН.

Федореев Сергей Александрович, д.х.н., зав. лабораторией химии природных хиноидных соединений ТИБОХ ДВО РАН.

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ КОНФЕРЕНЦИИ

Председатель:

Дмитренко Павел Сергеевич, д.х.н., директор ТИБОХ ДВО РАН.

Члены организационного комитета:

Черников Олег Викторович, к.б.н., зам. директора ТИБОХ ДВО РАН.

Кусайкин Михаил Игоревич, д.б.н., зам. директора ТИБОХ ДВО РАН.

Шепетова Наталья Михайловна, помощник директора по международным связям ТИБОХ ДВО РАН.

СОДЕРЖАНИЕ

Устные доклады	8
Л.А. Калужский, Е.О. Яблоков, О.В. Гнеденко, Д.С. Буркатовский, И.В. Маслов, А.О. Богородский, П.В. Ершов, Т.В. Цыбрук, Е.А. Зелепуга, Т.А. Руцкова, Э.П. Козловская, П.С. Дмитренко, А.А. Гилеп, В.И. Борщевский, Н.В. Струшкевич, А.С. Иванов Влияние липидного состава на взаимодействие встроенного в мембрану CYP51 человека с его флавоноидным ингибитором – 7,3'-дисульфатом лютеолина	9
С.А. Федореев, Н.В. Крылова, Д.В. Тарбеева, О.В. Иунихина, Т.С. Запорожец, Н.П. Мищенко, Е.А. Васильева, М.Ю. Щелканов Экспериментальное обоснование перепрофилирования лекарственных препаратов Гистохром® и Максар® для лечения вирусных инфекций	10
В.Л. Новиков, О.С. Радченко, Н.Н. Баланева, О.П. Шестаков, А.М. Попов, Д.Н. Пелагеев, Ю.Е. Сабуцкий, К.Л. Борисова, С.М. Ковач Синтез поликарпина, цитотоксического алкалоида из асцидии <i>Polysarpa aurata</i> , и родственных соединений. Достижения и перспективы исследований	11
Т.В. Маляренко, А.А. Кича, Н.В. Иванчина Новые данные в исследовании структуры, биологической активности и биосинтеза низкомолекулярных метаболитов морских звезд	12
Н.П. Мищенко, Е.А. Васильева, С.А. Федореев Препарат Гистохром® и новые перспективы его использования	13
А.С. Сильченко, С.А. Авилов, В.И. Калинин Исследование структур тритерпеновых гликозидов из голотурий в Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН	14
А.Н. Юрченко Последние достижения ТИБОХ в поиске новых биологически активных метаболитов морских грибов	15
С.Г. Полоник, Ю.Е. Сабуцкий Разработка методов синтеза тиогликозидов 1,4-нафтохинонов и изучение их превращений, катализируемых основаниями и кислотами	16
О.С. Маляренко, Р.А. Шкрабов, С.П. Ермакова Полисахариды дальневосточной бурой водоросли <i>Saccharina cichorioides</i> : «природный щит» в профилактике и терапии рака	17
Д.В. Тарбеева, Е.А. Пислягин, Е.С. Менчинская, Д.Л. Аминин, Н.П. Мищенко, С.А. Федореев Нейропротекторная активность олигомерных стильбенов винограда сорта Альфа	18

Научная конференция, посвященная 60-летию ТИБОХ ДВО РАН и 95-летию со дня рождения его
основателя академика Г.Б. Елякова

А.Е. Закирова, Р.С. Попов, В.Ф. Ануфриев Структуры метаболитов триметилового эфира эхинохрома после введения его мышам линии CD-1	19
О.А. Коваль, М.В. Жильникова, С.П. Зверева, М.М. Бирюков, М.Е. Варламов, О.М. Станишевская, Д.В. Черных, В.В. Атаманов Создание клеточных и опухолевых моделей увеальной меланомы человека для тестирования противоопухолевой и антиметастатической активности биополимеров из природного сырья	20
М.Н. Носик, Н.В. Крылова, Р.В. Усольцева, В.В. Суриц, В.Е. Киреев, М.Ю. Щелканов, О.А. Свитич, С.П. Ермакова Противовирусное действие фукоиданов бурых водорослей	21
Д.А. Стеценко Терапевтические олигонуклеотиды: опыт разработки аналогов ДНК/РНК с модифицированными фосфатными группами	22
О.Ю. Портнягина, Е.А. Зелепуга, Н.Ю. Ким, В.А. Хоменко, Д.К. Чистюлин, Т.В. Рыбинская, А.С. Кузьмич, Д.Н. Ивашкевич, И.В. Дюйзен, О.Д. Новикова Иммунобиологические свойства поринов иерсиний	23
М.В. Пивкин Исследование морских микроорганизмов в Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН	24
М.С. Кokoулин, А.С. Кузьмич, А. П. Фильштейн, В.С. Белова, Л.А. Романенко Бактериальные углеводсодержащие биополимеры: от структуры к биологическим свойствам	25
Г.А. Набережных, О.Д. Новикова Биосенсоры на основе белков-поринов и липополисахаридов, меченных квантовыми точками сульфида кадмия	26
Ю.Е. Сабуцкий, Е.С. Менчинская, Е.А. Чингизова, Е.А. Пислягин, В.И. Янин, С.Г. Полоник Синтез и биологическая активность ациклических и циклических 1,4-нафтохиноидных производных этаноламина и цистеамина	27
М.Г. Патрушев, С.В. Суховерхов, П.А. Задорожный, Н.В. Полякова, А.Е. Сидорин Высокомолекулярные нафтенновые кислоты основа «биополимеров» из нефти?	28

А.А.Климович, Ю.В.Дерявко, А.Н. Кветкина, Н.А. Прийменко, Д.В.Попкова, И.Н. Гладких, О.В. Синцова, Е.В.Лейченко HCRG21 – пептид морской анемоны <i>Heteractis crispa</i> как эффективный агент для лечения псориаза и аллергического дерматита	29
Е.О. Смирнова, А.С. Окатова, Н.В. Ланцова, А.М. Егорова, Я.Ю. Топоркова, А.Н. Гречкин Не только растительные! Характеристика ферментов СУР74 ланцетников и продуктов их каталитического действия	30
Т.О. Мизгина, И.В. Чикаловец, О. И. Недашковская, О.В. Черников Антибактериальная активность лектина С-типа из гемолимфы двустворчатого моллюска <i>Glycymeris yessoensis</i>	31
Т.Е. Кусков, Е.М. Подгорбунских, В.А. Бухтояров, А.Л. Бычков Исследование влияния кристаллической структуры хитина на механизм процесса гетерогенного деацетилирования	32
Стендовые доклады	33
Е.А. Васильева, Н.П. Мищенко, А.В. Герасименко, Д.В. Бердышев, Е.С. Менчинская, Е.А. Пислягин, Е.А. Чингизова, С.А. Федореев Фанограцилины А–С, новые бибензохроменоны морской лилии <i>Phanogenia gracilis</i> (Hartlaub, 1890)	34
В.Л. Новиков, Н.Н. Баланева, Д.Н. Пеллаев Некоторые особенности конверсии <i>n</i> -метоксифенацилбромид в метил(<i>n</i> -метоксифенацил)амин – ключевой полупродукт в синтезе поликарпина	35
В.С. Архангельская, Т.В. Маляренко, Н.В. Иванчина Исследование новых астеросапонинов из дальневосточной морской звезды <i>Distolasterias nipon</i>	36
О.П. Шестак, В.Л. Новиков Взаимодействие спиназарина и его <i>O</i> -диметилового эфира с водным аммиаком	37
Н.Н. Баланева, О.П. Шестак, В.П. Глазунов, В.Л. Новиков Особенности химического поведения ортоэфиров в реакциях с β-гидроксизамещенными нафтазаринами	38
Э.В. Бойко, Е.В. Новожилова Кристаллы оксалата кальция в тканях семян видов <i>Heliantheae</i> s.l. (Asteraceae)	39
Т.В. Рыбинская, О.Ю. Портнягина, О.Д. Новикова Формирование амилоидоподобных агрегатов OmpF порина наружной мембраны <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> под действием механического стресса, рН среды и анионов серии Хофмейстера	40

Научная конференция, посвященная 60-летию ТИБОХ ДВО РАН и 95-летию со дня рождения его
основателя академика Г.Б. Елякова

Н.Ю. Ким Анализ и характеристика пространственной структуры белка-порина из наружной мембраны <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> методом кругового дихроизма	41
В.Н. Шелковникова, М.Е. Дмитриева, А.А. Баталова, А.А. Власова, Т.Ю. Тельнова, О.Е. Липатова, Д.В. Аксёнов-Грибанов Биофармацевтический потенциал байкальских оксифильных микроорганизмов	42
С.И. Бахолдина, А.М. Стенкова, В.П. Глазунов, Е.А. Пименова, К.А. Ким, Н.Ю. Ким, Т.Ф. Соловьева Факторы, способствующие накоплению амилоидов в тельцах включения фосфолипазы A1 <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>	43
К.В. Клабенкова, А.Е. Захрямина, Е.А. Буракова, С.Н. Бизяев, А.А. Фокина, Д.А. Стеценко Полифторированные олигонуклеотиды по реакции Штаудингера: получение и некоторые свойства	44
Т.О. Мизгина, С.Е. Шевцова, А.Д. Савагина, С.М. Ковач, З.В. Тещина, В.М. Кондратьева, Т.И. Леонов, О.В. Черников Определение антибактериальной активности лектинов двустворчатых моллюсков <i>in vivo</i>	45
А.П. Фильштейн, И.В. Таран, В.С. Белова, М.С. Кокоулин Структурная характеристика и антикоагулянтная активность дерматансульфата из дальневосточной морской звезды <i>Distolasterias nipon</i>	46
А.В. Володько, А.О. Кравченко, С.А. Китань Атомно силовая микроскопия каррагинанов красной водоросли <i>Mazzaella parksii</i>	47
С.М. Ковач, Ю.Е. Сабуцкий, Н.М. Баланева, Е.С. Менчинская, А.Л. Бурылова, Е.А. Чингизова, А.Р. Чингизов, Д.Н. Пелагеев Синтез и биологическая активность дисульфидных тиазол-углеводных конъюгатов на основе тиакарпина, аналога цитотоксического алкалоида из асцидии <i>Polycarpa aurata</i>	48
Д.В. Бердышев Взаимодействие полифенолов и карбоновых кислот с diazometаном: элементарные стадии и барьеры внутри- и межмолекулярных реакций	49
Авторский указатель	50

Научная конференция, посвященная 60-летию ТИБОХ ДВО РАН и 95-летию со дня рождения его основателя академика Г.Б. Елякова

Устные доклады

Влияние липидного состава на взаимодействие встроенного в мембрану СУР51 человека с его флавоноидным ингибитором - 7,3'-дисульфатом лютеолина

Л.А. Калужский¹, Е.О. Яблоков¹, О.В. Гнеденко¹, Д.С. Буркатовский², И.В. Маслов²,
А.О. Богородский², П.В. Ершов¹, Т.В. Цыбрук³, Е.А. Зелепуга⁴, Т.А. Руцкова⁴,
Э.П. Козловская⁴, П.С. Дмитренко⁴, А.А. Гилеп^{1,3}, В.И. Борщевский^{2,5}, Н.В. Струшкевич⁶, А.С. Иванов¹

¹ *Институт биомедицинской химии (ИБМХ), Москва*

² *Центр исследований молекулярных механизмов старения и возрастных заболеваний МФТИ, Долгопрудный*

³ *Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ИБОХ НАН), Минск*

⁴ *Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова (ТИБОХ), Владивосток*

⁵ *Объединенный институт ядерных исследований (ОИЯИ), Дубна*

⁶ *Сколковский институт науки и технологий (СКОЛТЕХ), Москва*

Электронная почта: alexei.ivanov@ibmc.msk.ru

Цитохромы P450 (СУР) представляют собой суперсемейство мембранных белков, играющих важную роль в окислительных превращениях многочисленных эндогенных и экзогенных соединений, таких как холестерин, стероиды, желчные кислоты, ненасыщенные жирные кислоты, тромбосаны, витамин D и различные экзогенные ксенобиотики (лекарства, яды, наркотики и т.д.) [1]. Хорошо известно, что липидный состав биологической мембраны может влиять на активность СУР и его пространственную ориентацию [2]. Однако мало что известно о том, как состав мембран влияет на лиганд-связывающие свойства СУР.

В данной работе мы изучали влияние липидного состава мембраны на взаимодействие встроенного в нее микросомального СУР51 человека (СУР51A1) [3] с его ингибитором – лютеолин-7,3'-дисульфатом (LDS) [4]. Для этого была использована технология поверхностного плазмонного резонанса (SPR) с формированием бислоидной липидной мембраны на поверхности оптического чипа биосенсора [5] и микроскопия визуализации времени жизни флуоресценции (FLIM-микроскопия) [6]. Было показано, что самая низкая равновесная константа диссоциации комплекса СУР51A1/LDS наблюдается в случае мембран, содержащих холестерин или сфингомиелин. Была также отмечена взаимосвязь кинетических параметров взаимодействия СУР51A1 и LDS с вязкостью мембраны и ее общим зарядом. Результаты данной работы [7] показывают, что специфический липидный состав мембраны, обусловленный содержанием холестерина и/или сфингомиелина, может играть жизненно важную роль в регуляции взаимодействия низкомолекулярных лигандов с мембранными цитохромами P450.

Работы по экспрессии и очистке СУР51A1 финансировались БРФФИ (грант № X23RNF-090). SPR анализ и получение 7,3'-дисульфата лютеолина выполнены при финансовой поддержке РФФИ (грант № 23-44-10009). SPR анализ выполнялся на оборудовании ЦКП «Протеом человека» ИБМХ (Россия). Работы по измерению времени жизни флуоресценции финансировались Министерством науки и высшего образования РФ (проект ФСМГ2024-0012).

Работа посвящена памяти д.б.н. Александра Алексеевича Артюкова (ТИБОХ) - разработчика метода получения 7,3'-дисульфата лютеолина.

1. P. Anzenbacher, E. Anzenbacherova // Cell. Mol. Life Sci. 58 (2001) 737–747.
2. B. Krishnarjuna et al. // Anal. Chem. 94 (2022) 11908–11915.
3. N. Strushkevich et al. // J. Mol. Biol. 2010, 397(4), 1067-1078.
4. L. Kaluzhskiy et al. // Molecules, 2021, 26, 2237.
5. E.-M. Erb et al. // Anal. Biochem. 280 (2000) 29–35.
6. J.A. Levitt et al. // J. Phys. Chem. C 113 (2009) 11634–11642.
7. L. Kaluzhskiy et al. // BBA - Biomembranes 1866 (2024) 184286.

Экспериментальное обоснование перепрофилирования лекарственных препаратов Гистохром® и Максар® для лечения вирусных инфекций

С.А. Федореев¹, Н.В. Крылова², Д.В. Тарбеева¹, О.В. Иунихина², Т.С. Запорожец², Н.П. Мищенко¹, Е.А. Васильева¹, М.Ю. Щелканов²

¹Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

²НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток

Электронная почта: fedoreev-s@mail.ru

Установлено, что препарат Гистохром®, ранее разработанный в ТИБОХ ДВО РАН для лечения инфаркта миокарда и глазных болезней, проявляет противовирусную активность как в отношении вируса клещевого энцефалита (ВКЭ), так и вируса герпеса простого 1 типа (ВПГ-1). При оценке его влияния на развитие этих вирусов показано, что препарат более эффективен на ранних стадиях жизненного цикла вирусов. Противовирусное действие гистохрома в отношении нейротропных вирусных агентов, таких как ВКЭ и ВПГ-1, будет иметь практическое значение, поскольку препарат способен преодолевать гематоэнцефалический барьер. Впервые выявлена способность гистохрома активно подавлять репликацию ВПГ-2 *in vitro* и *in vivo*.

Методами молекулярного докинга установлена способность эхинохрома А, составляющего основу препарата Гистохром®, и его природных аминопроизводных напрямую связываться с поверхностью гликопротеина gD вируса ВПГ-1, конкурируя с клеточными рецепторами за сайты связывания на этом гликопротеине и подавлять прикрепление и проникновение вируса в клетки.

Антигерпетическая активность гистохрома открывает перспективы для исследования его потенциала при клиническом применении, а блокирование им ранних стадий инфекции ВПГ-1 может быть привлекательной терапевтической стратегией, преимущество которой состоит в том, что она может предотвратить распространение вируса, не убивая инфицированные вирусом клетки, как это происходит при использовании ацикловира.

Гепатопротективный препарат Максар®, ранее разработанный в ТИБОХ ДВО РАН, обладает меньшей токсичностью по отношению к клеткам Vero в сравнении с референтными препаратами, проявляет высокую активность, инактивируя вирусные частицы, и ингибирует раннюю стадию репликации вирусов герпесвируса человека I типа (HSV-1) и энтеровируса В (ECHO-1).

Способность препарата действовать против вирусов, относящихся к различным типам (РНК-содержащие, ДНК-содержащие, оболочечные, безоболочечные), указывает на его потенциальную противовирусную активность широкого спектра действия. Максар® также подавляет размножение коронавируса SARS-CoV-2 в культуре клеток Vero E6 и целенаправленно воздействует на разные этапы жизненного цикла этого вируса. Установлено, что механизмы, лежащие в основе противовирусного действия максара, связаны с прямой инактивацией вирусных частиц, блокированием прикрепления вируса к клеткам и ингибированием ранней стадии репликации вируса. Полифенолы, входящие в состав препарата, также обладали анти-ВПГ-1-активностью, обусловленной их способностью снижать уровень внутриклеточных активных форм кислорода, который увеличивается при герпетической инфекции, и взаимодействовать с поверхностными белками ВПГ-1.

Полученные данные расширяют спектр фармакологической активности лекарственных средств Максар® и Гистохром® и определяют необходимость дальнейших исследований противовирусных свойств этих препаратов *in vivo*.

Синтез поликарпина, цитотоксического алкалоида из асцидии *Polycarpa aurata*, и родственных соединений. Достижения и перспективы исследований

В.Л. Новиков, О.С. Радченко, Н.Н. Баланева, О.П. Шестак, А.М. Попов, Д.Н. Пелагеев, Ю.Е. Сабуцкий, К.Л. Борисова, С.М. Ковач

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
Электронная почта: novolga_05@mail.ru

Химиотерапия по-прежнему играет важную роль среди способов борьбы со злокачественными образованиями человека и высших животных. Поиски высокоэффективных противоопухолевых средств неустанно ведутся во многих странах мира. Большой интерес в этом плане представляет дигидрохлорид бис[2-амино-1-метил-4-(4-метоксифенил)-5-имидазол]дисульфида (поликарпин) – метаболит редкой асцидии *Polycarpa aurata*. Впервые полный синтез поликарпина был осуществлен в 1995 г. группой сотрудников ТИБОХ ДВО РАН. Бромирование товарного *n*-метоксиацетофенона дало фенацилбромид, атом брома в котором был замещен на MeNH-группу. Обработка полученного аминокетона *S*-этилтиомочевинной дала 2-амино-1-метил-4-(4-метоксифенил)имидазол – мономерное звено поликарпина. Образование дисульфидного мостика между двумя молекулами последнего под действием S₂Cl₂ завершило синтез поликарпина, суммарный выход которого на 4-е стадии составил 47%. В ходе синтетических работ были получены аналоги поликарпина с различными заместителями при N(1), C(2), в NH₂-группе и в фенильном ядре, а также 2-аминотиазольные аналоги (так называемые трикарпины) с дисульфидными и моносульфидными мостиками между однотипными и разнотипными фрагментами.

Все полученные соединения оказались весьма эффективными цитостатиками по отношению к большому набору линий опухолевых клеток. Наиболее значительное цитотоксическое действие *in vitro* поликарпин проявил в отношении клеточных линий рака ЦНС (линия SNB-75, МИК₅₀ 0.02 мкг/мл), прямой кишки (линия НСТ-116, МИК₅₀ 0.80 мкг/мл), легкого (средние клетки, линия NCI-H522, МИК₅₀ 0.87 мкг/мл), меланомы (линия SK-MEL-5, МИК₅₀ 1.04 мкг/мл) и молочной железы (линия MDA-N, МИК₅₀ 1.12 мкг/мл). Среди 2-аминоимидазольных аналогов поликарпина суперактивность в отношении линий опухолевых клеток проявили два соединения, активность которых оказалась выше, чем у поликарпина. 2-Аминотиазольные аналоги уступали в активности имидазольным. Лишь один из них проявил суперактивность в отношении клеток рака легкого (линия НОР-92, МИК₅₀ 0.22 мкг/мл) и предстательной железы (линии RB, МИК₅₀ 0.48 мкг/мл; DNM, МИК₅₀ 0.55 мкг/мл; WMF, МИК₅₀ 0.74 мкг/мл), причем из всех изученных соединений только этот аналог был суперактивным в отношении клеток рака предстательной железы. Поликарпин проявил отчетливо выраженное противоопухолевое действие *in vivo* в отношении линий лейкозных опухолевых клеток L₁₂₁₀ и P₃₈₈ (мышь линии BDF₁, внутрибрюшинная инокуляция) и клеток аденокарциномы Эрлиха (белые беспородные мыши, внутрибрюшинная инокуляция). Для всех трех видов опухолей показано, что в зависимости от методики введения препарата увеличение СПЖ значительно превышало статистически достоверный уровень в 125% (значения УПЖ колебались в интервале 142-178%). Выраженный лечебный эффект поликарпина в большинстве случаев осложнялся его токсичностью для экспериментальных животных (LD₅₀ 25.0 мг/кг). Механизмы цитотоксического действия поликарпина и его аналогов являются предметом особого интереса. Известно, что соединения, проявляющие цитотоксичность посредством ингибирования топоизомеразы II, как правило, не действуют на клетки меланомы. В нашем же случае клеточные линии меланомной панели оказались особенно чувствительными к действию почти всех изученных дисульфидов.

Приведенные результаты позволяют заключить, что поликарпин и его аналоги являются чрезвычайно перспективными противоопухолевыми агентами, а исследования их свойств весьма актуальны для современной онкологии и требуют тщательного внимания и углубленного анализа.

Новые данные в исследовании структуры, биологической активности и биосинтеза низкомолекулярных метаболитов морских звезд

Т.В. Маляренко, А.А. Кича, Н.В. Иванчина

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
Электронная почта: malyarenko-tv@mail.ru

Одним из главных направлений в исследованиях метаболитов морских звезд (тип Echinodermata, класс Asteroidea) является изучение их химического строения и физиологической активности. Наиболее изученными веществами морских звезд являются полярные стероидные соединения, которые принято подразделять на три группы: полигидроксистероиды, имеющие обычно от четырех до девяти гидроксильных групп, гликозиды полигидроксистероидов и астеросапонины – сульфатированные олигогликозиды, углеводные цепи которых обычно содержат пять-шесть моносахаридных остатков. Кроме того, типичными метаболитами морских звезд являются сфинголипиды – типичные компоненты биомембран. В некоторых видах морских звезд были найдены антрахиноновые пигменты, каротиноиды, тритерпеновые гликозиды и алкалоиды. Многие из выделенных соединений морских звезд проявляют противоопухолевые, противовоспалительные, противовирусные, анальгетические, гемолитические, гипотензивные и другие биологические свойства.

Изучение метаболитов морских звезд было начато в Лаборатории химии морских природных соединений ТИБОХ ДВО РАН в начале 80-х годов и продолжается до сих пор. В данной работе мы представляем последние результаты изучения структур и биологической активности вторичных метаболитов морских звезд, полученные за последние пять лет.

Из этанольного экстракта арктической морской звезды *Asterias microdiscus* было выделено шесть новых полигидроксилированных стероидов, конъюгированных с таурином, названных микродискусолоами А–F. Было предположено, что данные метаболиты участвуют в переваривании пищи у этих животных, подобно стероидным компонентам желчи позвоночных. Из тропической морской звезды *Choriaster granulatus* было получено два новых гликозида полигидроксистероидов, гранулатозиды D и E, и ряд известных соединений. Гранулатозид D в нетоксичной концентрации проявил иммуномодулирующую активность, повышая уровень внутриклеточных активных форм кислорода (АФК) в перитонеальных мышинных макрофагах. Результатом исследований морской звезды *Ceramaster patagonicus* стало выделение четырех новых полигидроксистероидных соединений, имеющих общую 5α -холестан- $3\beta,6\beta,15\alpha,16\beta,26$ -пентагидроксистероидную часть и отличающихся друг от друга остатками жирных кислот, присоединенных к положению C-26 боковой цепи. Кроме того, из малополярных фракций *C. patagonicus* нами были получены три новых церамида и три новых цереброзида. Для соединений из *C. patagonicus* была исследована цитотоксическая и колониеингибирующая активность на нескольких типах опухолевых клеток. Исследование метаболитов дальневосточной морской звезды *Solaster pacificus* привело к выделению серии новых тритерпеновых гликозидов, названных пацификусозидами А–К и ряда известных соединений. По всей вероятности, данные гликозиды частично образуются в результате метаболизма в морских звездах из гликозидов голотурий, относящихся к роду *Eupentacta*, которые были получены животными с пищей. Для выделенных соединений была исследована противоопухолевая и канцерпревентивная активность. Из морской звезды *Pteraster marsippus* были выделены четыре новых дисульфатированных стероидных диола. Известно, что стероидные дисульфаты являются характерными вторичными метаболитами офиур, а у морских звезд такие метаболиты обнаружены только у представителей семейства Pterasteridae.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ (Российский научный фонд) № 23-14-00040.

Препарат Гистохром® и новые перспективы его использования

Н.П. Мищенко, Е.А. Васильева, С.А. Федорев

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

Электронная почта: mischenkonp@mail.ru

25 лет назад Минздрав РФ зарегистрировал разработанные в ТИБОХ ДВО РАН новые оригинальные препараты серии Гистохром®, активной субстанцией которых является природный эхинохром А, один из пигментов морских ежей. Антиоксидантный препарат гистохром в течение 13 лет успешно применялся при инфаркте миокарда и для лечения ряда офтальмологических заболеваний, таких как травмы, дистрофические заболевания сетчатки и роговицы, кровоизлияния, диабетическая ретинопатия и дисциркуляторные нарушения в артериях и венах.

В настоящее время мы продолжаем поиск биологически активных пигментов из морских ежей, изучаем новые виды биологической активности этих соединений и исследуем механизмы их действия. Мы впервые выделили аминированные производные эхинохрома и ряда спинохромов из морских ежей, собранных в различных районах Тихого океана. Впервые было обнаружено, что эхинохром и эхинамины проявляют противовирусный эффект в отношении вируса простого герпеса 1 и 2 типа (HSV-1, HSV-2) и вируса энцефалита.

В сотрудничестве с учеными из Центра метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний г. Пусан (Корея), исследуются молекулярные механизмы действия гистохрома и эхинохрома. Было обнаружено, что эхинохром стимулирует дифференцировку эмбриональных стволовых клеток мышцы в кардиомиоциты, что очень важно с точки зрения кардиозащитных свойств. Предварительная обработка эхинохромом А увеличивает выживаемость сердечных клеток-предшественников человека (hCPC) в условиях окислительного стресса, регулируя передачу сигналов апоптоза и предотвращая повреждение ДНК, а также ингибирует старение клеток. Наши результаты показывают, что предварительная обработка c-kit-положительных hCPC эхинохромом перед трансплантацией может быть потенциальной терапевтической стратегией при лечении ишемической болезни сердца. Гистохром ингибирует ферроптоз, что приводит к уменьшению размера инфаркта и улучшению систолической функции левого желудочка и может иметь решающее значение для предотвращения вторичного повреждения миокарда после коронарной реперфузии. Показано, что гистохром может напрямую контролировать воспалительную реакцию, окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию, способствовать ангиогенезу и модулировать размер рубца, контролируя ранний EndMT, и тем самым максимально восстанавливать сердце после ишемического повреждения. Все полученные результаты открывают дополнительные перспективы использования эхинохрома А для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Онкологические заболевания выходят на первое место во всем мире, и у 50% больных, получающих противораковые препараты антрациклинового ряда, включая доксорубицин, наряду с гибелью раковых клеток происходят повреждения митохондрий, обеспечивающих кардиомиоциты энергией, вызывающие дисфункцию левого желудочка и дисфункциональную сердечную недостаточность. Наши исследования показали, что эхинохром А и спинохром D защищают клетки от кардиотоксичности доксорубицина, но не влияют на его противоопухолевые свойства.

Метаболические и фармакокинетические профили гистохрома показали, что II фаза печеночного метаболизма является основной, и в печени образуются четыре возможных метаболита: два глюкуроновых и два метилированных конъюгата. Полученные данные могут стать ценным инструментом для разработки рецептур новых лекарств на основе эхинохрома и оптимизации режимов их дозирования.

Исследование структур тритерпеновых гликозидов из голотурий в Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН

А.С. Сильченко, С.А. Авилов, В.И. Калинин

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
Электронная почта: sialexandra@mail.ru, kalininv@piboc.dvo.ru

Развитие методов высокоэффективной жидкостной хроматографии и повышение точности и чувствительности физических методов дало новые возможности разделения сложных смесей и изучения структур тритерпеновых гликозидов голотурий.

Так, при переисследовании химического состава голотурии *Psolus fabricii* выделили 24 новых гликозида, отличающихся большим структурным разнообразием – несulfатированные гексаозиды, sulfатированные три-, тетра-, пента- и гексаозиды с разным числом и положением sulfатных групп, в том числе впервые найдены гликозиды с двумя sulfатными группами в одном моносахаридном остатке. Голостановые и неголостановые (с 18(16)-лактоном) агликоны содержат 7(8)-, 9(11)- и 8(9)-двойные связи в ядре, найдены гликозиды с 7(8)-эпоксидной группой, 7-кето-8(9)-еновым фрагментом и гидропероксидной группой в боковой цепи.

Из голотурии *Colochirus quadrangularis*, собранной в водах Вьетнама, выделено 13 новых соединений, имеющих агликоны голостанового типа, часть из них – с гидропероксидной группой в боковых цепях, и тетрасахаридные углеводные цепи с одной, двумя и тремя sulfатными группами.

При повторном изучении голотурии *Thyonidium (=Duasmodactyla) kurilensis* выделили 15 новых гликозидов и получили два новых десulfатированных производных. Три-, тетра- и пентасакхаридные цепи отличаются необычной архитектурой, максимальное число сахаров – шесть, sulfатные группы присоединены к С-6 глюкозных и 3-О-метилглюкозных остатков. Агликонами являются неголостановые ланостановые производные, преимущественно с укороченной боковой цепью и 9(11)-двойной связью. Гликозиды содержат О-ацетатные и гидроксильные группы при С-16 в обоих возможных конфигурациях, а также кетогруппу при С-20, сопряженную с 16(17)-двойной связью.

Из голотурии *Psolus chitonoides* выделили 10 индивидуальных новых гликозидов. Наиболее интересным является наличие гликозидов с 18(20)-эпоксидом вместо 18(20)-лактона. Интересно, что такая замена не влияет на биологическую активность. Два тетрасulfатированных гексаозидов с 7(8)-, а не с 9(11)-двойной связью как у остальных гликозидов, были наиболее полярными из известных гликозидов голотурий.

Из голотурии *Paracaudina chilensis* выделили 10 высокополярных голостановых пента- и гексаозидов, содержащих от двух до четырех sulfатных групп.

Из голотурии *Cucumaria djakonovi* выделили 11 тетра- и пентаозидов с одной, двумя и тремя sulfатными группами, голостановыми и неголостановыми агликонами без лактона, содержащими 7(8)- или 9(11)-двойную связь, нормальные или укороченные боковые цепи. Наиболее интересной находкой является обнаружение в нескольких гликозидах пиранозного 23(16)-полукетала. Возможной причиной образования агликонов с 23(16)-полукеталем, является задержка действия О-ацетилтрансферазы на интермедиат с 16β-ОН группой, атака протона гидроксильной группы на 23-кетогруппу предшественника приводит к формированию описанного фрагмента.

Таким образом, в Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН за последние пять лет выделены и установлены структуры более 80 новых тритерпеновых гликозидов из тихоокеанских голотурий, причем ряд из них обладает уникальными структурными чертами. Полученные данные позволили изучить закономерности биосинтеза и зависимость биологической активности гликозидов от их структуры.

Работа поддержана Грантом РНФ № 23-13-00078.

Последние достижения ТИБОХ в поиске новых биологически активных метаболитов морских грибов

А.Н. Юрченко

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
Электронная почта: yurchenkoan@piboc.dvo.ru

Исследование грибных штаммов Коллекции морских микроорганизмов ТИБОХ ДВО РАН началось с 1996 года, и к настоящему времени изучено около 80 штаммов, из которых выделено более 200 новых соединений. Некоторые из них показали значительную биологическую активность в различных моделях.

Штамм гриба *Penicillium hispanicum* КММ 4689 был выделен во время совместной российско-вьетнамской экспедиции на НИС «Академик Опарин» в 2016 году в районе острова Кон Ко. Хранится в КММ ТИБОХ ДВО РАН и коллекции микроорганизмов Нячангского института научных исследований и прикладных технологий ВАНТ. Из культуры гриба была выделена серия новых дезоксиизоаустамидных алкалоидов с широким спектром биологической активности [1, 2]. Установлено, что один из этих алкалоидов обладает значительным УФ-протекторным действием, вероятно, за счет антиоксидантного действия и сохранения структуры ДНК в клетках.

Штамм гриба *Aspergillus terreus* LM5.2 был выделен из листьев мангрового растения *Kandelia candel*, собранного на побережье вьетнамской провинции Кхань Хоа. Хранится в КММ ТИБОХ ДВО РАН и коллекции микроорганизмов Нячангского института научных исследований и прикладных технологий ВАНТ. Из культуры гриба были выделены трипептиды с уникальным для грибных метаболитов фрагментом коричной кислоты [3]. Один из них, астеррипептид С, обладает бактериостатическим действием в отношении золотистого стафилококка, ингибирует образование биопленок. В экспериментах *in vivo* это соединение показало значительное ранозаживляющее действие и подавление развития сепсиса.

Облигатный морской гриб *Asteromyces cruciatus* КММ 4696, выделенный из слоевища бурой водоросли *Sargassum pallidum* (Японское море), продуцировал целый ряд уникальных высокоокисленных циклогексановых производных акруципентинов, а также разнообразные антрахиноновые производные. Большая часть этих соединений проявляла антимикробную активность: ингибировала активность сортазы А и образование биопленок *S. aureus*, а также снижала токсическое действие *S. aureus* при совместном культивировании с кератиноцитами [4,5].

Другие выделенные соединения показали противоопухолевое или цитопротекторное действие, опосредованное их воздействием на ряд рецепторов.

Таким образом, морские грибы, хранящиеся в КММ ТИБОХ ДВО РАН, являются продуцентами новых и значимых с точки зрения их биологической активности соединений.

1. Zhuravleva O. I., Antonov A. S., Trang V. T. D., Pivkin M. V., Khudyakova Y. V., Denisenko V. A., Popov R. S., Kim N. Y., Yurchenko E. A., Gerasimenko A. V., Udovenko A. A., Amsberg G. V., Dyshlovoy S. A., Afiyatulloev S. S. // Mar. Drugs. 2021. V. 19. Art. 32.

2. Dyshlovoy S. A., Zhuravleva O. I., Hauschild J., Busenbender T., Pelageev D. N., Yurchenko A. N., Khudyakova Y. V., Antonov A. S., Graefen M., Bokemeyer C. // Mar. Drugs. 2023. V. 21. Art. 54.

3. Girich E. V., Rasin A. B., Popov R. S., Yurchenko E. A., Chingizova E. A., Trinh P. T. H., Ngoc N. T. D., Pivkin M. V., Zhuravleva O. I., Yurchenko A. N. New Tripeptide Derivatives Asterripeptides A-C from Vietnamese Mangrove-Derived Fungus *Aspergillus terreus* LM5.2 // Marine Drugs. – 2022. – Vol. 20, N 1. – Art. 77.

4. Zhuravleva O. I., Oleinikova G. K., Antonov A. S., Kirichuk N. N., Pelageev D. N., Rasin A. B., Menshov A. S., Popov R. S., Kim N. Y., Chingizova E. A., Chingizov A. R., Volchkova O. O., von Amsberg G., Dyshlovoy S. A., Yurchenko E. A., Guzhova I. V., Yurchenko A. N. // J. Fungi. 2022. V. 8. Art. 454.

5. Zhuravleva O. I., Chingizova E. A., Oleinikova G. K., Starnovskaya S. S., Antonov A. S., Kirichuk N. N., Menshov A. S., Popov R. S., Kim N. Y., Berdyshev D. V., Chingizov A. R., Kuzmich A. S., Guzhova I. V., Yurchenko A. N., Yurchenko E. A. // Mar. Drugs. 2023. V. 21. Art. 431.

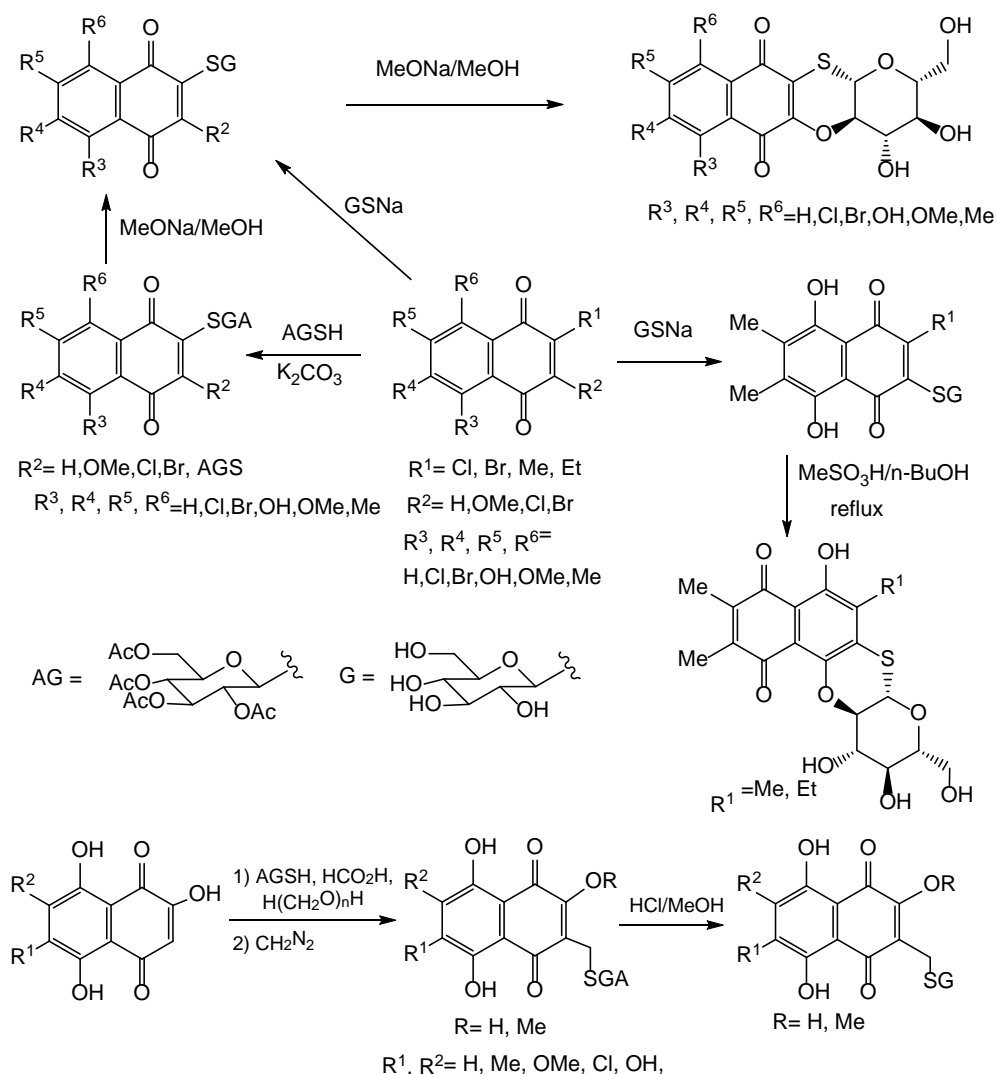
Разработка методов синтеза тиогликозидов 1,4-нафтохинонов и изучение их превращений, катализируемых основаниями и кислотами

С.Г. Полоник, Ю.Е. Сабуцкий

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б.Елякова ДВО РАН, Владивосток

Электронная почта: sergpol@piboc.dvo.ru

Природные и синтетические 1,4-нафтохиноны (1,4-НХ) являются хорошей платформой для создания на их основе новых биологически активных веществ (БАВ) с разнообразной активностью. Для получения растворимых БАВ нами разработан метод синтеза *S*-(тио)гликозидов 1,4-НХ конденсацией доступных 1-меркаптосахаров с подходящими галогеннафтохинонами.



Конденсация хинонов с натриевой солью тиоглюкозы дает тиогликозиды 1,4-НХ, которые под действием MeONa/MeOH превращаются в линейные тетрациклические хинон-углеводные конъюгаты. Показано, что тиогликозиды триалкилнафтазаринов в условиях кислотного катализа образуют хинон-углеводные конъюгаты с ангулярным строением тетрацикла.

Разработан новый метод конденсации пер-*O*-ацетил-1-меркаптосахаров и параформальдегида с замещенными 2-гидрокси-1,4-НХ с образованием нового типа конъюгатов 1,4-НХ с тиоглюкозой через метиленовый спейсер, ограничивающий хиноидное ядро конъюгата от электронных эффектов тиогликозидного заместителя.

Полисахариды дальневосточной бурой водоросли *Saccharina cichorioides*: «природный щит» в профилактике и терапии рака

О.С. Маляренко, Р.А. Шкрабов, С.П. Ермакова

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

Электронная почта: malyarenko.os@gmail.com

Современное общество остро нуждается в новых лекарственных препаратах, которые с одной стороны имели бы доказанную эффективность, а с другой – обладали небольшим набором побочных действий. Несмотря на серьёзные прорывы в области органического синтеза, молекулярного докинга и медицинской химии, природные соединения и их производные остаются главным источником для создания современных лекарственных препаратов [1].

Морские бурые водоросли являются привлекательным для исследователей источником биологически активных соединений. Они широко распространены по всему миру, легко культивируемы и обладают значительным биоразнообразием. Дальневосточная бурая водоросль *Saccharina cichorioides* служит сырьём для получения различных лечебно-профилактических препаратов, поскольку содержит целый ряд веществ, таких как полисахариды, маннит, витамины, макро- и микроэлементы, полифенолы, йодсодержащие органические соединения и полиненасыщенные жирные кислоты, обладающих широким спектром биологической активности.

Ламинаран из бурой водоросли *S. cichorioides* представляет собой водорастворимый полисахарид, состоящий из 1,3;1,6-связанных остатков β -D-глюкопиранозы со степенью полимеризации 20-40, что соответствует интервалу молекулярных масс 3-6 кДа [2]. Фукоидан из бурой водоросли *S. cichorioides* построен преимущественно из 1,3-связанных остатков α -L-фукопиранозы и небольшого количества 1,4-связанной фукопиранозы с ответвлениями в положении C2 в виде одиночных остатков α -L-фукозы. Сульфатные группы находятся в положениях C2 и C4 [3].

В настоящей работе было проведено комплексное исследование хемопревентивного, противоопухолевого, радиопротекторного, радиосенсибилизирующего и метаболически-ориентированного действия ламинарана и фукоидана из бурой водоросли *S. cichorioides* и продуктов их химической модификации на моделях выживаемости (MTS метод), формирования колоний (метод «мягких агаров») и миграции («скрэтч» метод) клеток меланомы, карциномы толстого кишечника и рака молочной железы человека. Установлены молекулярные механизмы действия исследуемых полисахаридов, ассоциированные с регулированием уровня экспрессии белков клеточного цикла, активности митоген-активируемых протеинкиназ и гликолитических ферментов, а также индукцией апоптоза опухолевых клеток.

Полученные результаты подтверждают эффективность хемопревентивного, противоопухолевого, радиомодифицирующего и метаболически-ориентированного действия полисахаридов бурой водоросли и их производных и могут способствовать разработке высокоэффективных методов профилактики и лечения злокачественных новообразований.

1. Atanasov, A. G., Zotchev, S. B., Dirsch, V. M., Supuran, C. T. // Nat. Rev. Drug. Discov. 2021. V. 20. P. 200-216.

2. Malyarenko, O. S., Usoltseva, R. V., Shevchenko, N. M., Isakov, V. V., Zvyagintseva, T. N., Ermakova, S. P. // J. Appl. Phycol. 2017. V. 29. P. 543-553.

3. Usoltseva R. V., Shevchenko N. M., Malyarenko O. S., Anastuyuk S. D., Kaspruk A. E., Zvyagintsev N. V., Ermakova S. P. // Carbohydr. Polym. 2019. V. 221. P. 157-165.

Нейропротекторная активность олигомерных стильбенов винограда сорта Альфа

Д.В. Тарбеева, Е.А. Пислягин, Е.С. Менчинская, Д.Л. Аминин, Н.П. Мищенко,
С.А. Федорев

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
Электронная почта: tarbeeva1988@mail.ru

Болезнь Паркинсона – это одно из наиболее распространённых моторных нейродегенеративных заболеваний, патогенез которого включает в себя смерть нейронов вследствие окислительного повреждения. Одним из классов веществ, которые могут быть использованы для защиты нейрональных клеток от повреждения нейротоксинами, являются олигомерные стильбены. В данной работе была изучена нейропротекторная активность олигомерных стильбенов из винограда сорта Альфа.

Для выделения олигомерных стильбенов из стеблей винограда сорта Альфа применялись методы колоночной хроматографии на силикагеле, полиамиде и сорбенте с обращенной фазой С-18. Для структурной идентификации выделенных полифенолов использовались методы одномерной и (^1H и ^{13}C ЯМР) двумерной (COSY, HSQC, HMBC, ROESY) спектроскопии ЯМР, а также хроматомасс-спектрометрия.

Из стеблей винограда сорта Альфа были выделены 8 олигомерных стильбенов: ампелопсин А (1), ампелопсин В (2), витизин А (3), *транс*-витизин В (4), *цис*-витизин В (5), витизин D (6), α -виниферин (7), ε -виниферин (8). Методом МТТ оценена цитопротекторная активность исследуемых соединений при токсическом действии высоких концентраций АТФ в клетках нейробластомы мыши Neuro-2a. Воздействие высоких концентраций АТФ вызывает воспалительные процессы в нейрональных клетках. Показано, что *транс*-витизин В (4) в концентрации 10 мкМ наиболее эффективно защищал клетки от токсического действия высоких концентраций АТФ (выживаемость клеток Neuro-2a увеличивалась на 87% по сравнению с АТФ).

Было оценено влияние олигомерных стильбенов из стеблей винограда сорта Альфа на выживаемость клеток Neuro-2a в присутствии нейротоксинов параквата (PQ), 6-гидроксидофамина (6-OHDA) и ротенона. *Транс*-витизин В (4) в концентрации 10 мкМ проявил наиболее высокую активность также и в этом тесте, увеличивая выживаемость нейрональных клеток после обработки PQ, 6-OHDA и ротеноном на 7%, 21% и 14% соответственно. Примечательно, что, в отличие от *транс*-витизина В (4), *цис*-витизин В (5) не повышал выживаемость клеток после обработки 6-OHDA. Ампелопсин А (1), α -виниферин (7), ε -виниферин (8) в концентрации 10 мкМ также значительно повышали выживаемость клеток после обработки 6-OHDA (на 12%, 15% и 10% соответственно). При обработке клеток PQ витизин А (3) и витизин D (6) в концентрации 10 мкМ проявили значительную активность и повышали выживаемость клеток на 11% и 9% соответственно.

Таким образом, олигостильбены из винограда сорта Альфа способны эффективно защищать нейрональные клетки от токсического воздействия PQ, 6-OHDA и ротенона.

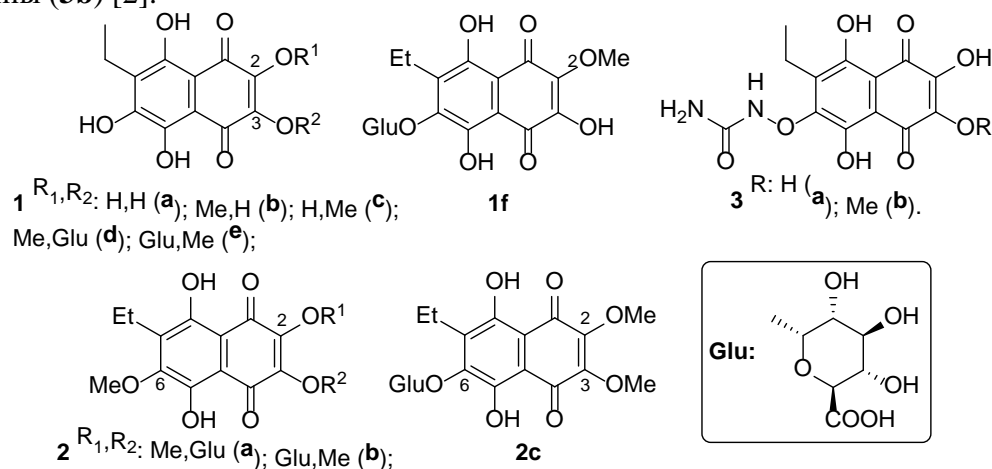
Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-74-10081.

Структуры метаболитов триметилового эфира эхинохрома после введения его мышам линии CD-1

А.Е. Закирова, Р.С. Попов, В.Ф. Ануфриев

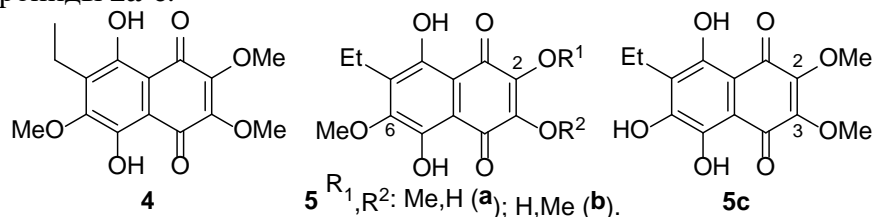
Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
Электронная почта: zakirova@piboc.dvo.ru

Ранее методом хромато-масс спектрометрии высокого разрешения, с использованием дейтериевой метки, было установлено, что в почечных экскретах мышей линии CD-1, после введения лекарственного препарата Гистохром, кроме эхинохрома (**1a**), субстанции препарата, содержатся его метоксипроизводные **1b,c**, их моноглюкурониды **1d-f**, моноглюкурониды 2,6-диметокси- (**2a**), 3,6-диметокси- (**2b**), 2,3-диметоксипроизводных (**2c**) эхинохрома [1], а также 2,3,5,8-тетрагидрокси-7-этил- (**3a**) и 2,5,8-тригидрокси-3-метокси-7-этил-1,4-нафтохинонил-оксимочевины (**3b**) [2].



После введения мышам метоксипроизводного **1b**, среди метаболитов, эхинохром не был обнаружен, что указывает на необратимость конверсии **1a**→**1b**. Вследствие этого, кроме **1b**, в почечных экскретах были обнаружены его производные **1d,f**, **2a,c**, а также производные гидроксимочевины **3a,b**. [3].

Известно, что, в отличие от эхинохрома (**1a**), его триметильный эфир **4** не проявляет антиоксидантную активность [4]. Нами был изучен состав и строение метаболитов, выделенных из почечных экскретов мышей линии CD-1 после введения им триметильного эфира эхинохрома **4**. В результате, были детектированы диметильные эфиры эхинохрома **5a-c**, которые не обнаруживались при введении животным эхинохрома (**1a**) или его 2-метоксипроизводного (**1b**), и их моноглюкурониды **2a-c**.



Таким образом, сравнение продуктов метаболизма эхинохрома **1a** [1,2] и его триметильного эфира **4** позволяет предположить, что кардиопротекторную активность субстанции препарата Гистохром могут определять сам эхинохром (**1a**), его метоксипроизводные **1b,c** или производные гидроксимочевины **3a,b**.

1. Zakirova A. E., Popov R. S., Makhan'kov V. V., Mashnev B. P., Anufriev V. Ph. // Chem. Nat. Comp., 2023, 59.
2. Zakirova A. E., Popov R. S., Makhan'kov V. V., Anufriev V.Ph. // Chem. Nat. Comp., 2023, 59.
3. Закирова А. Е., Попов Р. С., Маханьков В. В., Ануфриев В.Ф. // XX Всероссийская молодежная школа-конференция по актуальным проблемам химии и биологии, Владивосток, 2023, С. 19.
4. Lebedev A. V., Levitskaya E. L., Tikhonova E. V., Ivanova M. V. // Biochemistry (Moscow), 2001, 66.

Создание клеточных и опухолевых моделей увеальной меланомы человека для тестирования противоопухолевой и антиметастатической активности биополимеров из природного сырья

О.А. Коваль^{1,2}, М.В. Жильникова^{1,2}, С.П. Зверева¹, М.М. Бирюков^{1,2}, М.Е. Варламов¹, О.М. Станишевская^{1,3}, Д.В. Черных^{1,3}, В.В. Атаманов^{1,3}

¹ *Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия*

² *Новосибирский Государственный Университет, Новосибирск, Россия*

³ *ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Новосибирский филиал*

Электронная почта: o.koval@niboch.nsc.ru

Увеальная меланома человека (меланома глаза) является достаточно редкой формой меланомы (1%), что осложняет поиск эффективных противоопухолевых препаратов. Более того, показано, что препараты, эффективные в отношении меланомы кожи, проявляют слабую активность в отношении УМ, и основным методом лечения УМ до сих пор является хирургическое удаление поврежденного глаза [1]. При удалении первичной опухоли в 50% случаев развиваются метастазы, которые являются основной причиной гибели пациентов с УМ. На сегодняшний день единственным способом добиться роста УМ в глазах животных является инъекция клеток УМ в структуры глаза - стекловидное тело, хориоидею, переднюю камеру глаза или ретроорбитальный синус. Этот подход требует особых хирургических навыков, а зачастую специального оборудования, позволяющего осуществлять аккуратное и прицельное введение суспензии клеток в глаза мыши крайне небольшого размера. Именно поэтому разработка новых клеточных и опухолевых моделей УМ на животных актуальна для поиска препаратов, в том числе из природного сырья, эффективно подавляющих деление клеток УМ и/или индуцирующих их гибель.

Из опухолевого материала 5 пациентов с диагнозом УМ методом механической дезагрегации были получены персональные культуры клеток. Эти культуры, содержащие как веретеночные, так и звездчатые меланоциты с разным уровнем меланина были охарактеризованы по экспрессии ряда молекулярных маркеров (Mel-CAM, N- и E-кадгерин, тирозингидроксилаза и VAP1) и наличию хромосомных аномалий. Все культуры претерпевали на менее 15 раундов деления *in vitro* и были использованы для тестирования чувствительности к анти-VEGF препаратам. Методом лентивирусной трансдукции на основе всех полученных персональных культур клеток УМ были разработаны соответствующие культуры УМ, экспрессирующие флуоресцентный белок mKate2 и люциферазу Luc2 для неинвазивного изучения роста и распространения в организме опухолевых клеток. Внутривенное введение полученных персональных культур клеток УМ мышам для трех из пяти культур позволило добиться роста опухоли в области глаза, что может считаться успешным моделированием ортотопического роста опухоли. Таким образом, разработаны клеточные и, приближенные к клиническим, животные модели УМ, позволяющие тестировать новые препараты, в том числе биополимеры из природного сырья.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 23-14-00285.

1. Zhilnikova, MV, Troitskaya, OS, Novak, DD, Atamanov VV, Koval OA. // Mol Biol. 2024. V. 58. N. 2. P. 165–177.

Противовирусное действие фукоиданов бурых водорослей

М.Н. Носик¹, Н.В. Крылова², Р.В. Усольцева⁴, В.В. Суриц⁴, В.Е. Киреев³, М.Ю. Щелканов², О.А. Свитич¹, С.П. Ермакова⁴

¹ Институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАН, 105064 Москва

² Институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова Роспотребнадзора, Владивосток

³ Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии, 111123 Москва

⁴ Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

Электронная почта: swetlana_e@mail.ru

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) является одним из самых опасных и широко распространенных инфекционных заболеваний, унесших более 40 миллионов человеческих жизней [1]. Глобальное распространение, принявшее характер мировой эпидемии, сделали проблему ВИЧ-инфекции центральной проблемой мирового здравоохранения. Согласно данным ВОЗ, на конец 2022 г. в мире насчитывалось 39 миллионов человек, живущих с ВИЧ [1]. С появлением антиретровирусной терапии (АРВ-терапия) ВИЧ-инфекция перестала быть смертельным заболеванием и перешла в категорию контролируемых хронических заболеваний [2, 3]. На сегодняшний день доступно более 40 антиретровирусных препаратов для лечения ВИЧ-инфекции, направленных на блокирование определенной стадии жизненного цикла вируса [4]. В последнее время повышенный интерес вызывают средства подавления репликации ВИЧ морского происхождения, и в частности, фукоиданы, сульфатированные полисахариды (FCSP) [5, 6, 7].

Изучена анти-ВИЧ-1 активность фукоиданов из бурых водорослей *Alaria marginata*, *Alaria ochotensis*, *Laminaria longipes*, *Saccharina cichorioides*, *Saccharina gurianovae* и *Tauya basicrassa in vitro*. Установлено, что исследуемые соединения способны подавлять репликацию ВИЧ-1 на разных стадиях жизненного цикла вируса. При этом все фукоиданы проявили значительную противовирусную активность, влияя на ранние стадии взаимодействия вируса с клеткой. Фукоидан из *Saccharina cichorioides* продемонстрировал самую высокую ингибирующую активность, блокируя прикрепление вируса к клетке хозяина и его проникновение в нее, с индексом селективности (SI) > 160.

Работа выполнена в рамках темы государственной программы фундаментальных научных исследований ТИБОХ ДВО РАН № 0266-2016-000. и в рамках выполнения государственного задания ФГБНУ «НИИЭМ им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора № 122041800135-3.

1. WHO. HIV and AIDS. Fact Sheets. (Updated 13 July 2023). Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (accessed on 15 April 2024).
2. Barré-Sinoussi, F.; Ross, A.L.; Delfraissy, J. // Nat. Rev. Microbiol. 2013, 11, 877–883.
3. Zhang, X. // Acta Pharm. Sin. B 2018, 8, 131–136.
4. VeryWellHealth. // Available online: <https://www.verywellhealth.com/list-of-approved-hiv-antiretroviral-drugs-49309> (accessed on 15 April 2024).
5. Vo, T.-S., Kim, S.-K. // Mar. Drugs 2010, 8, 2871–2892.
6. Jayawardena, T.U., Nagahawatta, D.P., Fernando, I.P.S., Kim, Y.-T., Kim, J.-S., Kim, W.-S., Lee, J.S., Jeon, Y.-J. // Mar. Drugs 2022, 20, 755.
7. Queiroz, K.C.S., Medeiros, V.P., Queiroz, L.S., Abreu, H.L.R.D., Rocha, A.O., Ferreira, C.V., Jucá, M.B., Aoyama, H., Leite, E.L. // Biomed. Pharmacother. 2008, 62, 303–307.

Терапевтические олигонуклеотиды: опыт разработки аналогов ДНК/РНК с модифицированными фосфатными группами

Стеценко Д.А.

Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

Электронная почта: d.stetsenko@nsu.ru

Почти 100% вышедших на фармацевтический рынок США, Евросоюза и Японии терапевтических олигонуклеотидов, нацеленных на широкий спектр генетических болезней, содержат химические модификации, обеспечивающие повышенные ферментативную устойчивость и биологическую активность, низкую токсичность и подходящую фармакокинетику. Большинство из них включает модификации фосфатной группы, в наибольшей степени отвечающие требованиям, предъявляемым к перспективным лекарственным препаратам.

За прошедшие 10 лет мы убедительно продемонстрировали, что реакция Штаудингера межнуклеотидного фосфиттриэфира с органическими азидами непосредственно в процессе автоматизированного твердофазного синтеза по фосфитамидной схеме позволяет получать широкий спектр новых аналогов олигонуклеотидов с модифицированными фосфатными группами [1–9]. В качестве азидов могут быть использованы как алифатические азиды, так и, предпочтительно, электронодефицитные азиды, а именно, гетероциклические, имидоил- и сульфонилазиды и т.д.

Синтезированные с помощью реакции Штаудингера разнообразные аналоги ДНК/РНК – такие как электронейтральные фосфорилгуанидины и сохраняющие отрицательный заряд сульфонилфосфорамиды – были исследованы как потенциальные антисмысловые агенты и показали широкий спектр биологической активности, включая противовирусную, антибактериальную, противоопухолевую и сплайсинг-модулирующую. Антисмысловые олигонуклеотиды, включающие фосфорилгуанидиновые группы, проходят в настоящее время клинические испытания против ряда генетических заболеваний и как средства редактирования РНК.

Таким образом, было показано, что реакция Штаудингера межнуклеотидного фосфита с различными азидами в ходе твердофазного синтеза дает возможность получения широкого спектра различных химических модификаций фосфатной группы олигонуклеотида. Данная технология может быть успешно использована для создания прототипов терапевтических олигонуклеотидов – таких как антисмысловые олигонуклеотиды, малые интерферирующие РНК и иммуномодулирующие олигонуклеотиды – против целого ряда заболеваний, в том числе моногенных генетических болезней, рака, вирусных и бактериальных инфекций.

Работа поддержана грантом РФФИ № 22-13-00212.

1. Kupryushkin M.S., Pyshnyi D.V., Stetsenko D.A. // Acta Naturae. 2014. V. 6. P. 116–118.
2. Prokhorova D., Chelobanov B., Burakova E., Fokina A., Stetsenko D. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2017. V. 43 P. 38–42.
3. Chelobanov B., Burakova E., Prokhorova D., Fokina A., Stetsenko D. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2017. V. 43 P. 664–668.
4. Burakova E.A., Derzhalova A.Sh., Chelobanov B.P., Fokina A.A., Stetsenko D.A. // Russ. J. Bioorg. Chem. 2019. V. 45. P. 662–668.
5. Miroshnichenko S., Patutina O., Burakova E., Chelobanov B., Fokina A., Vlassov V., Altman S., Zenkova M., Stetsenko D. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2019. V. 116. P. 1229–1234.
6. Patutina O.A., Gaponova (Miroshnichenko) S.K., Sen'kova A.V., Savin I.A., Gladkikh D.V., Burakova E.A., Fokina A.A., Maslov M.A., Shmendel' E.V., Wood M.J.A., Vlassov V.V., Altman S., Stetsenko D.A., Zenkova M.A. // Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2020. V. 117. P. 32370–32379.
7. Derzhalova A., Markov O., Fokina A., Shiohama Y., Zatsepin T., Fujii M., Zenkova M., Stetsenko D. // Appl. Sci. 2021. V. 11. P. 1174.
8. Hammond S.M., Sergeeva O.V., Melnikov P.A., Zatsepin T.S., Stetsenko D.A., Wood M.J.A. // Nucleic Acid Ther. 2021. V. 31. P. 190–200.
9. Kupryushkin M.S., Filatov A.V., Mironova N.L., Patutina O.A., Chernikov I.V., Chernolovskaya E.L., Zenkova M.A., Pyshnyi D.V., Stetsenko D.A., Altman S., Vlassov V.V. // Mol. Ther. Nucleic Acids. 2022. V. 27. P. 211–226.

Иммунобиологические свойства поринов иерсиний

О.Ю. Портнягина¹, Е.А. Зелепуга¹, Н.Ю. Ким¹, В.А. Хоменко¹, Д.К. Чистюлин¹,
Т.В. Рыбинская¹, А.С. Кузьмич¹, Д.Н. Ивашкевич², И.В. Дюйзен², О.Д. Новикова¹

¹Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

²Национальный научный центр морской биологии ДВО РАН им. А.В. Жирмунского Электронная почта: odd64@mail.ru

В Лаборатории молекулярных основ антибактериального иммунитета ТИБОХ ДВО РАН проводится планомерное изучение структуры и функциональной активности неспецифических поринов наружной мембраны (НМ) грамотрицательных бактерий рода *Yersinia*, патогенных для человека (*Yersinia pseudotuberculosis*) и животных (*Y. ruckeri*).

В настоящее время существует достаточное количество экспериментальных доказательств того, что порины НМ бактерий играют важную роль в развитии взаимоотношений патогена с организмом-хозяином, действуя и как факторы патогенности, и как активаторы иммунной системы. В опытах *in vivo* нами показано, что однократная иммунизация мышей OmpF порином *Y. pseudotuberculosis* (YpOmpF) оказывает влияние на продукцию цитокинов и хемокинов, стимулируя (IL-6, MIP-1 α , MIP-1 β) или подавляя (IL-12, IL-1 β и IL-17A) их синтез в клетках. Известно, что после перенесенной инфекции бактериальные порины, наряду с липополисахаридом (ЛПС), могут служить триггерами развития воспалительно-дегенеративных и аутоиммунных процессов. Так, после однократной иммунизации мышей YpOmpF и YpOmpC поринами в нейронах глубоких слоев коры головного мозга прогрессируют дистрофические изменения и обнаруживается повышенный уровень экспрессии каспазы 3, что свидетельствует о готовности клеток к апоптозу. Обнаружено также, что иммунизация мышей YpOmpF и антителами к нему приводит к повышению уровня гормона тироксина в крови животных. Избыток тироксина является основным симптомом Болезни Грейвса, наиболее часто встречающегося аутоиммунного заболевания щитовидной железы (ЩЖ). В случае инфекционного происхождения болезни Грейвса процесс избыточной активации ЩЖ может осуществляться в результате взаимодействия тиреотропного гормона человека (рТТГ) с антителами к YpOmpF. Наблюдаемая перекрестная реактивность YpOmpF и рТТГ реализуется за счет подобия конформации их молекул, что было подтверждено с помощью методов молекулярного моделирования.

Y. ruckeri, грамотрицательная бактерия, вызывающая иерсиниоз у рыб, была обнаружена также в организмах промысловых морских ракообразных и двустворчатых моллюсков. В результате проведенных нами исследований порин OmpF НМ *Y. ruckeri* (YrOmpF) идентифицирован как патогенный фактор, влияющий на активацию фагоцитирующих клеток организма-хозяина и жизненный цикл эукариотических клеток. В присутствии клеток *Y. ruckeri* в первичной культуре гемоцитов приморского гребешка *Mizuhopecten yessoensis* усиливается синтез пероксидазы и катионных белков, характеризующих активность кислородзависимых и кислороднезависимых защитных систем моллюска. Антитела против YrOmpF ослабляют действие бактерий на гемоциты и вызывают снижение количества синтезируемых ими антимикробных факторов. Аналогичным образом антитела к YrOmpF снижают высвобождение пероксидазы перитонеальными макрофагами мыши, обработанными YrOmpF и повышают их жизнеспособность. Показано, что YrOmpF в два раза более цитотоксичен по отношению к опухолевым клеткам линии ТНР-1 (острый лейкоз человека) по сравнению с нормальными клетками СНН-1 (клетки сердечной мышцы кеты *Oncorhynchus keta*). Цитотоксичность YrOmpF по отношению к ТНР-1 имеет дозозависимый эффект, причем стимулирующая активность белка усиливается при снижении его концентрации. В присутствии порина в клетках ТНР-1 происходит торможение S-фазы клеточного цикла и развитие апоптоза.

Исследование морских микроорганизмов в Тихоокеанском институте биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН

М.В. Пивкин

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
Электронная почта: oid27@mail.ru

Практически до конца XX века развитие микробиологии проходило в целом независимо от общей эволюционной биологии. Это было обусловлено сложностью интеграции морфологических и биохимических сведений о бактериях, археях и грибах в общебиологические филогенетические схемы органического мира. Однако с развитием молекулярной генетики и молекулярной биологии микробиология и другие биологические дисциплины нашли многочисленные точки соприкосновения, и начался новый этап в осмыслении фундаментальных свойств биоорганического мира, который невозможен без сведений из мира микробов. Основателями той революции были О. Эйвери, К. Маклеод и М. Маккарти, К. Воуз. Эти изменения наложились на глубокие идеи многих учёных, например, С.Н. Виноградского и В.И. Вернадского. Такое состояние микробиологии сейчас часто называют «новой» микробиологией, её главная задача – это всестороннее изучение биосферы и её творцов – микроорганизмов.

Биоразнообразие (таксономическое, экологическое, генетическое, филогенетическое и др.) морских микроорганизмов и вытекающие из его изучения экологический и биотехнологический потенциалы исследованы недостаточно. Связана такая ситуация со многими причинами. Одной из них является то, что, к сожалению, в Сибирском и ДВ регионах нет ни одного института микробиологии (что, конечно, препятствует развитию этой науки в нашей стране). Между тем, морские микроорганизмы отличаются от микробов других местообитаний способностью синтезировать самые необычные вещества. Микроорганизмы относятся к легко возобновляемому биологическому сырью, при этом рациональное природопользование состоит не только в том, что оно само по себе рационально, но и в том, что в случае микроорганизмов не надо нарушать функционирование экосистем, так как их легко культивировать в лабораторных и промышленных условиях.

В 1985 году в Тихоокеанском институте биоорганической химии Дальневосточного отделения Российской академии наук по инициативе его директора-организатора академика Г.Б. Елякова, имя которого сейчас носит институт, была создана группа, а в 1986 году лаборатория микробиологии, которую возглавил чл.-корр. В.В. Михайлов. С этого же времени существует Коллекция морских микроорганизмов (КММ) института. КММ ТИБОХ ДВО РАН представляет собой уникальный объект инфраструктуры науки национальной значимости. Коллекция является членом Всемирной федерации коллекций культур (WFCC) – официальный номер 644, официальный акроним – КММ (так пишется на всех языках), и получила международное признание.

Одним из направлений исследований лаборатории микробиологии является систематика и таксономия морских микроорганизмов. Опубликованные таксономические работы сотрудников лаборатории микробиологии ТИБОХ ДВО РАН в основном посвящены описанию новых таксонов таких таксономических категорий как вид и род облигатных морских бактерий типов (филумов) *Gammaproteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* и *Firmicutes*, а также анаморфных вторичных морских грибов. Морские микроорганизмы как биоресурсы таят в себе неисчерпаемые возможности. За время работы Лаборатории описаны более 200 таксонов бактерий и грибов, а так же более 300 продуцентов биологически активных веществ. Здесь можно прогнозировать быстрые и важные достижения для прогресса общества.

Таким образом, дело, начатое выдающимися учеными и организаторами науки академиком Георгием Борисовичем Еляковым и чл.-корр. Михайловым Валерием Викторовичем, успешно продолжается.

Бактериальные углеводсодержащие биополимеры: от структуры к биологическим свойствам

М.С. Кокоулин¹, А.С. Кузьмич¹, А. П. Фильштейн¹, В.С. Белова^{1,2}, Л.А. Романенко¹

¹Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

²Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

e-mail: maxchem@mail.ru

Морская среда обитания представляет собой сложную экосистему с огромным разнообразием форм жизни, в том числе значительной долей микроорганизмов. Морские бактерии используют различные адаптивные стратегии для выживания и размножения в среде обитания, которая является разрушительной для большинства других микроорганизмов, и способность микроорганизмов справляться с экстремальными экологическими стрессами в основном определяется стабильностью их клеточных мембран. Внешняя мембрана клеточной стенки грамотрицательных бактерий, как правило, состоит из липополисахаридов (ЛПС) — амфифильных макромолекул, закрепленных в фосфолипидном бислое. Структура ЛПС играет важную роль в целостности, гибкости и текучести клеточной стенки грамотрицательных бактерий, а также имеет решающее значение для нормальной физиологии и роста микроорганизмов. Кроме того, некоторые бактерии могут продуцировать внеклеточные полисахариды. Бактериальные внеклеточные полисахариды обычно встречаются в двух формах: в виде капсульных полисахаридов (КПС), если они связаны с клеточной поверхностью, и полисахаридов, высвобождающихся в окружающую среду (экзополисахариды).

За последние несколько лет нами были выделены, установлены структуры и изучены биологические свойства ЛПС и КПС отдельных представителей морских грамотрицательных бактерий отнесенных к родам *Cobetia*, *Kangiella*, *Echinicola*, *Cellulophaga*, *Idiomarina* и др. Показано, что некоторые морские грамотрицательные бактерии продуцируют уникальные аминированные и сульфатированные гликополимеры, а также полисахариды с цвиттер-ионной природой, многие из которых проявляют антипролиферативные свойства по отношению к различным линиям опухолевых клеток. Изучены механизмы избирательного антипролиферативного действия полисахаридов из микроорганизмов *K. japonica* КММ 3897 и КММ 3899^T в отношении клеток протоковой карциномы молочной железы человека линии T-47D; установлено, что полисахариды индуцируют арест клеточного цикла и митохондриально-зависимый апоптоз. КПС микроорганизма *S. marina* КММ 3878 селективно индуцирует апоптоз в клетках промиелоцитарной лейкемии человека HL-60, причем задействованы как внешний, так и внутренний сигнальные пути. Исследованы структуры липидных фрагментов молекул ЛПС из микроорганизмов *Echinicola* sp., *Cellulophaga* sp., *I. zobellii* КММ 231^T и *K. japonica* КММ 3897. Показано, что молекулы липида А морских бактерий отличаются низкой степенью ацилирования, а также содержат жирные кислоты, не характерные для ЛПС энтеробактерий. Установлено, что некоторые исследованные ЛПС являются слабыми индукторами синтеза провосполительных цитокинов иммунокомпетентными клетками человека и проявляют антагонистические свойства по отношению к ЛПС микроорганизмов *Escherichia coli* и *Salmonella typhimurium*.

Исследование углеводсодержащих биополимеров морских грамотрицательных бактерий, безусловно, является фундаментальной отправной точкой для понимания молекулярных основ, лежащих в основе процессов адаптации, но также чрезвычайно важно в перспективе разработки и реализации новых медицинских и ветеринарных препаратов направленного действия.

Работа выполнена при финансовой поддержке стипендии Президента Российской Федерации СП-4729.2022.4

Биосенсоры на основе белков-поринов и липополисахаридов, меченных квантовыми точками сульфида кадмия

Г.А. Набережных, О.Д. Новикова

Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН им. Г.Б. Елякова, Владивосток

Электронная почта: naber1953@mail.ru

Нанокристаллические полупроводниковые материалы, называемые квантовыми точками (КТ), обладают уникальными оптическими и спектроскопическими свойствами: широкое поглощение, узкое и перестраиваемое излучение, интенсивная люминесценция [1]. Ключевую роль в оптоэлектронных свойствах квантовых точек играют квантово-размерные эффекты [2]. В данной работе КТ сульфида кадмия (CdS) синтезированы *in situ* методом химической конденсации хлорида кадмия и сульфида натрия в водном растворе с использованием OmpF порина из *Yersinia pseudotuberculosis* и липополисахарида (ЛПС) из *Escherichia coli* [3]. Биополимерная матрица выполняет функцию лиганда, пассивирует поверхностные дефекты и препятствует агрегации КТ.

Для КТ-композитов, полученных на основе порина, были определены физико-химические параметры. Методом динамического рассеяния света были установлены размеры КТ и их конъюгатов с порином: 40% из них составляли частицы со средним гидродинамическим радиусом $R_H=19,5$ нм, на более крупные частицы с $R_H= 40,93$ и $32,48$ нм приходилось соответственно 26,2 и 20,15%. Морфология комплекса КТ-порин на поверхности липидного слоя на слюде была определена методом атомно-силовой микроскопии. При добавлении комплекса КТ-порин к липидному слою формировались сферические структуры, ширина которых на полувысоте составляла около 25 нм, а высота – 20 нм. Максимумы эмиссии в спектрах конъюгатов на основе порина и ЛПС находились при 450 нм, что свидетельствует о близком размере полученных наноструктур, меченных КТ. Показано, что интенсивность флуоресценции КТ, синтезированных в растворе ЛПС, в два раза выше, чем у КТ на основе порина. Интенсивность флуоресценции и длина волны максимумов эмиссии в спектрах образцов сохранялись при исчерпывающем диализе против буферных растворов, что свидетельствует об устойчивости полученных КТ-композитов. Проведена апробация оптических свойств полученных биосенсоров: при взаимодействии их с антителами (АТ), специфичными к порину и ЛПС, наблюдалось существенное увеличение интенсивности люминесценции комплексов. Связывание комплекса КТ-ЛПС с АТ в присутствии полимиксина, наоборот, приводило к снижению интенсивности люминесценции. Подобного изменения люминесценции в случае конъюгата КТ-альбумин не наблюдалось, что наглядно демонстрирует специфичность взаимодействия КТ-ЛПС с антителами. Полученные результаты представляют интерес с точки зрения химической сенсорики и открывают перспективу использования наноструктур на основе компонентов наружной мембраны грамотрицательных бактерий, меченных КТ, в качестве биосенсоров.

1. Бричкин С.Б., Разумов В.Ф. // Успехи, химии. 2016. Т. 85, №12. С. 1297-1312.

2. Resch-Genger U., Grabolle M., Cavaliere-Jaricot S., Nitschke R., Nann T. // Nature methods. 2008. V.5, No 9. P. 763-775.

3. Sergeev A.A., Naberezhnykh G.A., Khomenko V.A., Amosov A.V., Nepomnyaschiy A.V., Solov'eva T.F., Chistyulin D.K., Tutov M.V., Kulchin Yu.N., Novikova O.D. // Colloids Surfaces B: Biointerfaces. 2022. V 217 . P. 112607-112617.

Синтез и биологическая активность ациклических и циклических 1,4-нафтохиноидных производных этаноламина и цистеамина

Ю.Е. Сабуцкий¹, Е.С. Менчинская¹, Е.А. Чингизова¹, Е.А. Пислягин¹, В.И. Янин², С.Г. Полоник¹

¹Тихоокеанский институт биоорганической химии ДВО РАН им. Г.Б. Елякова, Владивосток

²Дальневосточный Федеральный университет, Владивосток

Электронная почта: alixar2006@yandex.ru

Нафтохиноидные производные этаноламина и цистеамина являются слабоизученной группой соединений, однако, имеющиеся данные по биологической активности простейших представителей [1, 2] свидетельствуют о перспективности поиска среди них веществ с потенциальной противоопухолевой и антимикробной активностью. Нами был синтезирован ряд этаноламинных производных замещенных 1,4-нафтохинонов **4–9** и разработана методика циклизации в соответствующие оксазины **10–13** (Схема 1).

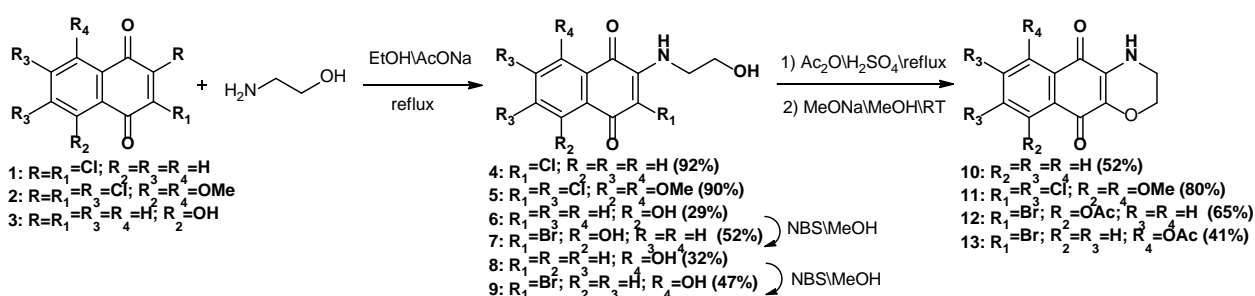


Схема 1 – синтез 1,4-нафтохиноидных производных этаноламина.

Также была получена серия *N*-ацетилцистеаминных производных **14–17**, которые циклизовались в соответствующие тиазины **22–24** при обработке метилатом натрия в метаноле (Схема 2). Было найдено, что изомерные соединения **20** и **21** в ходе циклизации превращаются в один и тот же продукт **24**.

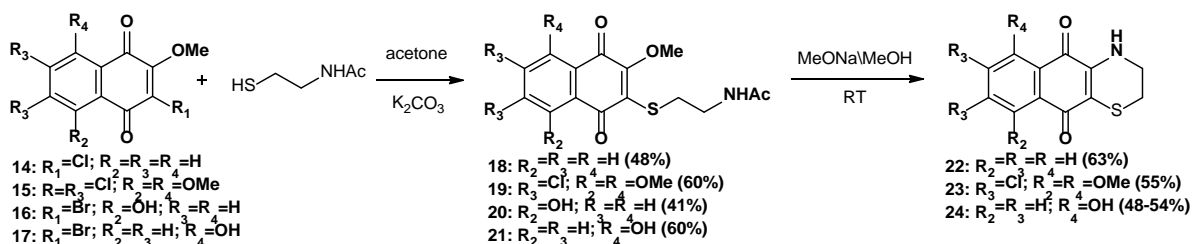


Схема 2 – синтез 1,4-нафтохиноидных производных *N*-ацетилцистеамина.

Исследование цитотоксической активности полученных соединений на линиях опухолевых и неопухолевых клеток показало, что циклизация приводит к уменьшению активности в ряду этаноламинных и цистеаминных производных. Наибольшую цитотоксическую активность проявили ациклические соединения **7**, **9**, **20** и **21**, полученные на основе 5-гидрокси-1,4-нафтохинона (EC₅₀ 7,2-22,4 мкМ).

Антимикробная активность соединений была исследована на дрожжеподобных грибах *S. albicans*, грамположительных *S. aureus* и грамотрицательных бактериях *E. coli*. Наибольшую антибактериальную активность проявили соединения **9** и **18** в отношении *S. aureus* в концентрации 8,14 и 9,96 мкМ (МИК₅₀), а соединение **7** ингибировало рост дрожжеподобных грибов *S. albicans* в концентрации 8,04 мкМ.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-74-10081.

1. Ryu Ch.-K., Kim D.-H. // Arch. Pharm. Res. 1992. V. 15, I. 3, P. 263–268.

2. Delarmelina M., Daltoe R.D., Cerri M.F. et al. // J. Braz. Chem. Soc. 2015. V. 26, I. 9, P. 1804–1816.

Высокомолекулярные нафтенновые кислоты – основа «биополимеров» из нефти?

М.Г. Патрушев, С.В. Суховерхов, П.А. Задорожный, Н.В. Полякова, А.Е. Сидорин

Институт химии ДВО РАН, Владивосток

Электронная почта: patrushev@ich.dvo.ru

Добыча и первичная подготовка нефти часто осложнена образованием различных эмульсий и отложений. В 2015 - 2020 гг. на нефтедобывающих платформах проекта «Сахалин-2» в технологическом оборудовании было обнаружено образование стойких водонефтяных эмульсий и большого количества «полимеробразных» отложений. В 2020 г. учеными ИХ ДВО РАН было установлено, что одной из основных причин образования таких эмульсий и отложений на платформах проекта «Сахалин-2» являются соли высокомолекулярных нафтенновых кислот [1].

Высокомолекулярные нафтенновые кислоты (ARN-кислоты) – это уникальные представители класса алициклических карбоновых кислот (нафтенновых кислот), имеющие углеродную цепь длиной от 60 до 83 атомов и четыре карбоксильных группы. Большинство ARN-кислот имеет эмпирическую формулу $C_{80}H_{144}O_8$. Они были открыты методом масс-спектрометрии высокого разрешения только в начале 2000-х годов. Несмотря на невысокую концентрацию в сырой нефти (до 20 ppm), ARN-кислоты обнаруживаются в отложениях нефтепромыслового оборудования по всему миру [2]. Считается, что предшественниками ARN-кислот могут быть производные бифитана или родственных C_{80} липидов, являющихся продуктами жизнедеятельности некоторых видов гипертермофильных метаногенов или архей, обнаруженных в нефтеносных пластах [3].

Квантово-химическое моделирование структур ARN-кислот (брутто-формула $C_{80}H_{144}O_8$) с ионами кальция показало, что образуется не просто соль, а кросс-сшитые структуры, где линейная структура оказывается энергетически выгоднее, чем сетчатая [4]. Поэтому кальциевые соли ARN-кислот являются координационными (ионными) полимерами, самопроизвольно образующимися на границе раздела фаз нефть - подтоварная вода в нефтепромысловом оборудовании.

Таким образом, микроорганизмы домена *Archaea* являются источником ARN-кислот, из которых в нефтепромысловом оборудовании при взаимодействии с двух- и трехзарядными ионами металлов и образуются координационные «биополимеры», являющиеся одной из основных причин образования стойких водонефтяных эмульсий и полимеробразных отложений во всем мире.

Работа выполнена в рамках гос. задания № FWFN-2022-0002 с использованием оборудования ЦКП ДВЦСИ ИХ ДВО РАН

Квантово-химические вычисления проведены с использованием оборудования ЦКП «Дальневосточный вычислительный ресурс» ИАПУ ДВО РАН (<https://cc.dvo.ru>).

1. Кунаев Р.У. и др. // Нефтяное хозяйство. 2023. № 3. С. 89-94.
2. Lutnaes B. F. et al. // Organic & biomolecular chemistry. 2006. V. 4. N. 4. P. 616-620.
3. Barros E. V. et al. // Fuel. 2022. V. 319. P. 123775.
4. Патрушев М.Г., Сидорин А.Е. // Сборник научных трудов, Владивосток, 13–17 мая 2024 года. – Владивосток: Владивостокский государственный университет, 2024. С. 58-61.

HCRG21 – пептид морской анемоны *Heteractis crispa* как эффективный агент для лечения псориаза и аллергического дерматита

А.А.Климович^{1,2}, Ю.В.Дерявко, А.Н. Кветкина¹, Н.А. Прийменко^{1,2}, Д.В.Попкова¹,
И.Н. Гладких¹, О.В. Синцова¹, Е.В.Лейченко^{1,2}

¹Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, г. Владивосток

²Дальневосточный федеральный университет, Владивосток.

Электронная почта: annaklim_1991@mail.ru

Дерматиты и псориаз считаются неизлечимыми заболеваниями кожи, при этом имеющиеся средства лечения данных патологий лишь устраняют симптоматику и оказывают ряд побочных эффектов. Известно, что в патогенезе кожных заболеваний участвует рецептор ионный канал TRPV, при дисфункции которого усиливается воспаление и зуд [1]. Модуляторы активности таких ионных каналов, могут быть использованы для создания инновационных средств лечения воспалительных заболеваний кожи. В яде морской анемоны *Heteractis crispa* был обнаружен пептид HCRG21, являющийся полным блокатором TRPV1 [2]. С использованием бактериального штамма *Escherichia coli* получен рекомбинантный аналог пептида HCRG21, который обладает анальгетической и противовоспалительной активностью [3].

Оценка терапевтического потенциала HCRG21 была исследована на мышинных моделях имиквимод-индуцированного псориаза и дерматитов, вызванных кальципотриолом и 2,4-динитрофторбензолом. Во всех трёх моделях применение геля, содержащего от 0,005% до 0,1% HCRG21, облегчало тяжесть клинических проявлений псориазического и аллергического поражения кожи, таких как гиперкератоз, шелушение, гиперемия, утолщение воспалённого участка кожи и увеличивало скорость восстановления тканей. Терапевтический эффект HCRG21 достигался за счёт нормализации гематологических и иммунологических показателей крови. Согласно клиническому анализу крови во всех трёх моделях гели с HCRG21 снижали общий уровень лейкоцитов и приводили в норму лейкоцитарную формулу, уменьшая содержание базофилов и эозинофилов. Иммунологический анализ крови показал, что HCRG21 снижает сывороточный уровень цитокинов: интерлейкинов IL-1 β и IL-23 и макрофагального хемокина, участвующих в патогенезе псориаза и дерматита. При гистологическом исследовании тканей было обнаружено, что гели с HCRG21 уменьшают гиперкератоз и васкуляризацию, а также препятствуют гиперплазии эпидермиса и дермы. Следовательно, блокатор TRPV1 канала HCRG21 можно рассматривать в качестве потенциального агента, для создания новых средств лечения дерматита и псориаза.

Работа выполняется при финансовой поддержке Минобрнауки России (Соглашение No 075-15-2022-1143 от 07 июля 2022г).

1. Bagoood M.D., Isseroff R. // J Mol Sci. 2021. 22. P. 6135

2. Monastyrnaya M., Peigneur S., Zelepuga E., Sintsova, O., Gladkikh I., Leychenko E., Isaeva M., Tytgat J., Kozlovskaya E. // Mar. Drugs. 2016. V. 14. N. 12. P. 2-20

3. Sintsova O., Gladkikh I., Klimovich A., Palikova Yu., Palikov V., Styshova O., Monastyrnaya M., Dyachenko I., Kozlov S., Leychenko E. // Biomedicines. 2021, V. 9, № 7. 716.

Не только растительные! Характеристика ферментов СУР74 ланцетников и продуктов их каталитического действия

Е.О. Смирнова, А.С. Окатова, Н.В. Ланцова, А.М. Егорова, Я.Ю. Топоркова, А.Н. Гречкин
Институт биохимии и биофизики, ФИЦ КазНЦ РАН, Казань
Электронная почта: ye.o.smirnova@gmail.com

Окислительный метаболизм полиеновых жирных кислот, который в аэробных организмах может, например, идти по липоксигеназному пути, приводит к образованию таких соединений как оксипирины. На первом этапе данного пути жирные кислоты (С18 и С20) при участии липоксигеназ преобразуются в гидроперекиси, которые затем подвергаются многочисленным вторичным превращениям, например, могут утилизироваться цитохромами Р450 семейства СУР74, к которым относятся алленоксидсинтазы (АОС), гидропероксидлиазы (ГПЛ), дивинилэфирсинтазы (ДЭС).

Цитохромы Р450 семейства СУР74 ранее считались исключительно растительным эволюционным приобретением. Однако в 2008 году в геномах различных морских беспозвоночных было обнаружено большое количество генов, кодирующих СУР74 подобные ферменты. Тогда же было введено и понятие клана СУР74. К нему отнесли еще одну группу ферментов – эпоксиалкогольсинтазы (ЭАС). Первой охарактеризованной ЭАС был фермент ланцетника *Branchiostoma floridae*. В дальнейшем, ЭАС были обнаружены у актинии *Nematostella vectensis*, бурой водоросли *Ectocarpus siliculosus* и представителя царства растений – плаунка *Selaginella moellendorffii*. Важно отметить, что дополнительная ЭАС активность была обнаружена у ГПЛ подсемейства СУР74С и некоторых ферментов из подсемейства СУР74В.

Ланцетники на данный момент являются единственными хордовыми, у которых описаны гены ферментов клана СУР74. Геномы ланцетников *B. floridae* и *B. belcheri* содержат 20 и 10 генов соответственно. Часть генов была клонирована, а соответствующие ферменты охарактеризованы. Так, у *B. floridae* было обнаружено как минимум две ЭАС, а у ланцетника *B. belcheri* был обнаружен фермент, который проявлял активность АОС и ЭАС. Следует отметить, что продукты ЭАС реакции представителей разных таксонов различаются по стереохимии. ЭАС животных продуцируют эпокиспирты с цис-дизамещенным эпоксидом, а эпокиспирты, синтезированные при участии растительных ЭАС, содержат транс-дизамещенное эпоксидное кольцо. По-видимому, образование эпокиспиртов с цис-конфигурацией эпоксидного кольца является особенностью ЭАС животных.

Геном ланцетника европейского (*B. lanceolatum*) также содержит гены ферментов СУР74. Нами были получены транскриптомные данные этого организма в условиях осмотического стресса, и проанализирован профиль оксипиринов. На основании этих данных, а также данных анализа каталитически важных доменов был выбран ген для клонирования (B110054), и получен соответствующий рекомбинантный фермент (СУР440А19). При участии данного фермента из С18 гидроперекисей жирных кислот образовывались дивиниловые эфиры (8-цис-колнелевая и этеролева кислоты – ДЭС продукты), эпокиспирты (ЭАС продукты), лейкотриен-подобные соединения (подобные соединения образуются из арахидоновой кислоты при участии липоксигеназ) и макролактон. Последние соединения не являются типичными продуктами реакций, катализируемых ферментами СУР74. Результаты данного исследования вносят существенный вклад в понимание метаболизма С18 жирных кислот у животных.

Рекомбинантные ферменты были получены при финансовой поддержке государственного задания ФИЦ КазНЦ РАН. Исследование каталитической активности фермента СУР440А19 было проведено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 23-14-00350.

Антибактериальная активность лектина С-типа из гемолимфы двустворчатого моллюска
Glycymeris yessoensis

Т.О. Мизгина, И.В. Чикаловец, О. И. Недашковская, О.В. Черников

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

Электронная почта: tanya.tasha@mail.ru

Лектины – это белки или гликопротеины, специфически и обратимо связывающие моно- и олигосахариды, не вызывая их химического превращения. Благодаря высокой избирательности связывания с углеводными фрагментами клеточной мембраны, лектины принимают участие в самых тонких процессах на клеточном, субклеточном и органном уровнях в живых организмах. Лектины играют важную роль в реакциях врожденного иммунитета как патоген-распознающие рецепторы (ППР) за счет способности к высокоспецифичному распознаванию различных углеводных структур, находящихся на клеточной поверхности микроорганизмов. Такие группы молекул, характерные для патогенов, но отсутствующие в организме хозяина, называют патоген-ассоциированные молекулярные паттерны. Благодаря разнообразной углеводной специфичности лектинов, присутствующих в организме одного животного, становится возможным выявление широкого спектра патогенов.

Mollusca – одна из крупнейших и биоразнообразных групп в животном мире. В отсутствие адаптивного иммунитета они полагаются исключительно на сложную врожденную иммунную систему, важная роль в которой отведена лектинам С-типа. Они представляют собой суперсемейство белков, члены которого Ca^{2+} -зависимым образом связываются с углеводсодержащими структурами и имеют высококонсервативные углевод-распознающие домены.

Ранее из гемолимфы двустворчатого моллюска *Glycymeris yessoensis* был выделен лектин С-типа – GYL. Для определения его роли в организме моллюска была изучена его антибактериальная активность против условно патогенных микроорганизмов: грамположительных бактерий (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*), грамотрицательных бактерий (*Escherichia coli*, *Vibrio proteolyticus*). Методом твердофазного лектин-ферментного анализа установлено, что GYL специфично связывается с *S. aureus*, *B. subtilis* и *E. coli*. Взаимодействие лектинов с микроорганизмами в растворе было исследовано методом микроскопии. Крупные уплотненные конгломераты, образовавшиеся после инкубации микроорганизмов с лектином, служили подтверждением агглютинирующих свойств GYL в отношении *S. aureus*, *B. subtilis* и *E. coli*. Лектины, связываясь с микроорганизмами, могут препятствовать их росту и адгезии к поверхности, чем затрудняют образование биопленок. Изучение действия лектина на способность ингибирования образования биопленок бактериями показало, что GYL уменьшал биомассу грамположительных бактерий *S. aureus* на 31,2% и *B. subtilis* на 9,9%, грамотрицательной *V. proteolyticus* на 20,7%. Бактериостатические свойства лектина в отношении микроорганизмов, изученные методом турбидиметрии, показали ингибирование роста бактериальной биомассы по сравнению с контролем в отношении *B. subtilis* на 16%, *E. coli* на 12% и *V. proteolyticus* на 4%.

Все эксперименты также были проведены в присутствии специфического ингибитора лектина – фукозы, которая, блокировала углевод-связывающий сайт GYL и отменяла действие лектина на бактерии. Можно сделать вывод, что взаимодействие лектина с бактериями идет через углеводное распознавание, чем и обусловлена его антибактериальная активность. Это указывает на то, что GYL является ППР.

Исследование влияния кристаллической структуры хитина на механизм процесса гетерогенного деацетилирования

Т.Е. Кусков, Е.М. Подгорбунских, В.А. Бухтояров, А.Л. Бычков
Институт химии твердого тела и механохимии СО РАН, Новосибирск
Электронная почта: t.kuskov@g.nsu.ru

Хитин - линейный полисахарид, мономерным звеном которого является N-ацетилглюкозамин. Самыми распространенными типами кристаллической структуры (кристаллическими модификациями) являются α - и β -хитин, которые отличаются относительным пространственным расположением полимерных цепей и, как следствие, структурой водородных связей [1, 2].

Хитозан – природный биополимер, получаемый из хитина в процессе реакции деацетилирования. Существует несколько способов деацетилирования хитина, однако самым применяемым является гетерогенное деацетилирование, благодаря своей простоте и низкой стоимости. Главным параметром, которым характеризуется деацетилирование хитина, является степень деацетилирования (DDA) - доля свободных аминогрупп. Хитозаном принято считать полимер, который обладает степенью деацетилирования более 50% [3].

Целью данной работы является выяснение механизма гетерогенного деацетилирования хитина, а также изучение влияния кристаллической структуры хитина на характер реакции.

Образцы α - и β -хитина были получены из природного сырья в виде подмора пчел и хребтов кальмара соответственно. С помощью реакции деацетилирования 50 % NaOH при 98°C в диапазоне от 5 до 720 минут протекания процесса, из α - и β -хитина были получены образцы хитозана. Степень деацетилирования образцов хитозана была определена с помощью методов рентгенофазового анализа, потенциометрического титрования и ИК-спектроскопии. Проведен анализ кинетической зависимости с помощью аппроксимации различными моделями и выдвинуто предположение о механизме гетерогенного процесса деацетилирования α - и β -хитина.

Показано, что определение DDA с помощью метода рентгенофазового анализа возможно для образцов с низкими значениями степени деацетилирования (менее 60%). Степень деацетилирования возможно определить с помощью метода потенциометрического титрования для образцов с высокими значениями DDA (более 60%). ИК-спектроскопия может применяться для определения степени деацетилирования образцов в диапазоне от 20 до 80%.

Продемонстрировано, что на первой стадии гетерогенного деацетилирования α -хитина происходит быстрая реакция на поверхности частицы с образованием полианиона хитозана. На второй стадии, после накопления отрицательного заряда на поверхности, реакция затрудняется и контролируется внешней диффузией гидроксильных анионов, и, как следствие, кинетика второй стадии гетерогенного деацетилирования α -хитина является линейной. Деацетилирование β -хитина аппроксимируется кинетикой реакции псевдопервого порядка из-за необходимости перестройки кристаллической структуры и, как следствие, из-за обновляемой поверхности.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 24-73-10053

1. Wei, A., Fu, J., Guo, F. // Journal of Material Science. 2021. V. 56. P. 12048-12058.
2. Tsurkan, M. V., et al. // Carbohydrate polymers. 2021. V. 252. # 117204.
3. Novikov, V. Yu., et al. // Polymers. 2023. V. 15. # 1729.

Стендовые доклады

Фанограцилины А-С, новые бибензохромоны морской лилии *Phanogenia gracilis* (Hartlaub, 1890)

Е.А. Васильева¹, Н.П. Мищенко¹, А.В. Герасименко², Д.В. Бердышев¹, Е.С. Менчинская¹, Е.А. Пислягин¹, Е.А. Чингизова¹, С.А. Федорев¹

¹Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

²Институт химии ДВО РАН, Владивосток

Электронная почта: vasilieva_el_an@mail.ru

Морские лилии являются одной из древнейших групп иглокожих. Их яркая окраска привлекала внимание исследователей со времен научной экспедиции на парусно-паровом корвете «Челленджер» в 1870-х годах и объясняется присутствием специфических вторичных метаболитов – сильно окисленных хинонов поликетидного происхождения [1]. К настоящему времени из морских лилий выделено около 60 соединений хиноидной природы, проявляющих противоопухолевую, противовоспалительную, противовирусную и противомикробную активности. Таким образом, исследование вторичных метаболитов хиноидной природы, характерных для морских лилий, остается актуальной задачей в рамках поиска новых химических структур с фармакологическим потенциалом.

В данной работе мы сообщаем о выделении, установлении структуры и биологической активности трех новых бибензохромонов ранее не исследованной морской лилии *Phanogenia gracilis*, собранной водолазами в Южно-Китайском море в районе острова Ли Сон, Вьетнам, во время 63-го научного рейса НИС «Академик Опарин» в мае 2021 г.

Соединения **1–3** были выделены многократным хроматографическим разделением спиртово-кислого экстракта *P. gracilis* и полученных фракций на силикагеле. Структура **1** была установлена с помощью рентгеновской кристаллографии как 5,5',6,6',8,8'-гексагидрокси-2,2'-дипропил-4Н,4'Н-[7,9'-бибензо[*g*]хромен]-4,4'-дион. Это позволило достоверно отнести сигналы спектров ЯМР для соединения **1** и впоследствии для его изомера **2**, который отличался связующим положением двух бензохромоновых фрагментов (7,10' вместо 7,9'), и соединения **3**, которое отличалось от **1** длиной алифатической цепи одного из фрагментов (рис. 1). Несмотря на то, что соединения **1–3** не содержали стереоцентров, они обладали заметной оптической активностью из-за стерических препятствий, которые ограничивали внутреннее вращение двух фрагментов вокруг связей C(7)–C(9'/10'). Соединения **1–3** были названы фанограцилины А–С соответственно.

Соединения **1–3** продемонстрировали заметную антирадикальную активность, умеренную нейропротекторную активность, увеличивая жизнеспособность обработанных ротеноном клеток Neuro-2a, а также дозозависимо ингибировали рост грамположительных бактерий *Staphylococcus aureus* и дрожжеподобных грибов *Candida albicans* и предотвращали образование их биопленок [2].

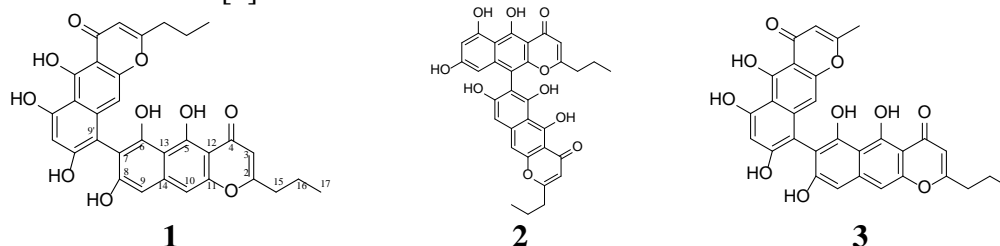


Рисунок 1 – Структуры соединений **1–3**.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 23-44-10009.

1. Feng Y., Khokhar S., Davis R. A. // Natural Product Reports. 2017. V. 34. P. 571–584.

2. Vasileva E.A., Berdyshv D.V., Mishchenko N.P., Gerasimenko A.V., Menchinskaya E.S., Pislyagin E.A., Chingizova E.A., Kaluzhskiy L.A., Dautov S.S., Fedoreyev S.A. // Biomolecules. 2024. V. 14. P. 151.

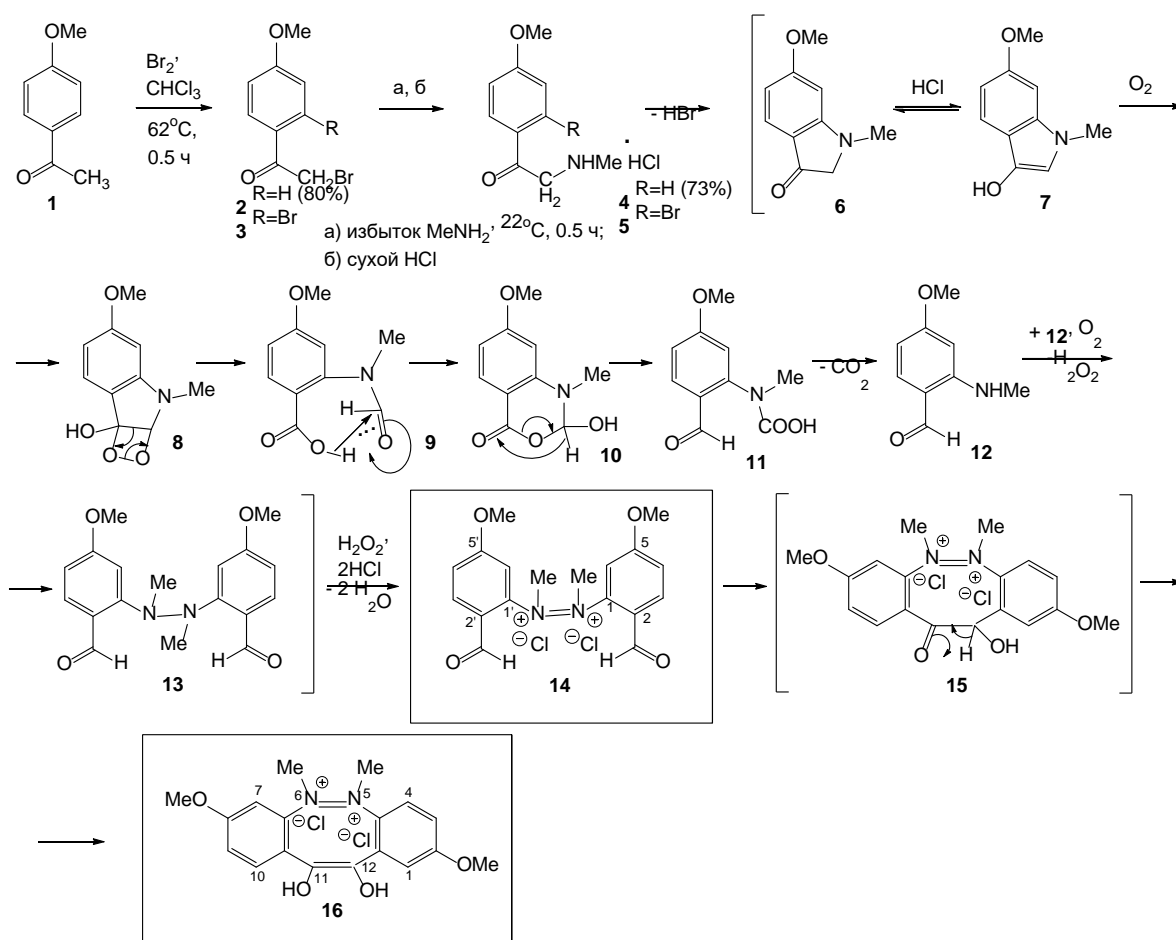
Некоторые особенности конверсии *p*-метоксифенацилбромида в метил(*p*-метоксифенацил)амин – ключевой полупродукт в синтезе поликарпина

В.Л. Новиков, Н.Н. Баланева, Д.Н. Пелагеев

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

Электронная почта: balaneva@piboc.dvo.ru

Поликарпин, метаболит асидии *Polycarpa aurata*, проявляет сильное цитотоксическое действие *in vitro* в отношении клеток злокачественных опухолей различных органов человека. В ходе синтеза поликарпина [1] обнаружено, что конверсия **1** в **4** сопровождается образованием смеси полярных продуктов, структура которых не была установлена. В этом сообщении приведены структуры **14** и **16** 2-х компонентов этой смеси и предполагаемые пути их образования. В ходе бромирования **1** наряду с **2** образуется некоторое количество **3**. Далее **2** в реакции с MeNH₂ дает ожидаемый вторичный амин **4**, а **3** превращается в третичный амин **6**.



Девятистадийная конверсия **5** → **6** → **7** → **8** → **9** → **10** → **11** → **12** → **13** → **14** приводит к образованию дифенилдиазониевой соли **14** с выходом 18%, а двустадийная конверсия **14** → **15** → **16** – соли дибензодиазациклооктатетраена **16** (3%).

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ, проект № 23-23-00357.

Исследование новых астеросапонинов из дальневосточной морской звезды *Distolasterias nipon*

В.С. Архангельская, Т.В. Маляренко, Н.В. Иванчина

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

Электронная почта: malyarenko-tv@mail.ru

Морские звезды (тип Echinodermata, класс Asteroidea), являясь типичными представителями макробентоса, широко распространены почти во всех морях и океанах от литоральной зоны до больших глубин. Длительное время эти животные привлекают к себе внимание исследователей в связи с наличием в них разнообразных вторичных метаболитов, которые проявляют широкий спектр биологической активности. Главными низкомолекулярными метаболитами морских звезд являются различные группы стероидных соединений: стерины, стериновые диолы, стероидные гормоны, полигидроксистероиды и стероидные гликозиды. Полярные стероиды присутствуют в морских звездах в виде сложных смесей близких по строению веществ. В состав этих смесей может входить от нескольких до трех-четырех десятков индивидуальных соединений. Поэтому разделение этих смесей представляет собой сложную экспериментальную задачу и требует применения комплекса адсорбционной колоночной хроматографии низкого давления и высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Астеросапонины – один из самых сложно устроенных классов морских полярных стероидных соединений, открытый японскими химиками Ю. Хашимото и Т. Ясумото в 1960 году [1]. Подобно некоторым сапонином наземного происхождения, эти соединения имеют гликозидную природу и представляют собой класс стероидных олигогликозидов, способных в водных растворах давать стойкую пену. Большинство астеросапонинов имеют общие структурные сходства – сульфатную группу при С-3, пента- или гексаозидную углеводную цепь при С-6, 9(11)-двойную связь и окисленную боковую цепь. Астеросапонины проявляют характерную для сапонинов гемолитическую активность, а также демонстрируют другие виды биологической активности.

Ранее из дальневосточной морской звезды *Distolasterias nipon* было выделено и описано четыре новых астеросапонинов: один гексаозид – нипогликозид А и три пентаозиды – нипогликозиды В–Д [2]. Нипогликозиды В–Д имеют идентичную пентасахаридную углеводную цепь, содержащую два остатка β-D-глюкопиранозы, и отличаются друг от друга только строением боковой цепи. В настоящем исследовании мы приводим данные о структуре двух новых астеросапонинов – нипогликозидов Е и F, выделенных из морской звезды *Distolasterias nipon*. Структуры полученных олигогликозидов были установлены на основании данных одно- и двумерных спектров ЯМР, а также ИЭР масс-спектров, включая МС спектры высокого разрешения и МС/МС. Принадлежность к D-ряду моносахаридных остатков в углеводных цепях новых астеросапонинов была определена на основании данных ГЖХ-анализа синтезированных ацетатов октилгликозидов. Оба выделенных стероидных гликозида являются гексаозидами, но отличаются друг от друга строением как боковой цепи стероидного агликона, так и строением олигогликозидной цепи. Стоит отметить, что углеводные цепи нипогликозидов Е и F впервые обнаружены в астеросапонинов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФ № 23-23-00025.

1. Y. Hashimoto, T. Yasumoto // Bulletin of the Japanese Society for the Science of Fish. – 1960. –Vol. 26. – P. 1132–1138.
2. M. Iorizzi, L. Minale, R. Riccio, T. Yasumoto // Journal of Natural Products – 1993. – Vol. 56. – №10 – P. 1786-1798.

Взаимодействие спиназарина и его *O*-диметилового эфира с водным аммиаком

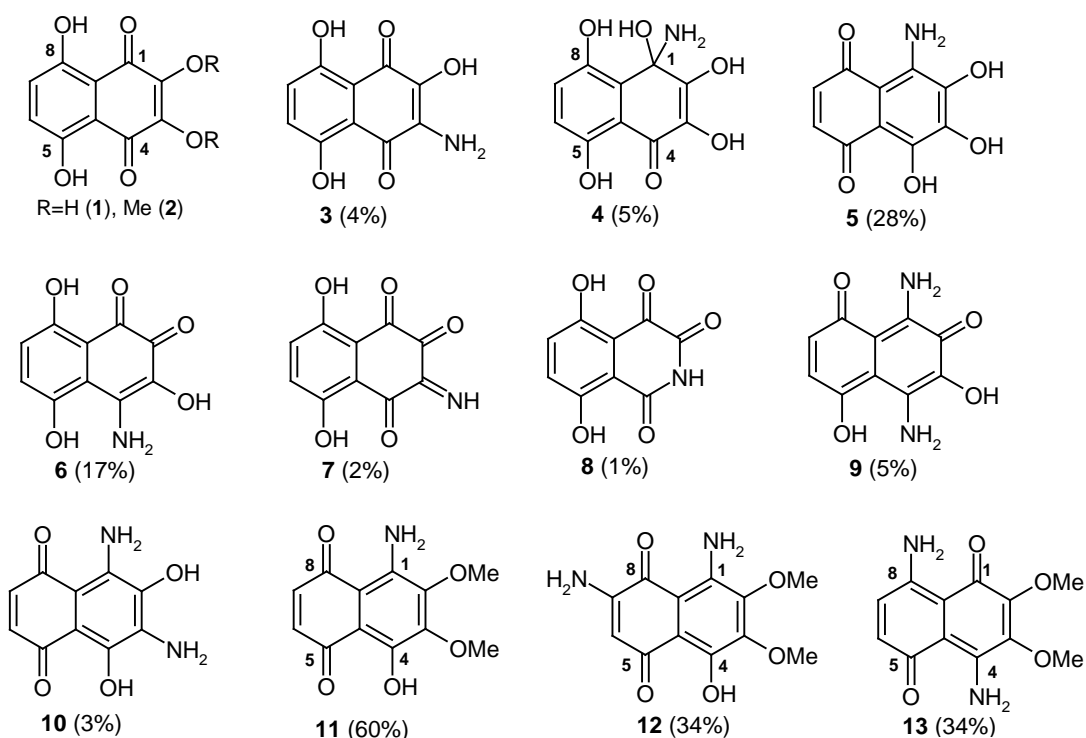
О.П. Шестаков, В.Л. Новиков

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

Электронная почта: shestak@piboc.dvo.ru

2- и 3-аминопроизводные эхинохрома А, названные эхинаминами А и В, были выделены ранее из морских ежей [1]. Их антирадикальная и антиоксидантная активность оказалась выше, чем у родоначального эхинохрома.

Было показано [1], что обработка раствора эхинохрома А в EtOH водным NH₃ дает смесь (~1:1) эхинаминов А и В с высоким выходом. Чтобы понять механизм образования эхинаминов в этой реакции, мы провели систематическое изучение реакций ряда пигментов морских ежей с водным NH₃. Результаты реакций нафтопурпурина, момпаина и их *O*-метилового эфиров с NH₃ опубликованы в [2]. Настоящее сообщение посвящено изучению подобных реакций спиназарина **1** и его диэфира **2**.



В отличие от эхинохрома А и нафтопурпурина реакция спиназарина **1** с NH₃ (22 °С, 2 ч) дала сложную смесь продуктов **3**–**10** (структуры всех соединений соответствуют доминирующей таутомерной форме). Выход продукта **3**, структурно подобного эхинаминам, оказался очень низким (4%). Доминирующим продуктом в смеси явился **5**, образующийся в результате атаки NH₃ на С=О группу в положении 1. Продукт **4** был выделен в свободном виде. Потеря этим соединением молекулы H₂O ведет к образованию амина **5**. Присоединение к **6** второй молекулы NH₃ дает диамин **9**, а *inco*-атака NH₃ по положению 3 амина **5** – диамин **10**. Реакция диэфира **2** с NH₃ (22 °С) в течение 3 ч дала в основном амин **11** (60%), а в течение 24 ч – смесь диаминов **12** и **13**.

1. Mishchenko N. P., Fedoreyev S. A., Pokhilo N. D., Anufriev V. Ph., Denisenko V. A., Glazunov V. P. // J. Nat. Prod. 2005. V. 68. No 9. P. 1390-1393.

2. Шестаков О. П., Новиков В. Л., Глазунов В. П. // Изв. АН. Сер. хим. 2021. № 4. С. 792-804.

Особенности химического поведения ортоэфиров в реакциях с β -гидроксизамещенными нафтазаринами

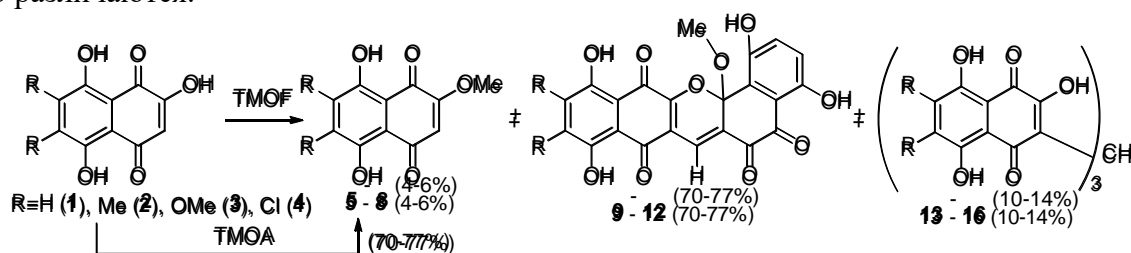
Н.Н. Баланева, О.П. Шестак, В.П. Глазунов, В.Л. Новиков

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова, ДВО РАН, Владивосток

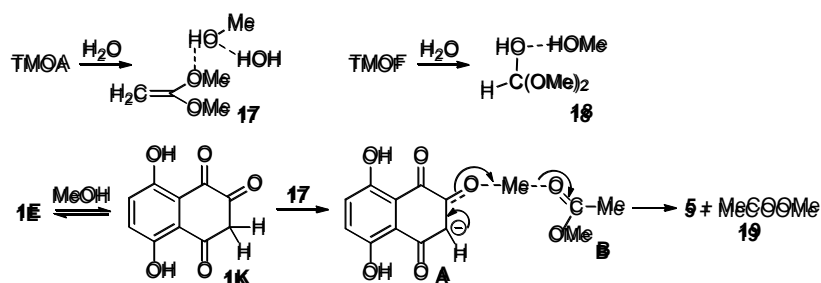
Электронная почта: balaneva@piboc.dvo.ru

Алифатические ортоэфиры успешно применяются для защиты β -ОН-групп нафтохиноидных пигментов морских ежей и родственных соединений в виде ОМе-эфиров [1]. *O*-Метилвые эфиры полигидрокси нафтохинонов часто встречаются в природе и проявляют разнообразную биологическую активность. Обширное исследование химических свойств ортоэфиров в реакциях с β -гидроксизамещенными нафтазаринами показало, что в зависимости от строения ортоэфиры по-разному реагируют с субстратами типа **1** – **4**. Так, кипячение (2 – 3 ч) растворов **1** – **4** в избытке триметилортоформиата (ТМОФ) дало эфиры **5** – **8** с выходами 4 – 6%, а в избытке триметилортоацетата (ТМОА) – с выходами 87 – 93%. В случае ТМОФ основными продуктами были пентациклические соединения типа **9** – **12** (выходы 70 – 77%) вместе с небольшим количеством трис(1,4-нафтохинон-3-ил)метанов типа **13** – **16** (выходы 10 – 14%). В случае ТМОА образования этих продуктов не наблюдалось.

Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что механизмы реакций ТМОФ и ТМОА как *O*-метилирующих агентов применительно к субстратам типа **1** – **4** сильно различаются.



В присутствии следов H_2O , содержащейся в ортоэфире, ТМОА распадается с образованием ацетала **17**, являющегося сильным нуклеофилом, и молекулы $MeOH$, тогда как ТМОФ дает частично деметилированный ортоэфир **18** и $MeOH$. В присутствии $MeOH$ енольная форма субстрата **1** (**1E**) превращается в кетоформу **1K**. Ацеталь **17** легко отрывает протон при С-3 в **1K**. Компьютерное моделирование показало, что образующийся комплекс **A**·**B** распадается далее с образованием эфира **5** и $MeCOOMe$. Ортоэфир **18** как нуклеофил гораздо слабее **17**, поэтому с ним образование аниона **A** происходит в незначительной степени, что отражается на выходе **5**. Форма **1E** субстрата **1** в реакции с **18** действует как С- а не *O*-нуклеофил.



Работа выполнена в рамках Госбюджетной программы, Тема 1.

1. О. П. Шестак, Н. Н. Баланева, В. Л. Новиков, В. П. Глазунов // Изв. АН. Сер. хим. 2024. С. 2082.

Кристаллы оксалата кальция в тканях семянков видов *Heliantheae* s.l. (Asteraceae)

Э.В. Бойко, Е.В. Новожилова

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

Электронная почта: boyachen@mail.ru; n.e.v.a.0@yandex.ru

Союз *Heliantheae* s.l. объединяет трибы, характерной особенностью которых является присутствие в семянках фитомеланина. Фитомеланин – твердое и химически инертное вещество, локализующееся в стенках плодов представителей триб *Eupatorieae* и *Heliantheae*.

В семянках сложноцветных находятся кристаллы оксалата кальция. Морфологически они подразделяются на пять основных групп: кристаллический песок, рафида, друза, игольчатая и призматическая форма. Каждая группа кристаллов может иметь различные формы и размеры.

Характерной чертой многих представителей семейства *Asteraceae* является наличие в семянках одиночных кристаллов, стилоидов, друз и рафид [1]. С помощью инфракрасной спектроскопии установлено, что кристаллы обычно состоят из оксалата кальция, карбоната кальция или редко хлорида кальция. Наличие кристаллов оксалата кальция и их форма зависят от вида растения и ткани, в которой они находятся, поэтому присутствие или отсутствие конкретного типа кристаллов может использоваться в качестве таксономического признака [2]. S. K. Mukherjee, B. Nordenstam (2010) изучили кристаллы оксалата кальция в завязи и зрелых семянках у 141 вида из 93 родов, принадлежащих 19 трибам и предположили, что формирование кристаллов и накопление фитомеланина являются антагонистическими процессами [3], поэтому исследованные таксоны, имеющие слой фитомеланина в перикарпии (представители *Heliantheae* s. l.), не могут содержать кристаллы.

Однако результаты наших исследований опровергают данный вывод. При изучении строения перикарпия и тесты видов триб, входящих в состав *Heliantheae* s.l., нами выявлено наличие кристаллов оксалата кальция у 20 видов. В тканях обнаружено несколько типов кристаллов (друзы, одиночные кристаллы ромбоэдрической, удлиненной формы; стилоиды), которые находятся в неспециализированных кристаллоносных клетках или межклеточном пространстве. Обнаруженные типы кристаллов были проанализированы на предмет их элементного состава методом энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии. Все типы кристаллов давали аналогичные спектры, показывающие заметные пики для кальция (Ca), углерода (C) и кислорода (O). В семянках исследованных нами видов триб преобладающим типом кристаллов являются друзы – шаровидные образования, состоящие из многих мелких сросшихся кристаллов. Они находятся как одиночные (*Aspilia bussei*, *Balsamorhiza deltoidea*, *Blainvillea acmella*, *Borrchia frutescens*, *Chrysogonum virginianum*, *Delilia biflora*, *Synedrella nodiflora*), так и множественные (*Balsamorhiza deltoidea*, *Balsamorhiza hookeri*, *Sanvitalia procumbens*, *Synedrellopsis grisebachii*) в клетках экзо- и эндокарпия, в мезокарпии крыла, в экзо- и эндотестах. Реже находятся стилоиды, располагаясь в клетках по-одному (*Coreopsis tinctoria*) или группами (*Blainvillea dichotoma*, *Cosmos sulphureus*, *Ratibida pinnata*, *Silphium integrifolium*). Одиночные кристаллы ромбоэдрической формы находятся в тесте *Wedelia biflora*. Таким образом, результаты нашего исследования показали, что наличие кристаллов оксалата кальция и фитомеланина в семянках представителей Союза *Heliantheae* s.l. не являются взаимоисключающими явлениями. Наличие, форма, размеры, особенности локализации кристаллов являются таксономическим признаком.

1. Boyko E. V. // Turczaninowia. 2014. V. 17(3). P. 60–71.

2. Raman V., Horner H. T., Khan, I. A. // J Plant Res. 2014. V. 127(6). P. 721–730.

3. Mukherjee S. K., Nordenstam B. // Comp. Newsl. 2010. N 48. P. 63–88.

Формирование амилоидоподобных агрегатов OmpF порина наружной мембраны *Yersinia pseudotuberculosis* под действием механического стресса, pH среды и анионов серии Хофмейстера

Т.В. Рыбинская, О.Ю. Портнягина, О.Д. Новикова

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

Электронная почта: tati2099.k@gmail.com

Амилоиды, как патологические, так и функциональные, представляют собой фибриллярные белковые агрегаты с упорядоченной, так называемой «кросс-β» структурой. Исследования свойств амилоидоподобных фибрилл различных белков, в том числе мембранных, обеспечивают понимание молекулярных механизмов амилоидогенеза. Считается, что ключевым событием в формировании амилоидных фибрилл *in vitro* является частичное разворачивание белковой молекулы, которое может привести к перестройке ее пространственной структуры и последующему образованию амилоидов. В настоящей работе исследовано влияние кислой pH среды, анионов серии Хофмейстера и механического воздействия на вторичную структуру OmpF порина грамотрицательной бактерии *Y. pseudotuberculosis* (YpOmpF). В эксперименте использовали два образца, изолированного тримера, лиофилизованного (YpOmpF1) и в растворе (YpOmpFs), которые отличались исходным соотношением элементов регулярной вторичной структуры. Образцы порина растворяли в фосфатно-цитратном буфере (pH 4,5) и инкубировали при температуре 25°C и интенсивном перемешивании в течение 2-х недель, в присутствии 50 мМ растворов солей, хаотропных (NaNO₃, NaBr) и космотропных (Na₂SO₄, NaF).

Показано, что присутствие в среде инкубации как хаотропных, так и космотропных анионов приводит к увеличению содержания неупорядоченной структуры в молекуле YpOmpFs за счет значительного уменьшения содержания α-спиральных участков, например, в случае космотропных солей NaBr и NaNO₃ – более, чем в 5 раз. Содержание β-структуры при этом остается сравнимым с таковым в исходном образце порина, за исключением образца в присутствии NaBr. В результате инкубации YpOmpF1 в молекуле белка формируются β-структурированные участки, при этом сначала резко увеличивается содержание неупорядоченной структуры, а затем происходит постепенное увеличение содержания β-структуры. Наиболее заметна динамика процесса в присутствии NaNO₃.

Известно, что амилоидные фибриллы отличает высокая устойчивость к воздействию температуры. С помощью ДСН, ПААГ-электрофореза показано, что появление димеров и мономеров в случае исходного образца YpOmpFs регистрируется после прогрева при 80°C. Полная диссоциация агрегатов тримера порина до мономеров наблюдается при 80°C в присутствии NaNO₃, в то время как в образцах, полученных в присутствии NaF и Na₂SO₄ переход тримера в мономерную форму происходит только после прогрева при 90°C. Наиболее термостабильными оказались агрегаты порина, полученные в присутствии NaBr: переход тримера в мономер наблюдался только при 100°C. Полученные результаты свидетельствуют о том, что высокое содержание β-структуры в молекуле исходного порина оказывает решающее влияние на устойчивость этого образца белка к механическому стрессу в кислой среде. Наличие в структуре порина большого количества α-спиральных участков делает его уязвимым по отношению к денатурирующим условиям, что приводит к серьезным изменениям на уровне регулярной вторичной структуры, а именно, к накоплению β-структуры. Однако, в случае обоих образцов порина в присутствии солей наблюдались агрегаты, интенсивно окрашиваемые тиофлавином. Результаты флуоресцентной микроскопии показали, что агрегаты, полученные из YpOmpF1 имели более крупные размеры по сравнению с агрегатами, полученными из YpOmpFs, а в присутствии NaF наблюдались типичные для амилоидов фибриллярные структуры.

Анализ и характеристика пространственной структуры белка-порина из наружной мембраны *Yersinia pseudotuberculosis* методом кругового дихроизма

Н.Ю. Ким

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г. Б. Елякова ДВО РАН, г. Владивосток
Электронная почта: natalya_kim@mail.ru

Методы оптической спектроскопии, в том числе спектроскопия кругового дихроизма (КД), традиционно используются в нашем институте для изучения пространственной структуры высокомолекулярных природных соединений, прежде всего белков. Известно, что в дальней ультрафиолетовой (УФ) области спектр белка зависит, в основном, от локальной конформации его полипептидной цепи, которая характеризуется соотношением элементов вторичной структуры. Однако в настоящее время получены доказательства того, что более высокий уровень структурной организации белка также может оказывать влияние на форму и амплитуду спектров. Современные методы математической обработки позволяют получить дополнительные данные из спектров КД и найти различия в третичной структуре белков [1].

В данной работе продемонстрирована возможность определения класса третичной структуры белка по его спектру КД. В качестве примера приведены расчеты, сделанные для четырех образцов неспецифического порообразующего белка OmpF (TLB 1-4), изолированного в виде тримера из наружной мембраны (НМ) псевдотуберкулезного микроба *Yersinia pseudotuberculosis*. Исследуемые образцы представляли собой фракции, полученные при очистке порина с помощью гель-хроматографии на сефакриле S-200. Скорее всего, они содержали разные количества липополисахарида (ЛПС), с которым порины образуют в НМ прочный, но нековалентно связанный комплекс (ЛПС-порин), и это является необходимым условием для функционирования белка в бактериальной мембране. Поскольку комплекс ЛПС-порин может содержать разное количество молекул ЛПС, пространственная организация его макромолекулы определяется большим или меньшим размером гидрофобной области. Для расчета содержания элементов вторичной структуры данные спектров КД были обработаны с помощью пакета программ *CDPro* [2], использование которого позволяет варьировать различные входные данные, в частности, количество и состав реперных белков и диапазон длин волн регистрации спектра. Из полученного набора теоретических спектров можно выбрать спектр, наиболее точно соответствующий структуре исследуемого белка, т.е. с минимальным отклонением от экспериментального спектра. Показано, что исследуемые образцы относятся к различным типам β -структурированных белков, включающим, тем не менее, некоторое количество α -спиральных участков (от 3.9 до 21.6%). Образец TLB-1 содержал наибольшее количества α -спирали по сравнению с остальными образцами. В соответствии с классами третичной структуры образец TLB-1 на 40% относится к $(\alpha+\beta)$ -белкам и на 30% к (α/β) -белкам, его пространственная структура делится на α - и β - кластеры, на 3 α -спирали приходится 5 элементов β -структуры, при этом длина α -участков более чем в 1,5 раза превышает длину β -участков. Образец TLB-2 на 40% относится к полностью β -структурированным белкам (all- β -белкам), а на 30% к $(\alpha+\beta)$ -белкам, на 1 α -спираль в этом образце приходится 7 элементов β -структуры. В нем также можно выделить α - и β -кластеры, с преобладанием β -структуры. Образцы TLB-3 и TLB-4 имеют подобную пространственную структуру: они относятся на 40% к (α/β) -белкам и на 30% к all- β -белкам, на 1 α -спираль в этих белках приходится 6 элементов β -структуры, длина α -спиральных участков лишь немного превышает длину участков с β -структурой, при этом наблюдается чередование α - и β -кластеров. Таким образом, анализируя расчетные данные спектров КД в дальней УФ-области, мы можем получить информацию не только о вторичной структуре белков, но и найти различия в пространственной организации белковой молекулы более высокого порядка, которые могут возникнуть на разных стадиях выделения и очистки исследуемого белка.

1. Venyaminov S.Yu., Vassilenko K.S. // Anal. Biochem. 1994. V. 222. No 1. P. 176-184.
2. Sreerama N., Woody R.W. // Anal. Biochem. 2000. V.287. 252-260.

Биофармацевтический потенциал байкальских оксифильных микроорганизмов

В.Н. Шелковникова, М.Е. Дмитриева, А.А. Баталова, А.А. Власова, Т.Ю. Тельнова,
О.Е. Липатова, Д.В. Аксёнов-Грибанов

Иркутский государственный университет, Иркутск

Электронная почта: shelkovnikova551@gmail.com

Бактерии синтезируют около 70% всех природных соединений, которые имеют важное значение в медицине, фармацевтике и сельском хозяйстве. Среди всего разнообразия микроорганизмов, наиболее неизученной группой выступают оксифильные микроорганизмы. Озеро Байкал является уникальной экосистемой с высоким содержанием кислорода в воде. В таких условиях в озере Байкал сформировались оксифильные микроорганизмы. Высоковероятно, что данные микроорганизмы обладают выраженными механизмами защиты от окислительного стресса, в частности синтезируют природные соединения с антиоксидантной активностью. Предполагается, что вторичные метаболиты, синтезируемые микроорганизмами озера Байкал, могут найти широкое применение в биофармацевтике для лечения различных заболеваний.

Целью данного исследования являлся анализ биофармацевтического потенциала оксифильных микроорганизмов озера Байкал. Пробоотбор байкальской воды был проведен в пос. Большое Голоустное (концентрация кислорода в воде – 11,91-13,67 мг/дм³) и в пос. Бугульдейка (9,97-21,1 мг/дм³). Выделение оксифильных микроорганизмов проводили в условиях холодильной камеры при температуре 5°C в условиях повышенного содержания кислорода. С использованием подходов ВЭЖХ-МС была проведена оценка состава природных соединений, синтезируемых оксифильными штаммами в условиях окислительного стресса. Идентификацию соединений проводили с применением базы данных Dictionary of natural products (DNP) (CRC-press. v.10.1 2019).

В ходе настоящего исследования было идентифицировано 17 штаммов микроорганизмов, относящихся к родам *Pseudomonas*, *Janthinobacterium*, *Flavobacterium* и *Bacillus*. Показано, что штамм *Bacillus* sp. LPB2021M9 синтезирует не менее чем 25 соединений, в т.ч. антиоксиданты N-Acetyl-4-hydroxybenzylamine (молекулярная масса (ММ) – 165,0788 Да, время удерживания (ВУ) – 1,1 мин, 1,08 ppm), Arzanol (ММ – 402,1681 Да (перенос?), ВУ – 3,7 мин, 0,61 ppm) и Maculosin (ММ – 260,1155 Да, ВУ – 2,5 мин, 2,28 ppm). Также штамм синтезирует такие соединения, как Norplicacetin (ММ – 503,2375 Да, ВУ – 3,4 мин, 0,99 ppm) и Cyclo(prolylvalyl); (3S,8aS)-form (ММ – 196,1205 Да, ВУ – 2,7 мин, 3,46 ppm), проявляющие антибактериальную активность и Cyclo(leucylprolyl); (3S,8aS)-form (ММ – 210,1364 Да, ВУ – 3,8 мин, 2,04 ppm), проявляющий противогрибковую активность.

Для родов *Janthinobacterium* и *Flavobacterium* в базе данных DNP зарегистрировано 5 и 58 соединений, соответственно, что свидетельствует об их малой изученности. Показано, что *Flavobacterium* sp. LPB2021M5 синтезирует не менее 42 соединений, в т.ч. антиоксидант Maculosin (ММ – 260,1158 Да, ВУ – 2,5 мин, 1,13 ppm), антибактериальное соединение 16-Deethylindanomycin (ММ – 465,2851 Да, ВУ – 13 мин, 6,04 ppm) и ингибитор ДНК-метилтрансферазы DMI 1 (ММ – 256,2404 Да, ВУ – 17,4 мин, 0,66 ppm). Штамм *Janthinobacterium* sp. LPB2021M8 синтезирует не менее 34 соединений, в т.ч. антиоксидант Maculosin (ММ – 260,1157 Да, ВУ – 2,3 мин, 1,51 ppm) и противогрибковое соединение Moldicidin (ММ – 503,2378 Да, ВУ – 3,4 мин, 3,07 ppm).

Таким образом, показано, что оксифильные микроорганизмы озера Байкал открывают широкие возможности для поиска новых биологических соединений с возможным применением в биофармацевтике.

Работа выполнена при поддержке Минобрнауки России, проект FZZE-2024-0003 и Иркутского государственного университета, индивидуальный исследовательский грант № 091-24-315.

Факторы, способствующие накоплению амилоидов в тельцах включения фосфолипазы A₁ *Yersinia pseudotuberculosis*

С.И. Бахолдина¹, А.М. Стенкова², В.П. Глазунов¹, Е.А. Пименова³, К.А. Ким²,
Н.Ю. Ким¹, Т.Ф. Соловьева¹

¹Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

²Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

³Национальный научный центр морской биологии им. А.В. Жирмунского ДВО РАН,
Владивосток

Электронная почта: sibakh@mail.ru

Неправильное сворачивание белков и их агрегация в амилоидные структуры – это сложный процесс, который происходит как в бактериальных, так и в эукариотических клетках. Образование амилоидов, локализованных в строго определенном месте и находящихся под жестким контролем, может быть физиологически полезным для выполнения специфических функций. Однако, спонтанная и неконтролируемая агрегация нативного белка вызывает негативные последствия для организма. В настоящее время с образованием амилоидной формы белка связывают ряд конформационных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, Паркинсона и др. Недавними исследованиями было показано, что амилоиды бактерий способны влиять на развитие нейродегенеративных заболеваний у человека. В связи с этим, выявленные ранее амилоиды в тельцах включения (ТВ), образующихся при гетерологической экспрессии рекомбинантных белков в *E. coli*, требуют более тщательного изучения условий их образования, структуры и свойств с целью определения безопасности использования ТВ в качестве терапевтических препаратов.

В данной работе мы исследовали амилоидные структуры в ТВ, образованных фосфолипазой A₁ (PldA) *Yersinia pseudotuberculosis* в *E. coli* при 37° С и оптимальной (0,1 мМ, синтез биомассы и белка высокие) или высокой концентрации ИПТГ (1 мМ, синтез биомассы снижается), в течение 3 или 16 ч. Фосфолипаза A₁ принадлежит к группе амилоидогенных белков, так как в основе ее структуры лежит β-лист, который также является структурным элементом амилоидов. По данным флуоресцентной спектроскопии с использованием специфического красителя тиофлавина Т и ИК-спектроскопии все полученные ТВ содержали амилоиды. Трансмиссионная электронная микроскопия ТВ, обработанных протеиназой К, которая расщепляет белок в любой конформации за исключением амилоидоподобной, обнаружила во всех исследованных образцах фибриллярные структуры. Содержание амилоидов в ТВ PldA зависело от условий экспрессии. Как было показано, концентрация индуктора не оказывает заметного влияния на количество амилоидов в ТВ, тогда как увеличение времени экспрессии сопровождается заметным повышением их содержания, доводя его до 6% от общего количества белка. Подобный эффект наблюдается при инкубации ТВ в PBS при 37° С в течение 24 ч, а также при растворении их в детергенте. При этом наибольшее увеличение (в 3 раза) содержания амилоидов происходило при обработке образца ТВ (0,1мМ, 16ч) 0,06-0,1% раствором SDS в течение 1,5 ч. Вероятно, это может происходить как за счет образования интермедиатов белка, склонных к формированию амилоидных структур, так и в результате удлинения уже существующих амилоидных префибрилл-фибрилл.

Таким образом, длительное время экспрессии является неблагоприятным фактором при биотехнологическом получении ТВ PldA, способствующим накоплению амилоидных структур рекомбинантного белка. Солюбилизация ТВ в SDS стимулирует образование амилоидов и может быть использована для создания модели поиска ингибиторов амилоидогенеза.

Полифторированные олигонуклеотиды по реакции Штаудингера: получение и некоторые свойства

К.В. Клабенкова^{1,2}, А.Е. Захрямина², Е.А. Буракова^{1,2}, С.Н. Бизяев^{1,2}, А.А. Фокина^{1,2},
Д.А. Стеценко^{1,2}

¹Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск

²Новосибирский Государственный Университет, Новосибирск

Электронная почта: klabenkovakv@bionet.nsc.ru

В настоящее время для лечения ряда генетических заболеваний интенсивно разрабатываются препараты на основе олигонуклеотидов. В США, Европейском союзе и Японии для клинического применения одобрено уже два десятка лекарств на базе нуклеиновых кислот, девять из них – за последнее пятилетие. Для увеличения терапевтической эффективности и повышения устойчивости олигонуклеотидов в биологических средах используется химическая модификация различных частей молекулы, среди которых модификация фосфатной группы напрямую влияет на повышение устойчивости к воздействию клеточных ферментов. Однако одним из основных факторов для широкого внедрения производных олигонуклеотидов в клиническую практику является поиск безопасных и эффективных систем адресной внутриклеточной доставки.

Полифторированные соединения известны своими уникальными свойствами и применяются в различных областях фармацевтических, диагностических и биомедицинских исследований. Будучи химически инертными и обладая амфифобными свойствами, фторированные соединения имеют тенденцию к самоорганизации в супрамолекулярные структуры за счет взаимодействия между атомами фтора. Было показано, что включение в состав нуклеиновых кислот при помощи специальных амидофосфитных мономеров либо пост-синтетической конъюгации одного или двух фторуглеродных «хвостов» существенно улучшает проникновение дуплексов олигонуклеотидов в клетки [1].

В данной работе, в качестве удобной альтернативы для включения фторированных радикалов в межнуклеотидное положение олигонуклеотидной цепи, мы использовали реакцию Штаудингера. Данная реакция успешно применялась в нашей лаборатории для получения олигонуклеотидов с новыми межнуклеотидными группами [2-6]. В ходе работы были впервые получены производные олигонуклеотидов, содержащие перфтор-1-октильные и 2,2,2-трифторэтильные группы в межнуклеотидном положении. Кроме того, описанная нами недавно тандемная методика, использующая сочетание реакции Штаудингера и реакции образования амидной связи для конъюгации олигонуклеотидов [6], была распространена на получение конъюгатов фторсодержащих олигонуклеотидов с цвиттер-ионными группами. Оценка термической устойчивости дуплексов полученных производных с комплементарными ДНК и РНК не выявила значительной дестабилизации по сравнению с нативными аналогами. Кроме того, не наблюдалось выраженного цитотоксического действия полифторированных олигонуклеотидов на исследуемую клеточную линию рака молочной железы. Эксперименты по лазерной конфокальной микроскопии показали, что олигонуклеотиды с перфтороктильной группой способны к проникновению в клетки в отсутствие трансфекционного агента.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФ № 22-13-00212.

1. Metelev V., Zhang S., Zheng S., Kumar A.T.N., Bogdanov A. Jr. // *Theranostics* 2017. V. 7. P. 3354-3368.
2. Prokhorova D., Chelobanov B., Burakova E., Fokina A., Stetsenko D. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2017. V. 43 P. 38-42.
3. Chelobanov B., Burakova E., Prokhorova D., Fokina A., Stetsenko D. // *Russ. J. Bioorg. Chem.* 2017 V. 43 P. 664-668.
4. Miroshnichenko S., Patutina O., Burakova E., Chelobanov B., Fokina A., Vlassov V., Altman S., Zenkova M., Stetsenko D. // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2019. V. 116. P. 1229-1234.
5. Derzhalova A., Markov O., Fokina A., Shiohama Y., Zatsepin T., Fujii M., Zenkova M., Stetsenko D. // *Appl. Sci.* 2021. V. 11. P. 1174.
6. Klabenkova K., Zhdanova P., Burakova E., Bizyaev S., Fokina A., Stetsenko D. // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. V. 25. P. 2007.

Определение антибактериальной активности лектинов двустворчатых моллюсков *in vivo*

Т.О. Мизгина¹, С.Е. Шевцова², А.Д. Савагина², С.М. Ковач^{1,2}, З.В. Тещина²,
В.М. Кондратьева², Т.И. Леонов², О.В. Черников¹

¹Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

²Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

Электронная почта: tanya.tasha@mail.ru

Лектины – углевод-распознающие белки или гликопротеины, обратимо связывающие моносахариды и гликоконъюгаты. Благодаря разнообразию биологических активностей и функций, лектины нашли широкое применение в медицине, диагностике и фармакологии. Морские организмы относятся к числу сравнительно новых источников лектинов, но, несмотря на то, что в последнее время они интенсивно исследуются, информация о выделении, структуре и свойствах лектинов беспозвоночных ограничена по сравнению с лектинами из высших животных и наземных растений.

Ранее из мантий мидий *Crenomytilus grayanus* и *Mytilus trossulus* были выделены Gal-специфичные лектины CGL и MTL, а из гемолимфы двустворчатого моллюска *Glycymeris yessoensis* муцин-специфичный лектин GYL. Установлено, что они обладают бактериостатической активностью, взаимодействуя с клеточной стенкой как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий, агглютинируя их в агрегаты, таким образом, лишая их возможности питаться и замедляя рост и деление.

Целью работы было определение цитотоксической и антибактериальной активности этих лектинов на живых моделях: рачках *Artemia salina* и оплодотворенных яйцеклетках морского ежа *Strongylocentrotus nudus*.

В последнее время *A. salina* используется для проверки токсичности белков *in vivo*, так как цисты артемий находятся в свободном доступе, быстро выводятся (до 24 часов) и не требуют особых условий содержания. В эксперименте к науплиусам (планктонные личинки ракообразных) *A. salina* добавляли суспензии бактерий *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* в концентрациях, соответствующих 10^8 КОЕ/мл, и растворы лектинов в различной концентрации. Через промежутки времени наблюдали воздействие лектинов на науплиусы в присутствии и отсутствии бактерий. В результате через 12 часов инкубации в образцах, содержащих только лектины, смертность личинок не превышала естественной гибели в контрольных пробах. Протекторные свойства в отношении *E. coli* проявили CGL и MTL, в то время как GYL оказался активен только против *S. aureus*, уменьшая количество погибших науплиусов.

Второй метод, основанный на анализе эмбрионального и раннего личиночного развития морских ежей, был применен для определения цитотоксичности и антибактериальной активности выделенных лектинов с использованием эмбрионов морских ежей *S. nudus*. К оплодотворенным яйцеклеткам добавляли суспензии бактерий *E. coli* и *S. aureus* в концентрациях, соответствующих 10^8 КОЕ/мл, и растворы лектинов в различной концентрации. На стадии деления яйцеклеток до 16 бластомеров в контрольных лунках, содержащих только эмбрионы морского ежа, образцы фиксировали и подсчитывали количество поделившихся эмбрионов в остальных группах, используя инвертированный микроскоп с увеличением 1:10. Все лектины не оказывали цитотоксического действия на оплодотворенные яйцеклетки ежа. Кроме того, CGL, MTL и GYL показали протекторную активность, увеличивая количество нормально поделившихся эмбрионов в образцах, содержащих как *E. coli*, так и *S. aureus*.

Таким образом, показано, что в экспериментах *in vivo* выделенные лектины обладают антибактериальной активностью, защищая живые модели от патогенов, не оказывая при этом негативного воздействия как на рачки *A. salina*, так и на оплодотворенные яйцеклетки морского ежа *S. nudus*.

Структурная характеристика и антикоагулянтная активность дерматансульфата из дальневосточной морской звезды *Distolasterias nipon*

А. П. Фильштейн¹, И.В. Таран¹, В.С. Белова^{1,2}, М.С. Кокоулин¹

¹Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

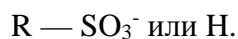
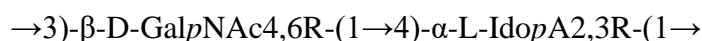
²Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

Электронная почта: maxchem@mail.ru

Морские организмы являются источником углеводсодержащих биополимеров, имеющих уникальное химическое строение и обладающих богатейшим фармакологическим потенциалом. В последние годы значительные усилия исследователей направлены на изучение сульфатированных полисахаридов, выделенных из морских гидробионтов. Постоянно растущий интерес к этим соединениям оправдан их большим биоразнообразием и важными свойствами, такими как биосовместимость, биоразлагаемость и стабильность. Благодаря этим свойствам полисахариды являются хорошими кандидатами в качестве сырья для создания носителей лекарственных средств, включая наночастицы, капсулы, гидрогели, мукоадгезивы, предназначенные для достижения контролируемого высвобождения терапевтических средств и для использования в передовых методах лечения, таких как доставка генов или регенеративная медицина. Несмотря на тот факт, что имеется значительное число публикаций, где рассматриваются биологические свойства, к настоящему времени имеются фрагментарные сведения о взаимосвязи проявляемых эффектов с определенными структурными характеристиками этих биополимеров.

Известно, что иглокожие содержат сульфатированные гликозаминогликаны (ГАГ). Сульфатированные ГАГ из млекопитающих, такие как гепарин и его производные, нашли широкое применение в медицинской практике в качестве антикоагулянтных препаратов. Однако некоторые побочные эффекты этих медикаментов делают исключительно актуальным поиск ГАГ новых типов. Хотя ранее ГАГ обнаружены у представителей большинства видов морских беспозвоночных, данные о химическом строении ГАГ, выделенных из морских звезд, весьма ограничены, что делает их перспективными источниками биологически активных ГАГ новых структурных типов.

Из морской звезды *Distolasterias nipon* был выделен сульфатированный ГАГ, представляющий собой дерматансульфат. Было установлено, что полисахарид построен из дисахаридных блоков:



Важно отметить, что остатки L-идурановой кислоты (L-IdoA), несущие сульфатные группы в положение O-3 и одновременно в положениях O-2 и O-3, - весьма редкие структурные фрагменты в природных ГАГ. Исследование антикоагулянтной активности полисахарида было проведено с использованием нормальной цитратной плазмы крови человека. Для сравнения показателей в качестве положительного контроля был использован низкомолекулярный гепарин Сlexane®. Показано, что дерматансульфат из *D. nipon* проявляет ярко выраженные антикоагулянтные свойства и ингибирует внешний и внутренний пути свертывания крови. Кроме того, полисахарид является эффективным ингибитором конечного этапа свертывания крови, причем его активность значительно выше, чем у коммерческого препарата Сlexane®.

Таким образом, дерматансульфат из *D. nipon* можно рассматривать в качестве перспективного соединения для создания средств, поддерживающих систему гемостаза в равновесии.

Атомно-силовая микроскопия каррагинанов красной водоросли *Mazzaella parksii*

А.В. Володько¹, А.О. Кравченко¹, С.А. Китань²

¹Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

²Институт автоматизации и процессов управления ДВО РАН, Владивосток

Электронная почта: morskaia@list.ru

Из дальневосточной водоросли *Mazzaella parksii*, представленной тетраспоритами, были выделены полисахариды. Фракционирование суммарного образца (Mzpt) KCl с пошаговым увеличением концентрации позволило получить 7 железирующих и 1 нежелезирующую фракцию. Структура основных фракций MzptF2 (14,0%), MzptF7 (7,1%) и MzptF8 (58,1%) была изучена с помощью химических и инструментальных методов анализа. Показано, что MzptF2 представляет собой κ/ι -каррагинан (КН), а также содержит минорные количества ν -КН. MzptF7 состоит в основном из звеньев λ -типа, а также в меньших количествах присутствуют κ -, ι -, μ - и ν -типы. Нежелезирующая фракция MzptF8 включает в основном дисахаридные γ -звенья (G-D6S) и несультатированного КН (G-D), а также δ - и, вероятно, ψ -, ξ -, θ -типов.

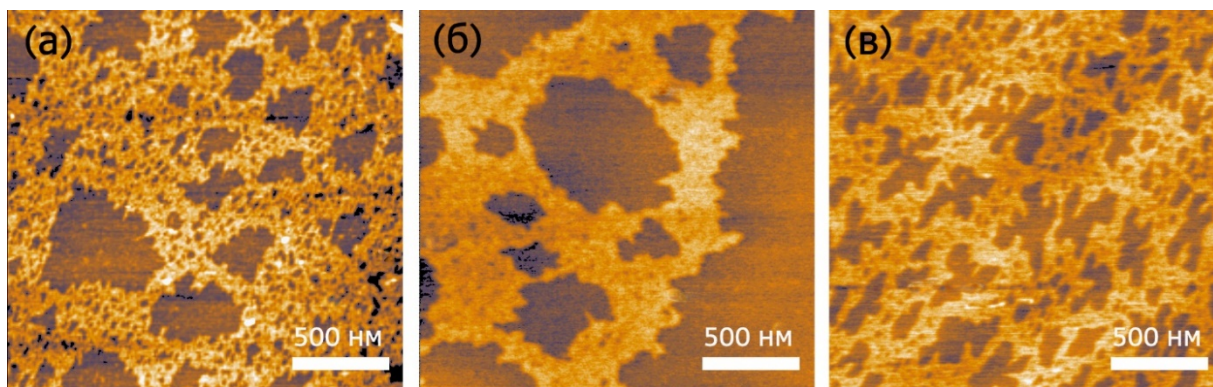


Рисунок 1 – АСМ изображения топографии поверхности: а– Mzpt F2, б – Mzpt F7, в - Mzpt F8

Метод АСМ использовался как полезный микроскопический инструмент оценки надмолекулярной организации этих фракций. Надмолекулярная структура исследуемых образцов различалась в зависимости от степени сульфатирования. Большие незаполненные полости на поверхности слюды (рис. 1 а, б) наблюдались для фракций MzptF2 и MzptF7, в то время как для фракции MzptF8 с самой высокой степенью сульфатирования наблюдались четырехлепестковые незаполненные образцом участки чистой слюды (рис. 1 в). Согласно общепринятой модели, КН образуют трехмерные сети путем сшивания спиральных участков молекулы. Для MzptF2, представленной κ/ι -КН, мы наблюдали структуру в виде сетки высотой около 1 нм. Образец MzptF7 отличается от MzptF2 более высокой степенью сульфатирования и низким содержанием 3,6-ангидрогалактозы, демонстрируя образование сетки со множеством зон плотных соединений (рис. 1 б). Для MzptF8 на слюде наблюдаются гибкие и хаотично распределенные цепи со множеством зон соединения (рис. 1 в), что характерно для КН λ -типа. Наблюдаемые различия в надмолекулярной организации должны быть обусловлены различиями в структуре. Главное отличие заключается в том, что MzptF2 в основном состоит из упорядоченных κ/ι -звеньев, тогда как MzptF8 включает несколько полимерных цепей, связанных друг с другом в неупорядоченной структуре.

Таким образом, методом АСМ можно зафиксировать и визуализировать различия надмолекулярной структуры КН, выделенных из одной водоросли.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 21-74-20019.

Синтез и биологическая активность дисульфидных тиазол-углеводных конъюгатов на основе тиакарпина, аналога цитотоксического алкалоида из асцидии *Polycarpa aurata*

Ковач С.М.^{1,2}, Сабущкий Ю.Е.¹, Баланева Н.Н.¹, Менчинская Е.С.¹, Бурылова А.Л.^{1,2}, Чингизова Е.А.¹, Чингизов А.Р.¹, Пелагеев Д.Н.¹

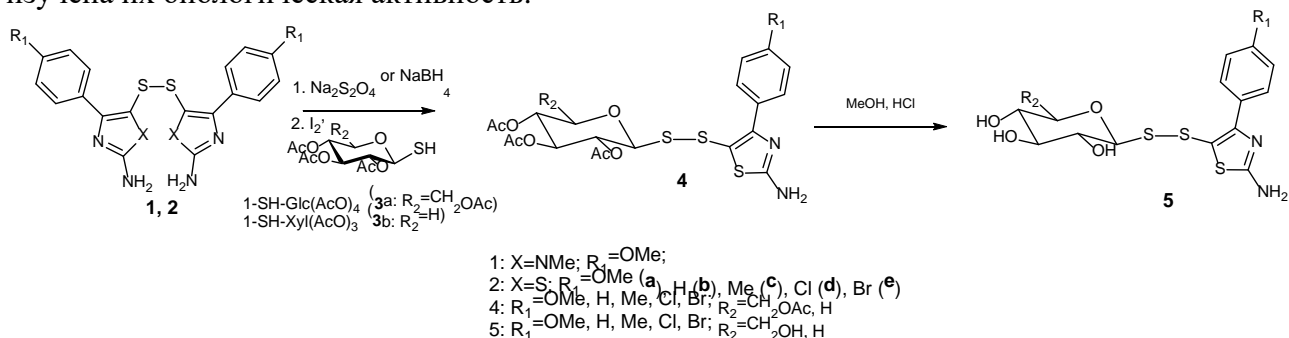
¹Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток

²Дальневосточный федеральный университет, Владивосток

Электронная почта: svetakovach596403@gmail.com

Морские организмы привлекают большое внимание исследователей как источники новых соединений, обладающих биологической активностью. Одно из таких соединений - алкалоид поликарпин (**1**) был выделен из асцидии *Polycarpa aurata*. Поликарпин и его аналоги продемонстрировали высокую противоопухолевую активность *in vitro* и *in vivo* в отношении различных клеточных линий, также была установлена их противовирусная активность [1, 2].

В данной работе был синтезирован ряд дисульфидных ацетилированных **4** и дезацетилированных **5** тиазол-углеводных конъюгатов на основе тиакарпина **2a**, сернистого аналога поликарпина, и его производных **2b-e** и производных глюкозы **3a** и ксилозы **3b** и изучена их биологическая активность.



Было установлено, что исследуемые соединения не обладают гемолитической активностью. Наиболее устойчивыми клеточными линиями оказались PC-3 (рак простаты) и MCF-7 (аденокарцинома протоков молочной железы), так как ни одно вещество не проявило цитотоксической активности при инкубировании в течение 24 ч.

Стоит отметить, что соединение **4c** показало наибольший цитотоксический эффект в отношении клеток Hela (рак шейки матки) и клеток ТНРМЖ линии MDA-MB-231 (трижды негативный рак молочной железы). Установлено, что соединения **4d**, **4a** и **4e** проявляют схожую цитотоксическую активность в отношении опухолевых клеток Hela и MDA-MB-231.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант 23-23-00357).

1. O.S. Radchenko, V.L. Novikov, R.H. Willis, P.T. Murphy, G.B. Elyakov // Tetrahedron Lett., 1997, 38, 3581.
2. P. Guo, Z. Wang, G. Li, Y. Liu, Y. Xie, Q. Wang // J. Agric. Food Chem., 2016, 64, 4264.

Взаимодействие полифенолов и карбоновых кислот с диазометаном: элементарные стадии и барьеры внутри- и межмолекулярных реакций

Д.В.Бердышев

Тихоокеанский институт биоорганической химии им. Г.Б. Елякова ДВО РАН, Владивосток
Электронная почта: berdyshhev@piboc.dvo.ru

Реакции метилирования диазометаном широко используется в органическом синтезе. Однако, до настоящего времени нет ясных представлений об элементарных стадиях и энергетических характеристиках этих процессов. В данной работе методом ВЗЛРП проведены расчеты IRC-траекторий для: 1) всех вариантов интерконверсии между десятью стабильными изомерами диазометана и 2) обменных реакций, идущих в кластерах, состоящих из молекулы диазометана, молекул среды и полифенола или карбоновых кислот. Мы нашли, что метилирование полифенолов может происходить либо в несколько стадий (когда сначала СН₂-группа диазометана присоединяется к связи С=С, а затем происходит перенос к ней атома водорода ОН-группы полифенола и обратный «кето-енольный перенос» образовавшейся метильной группы). По другому сценарию сначала полифенол переходит из енольной в кетоформу, а затем происходят миграция атома водорода метиленовой группы к СН₂-группе диазометана с одновременной активацией Н₂С–N связи и переносом образующейся метильной группы к карбонильному атому кислорода. Альтернативу обоим этим процессам составляют реакции, идущие в одну стадию, которые, в свою очередь, могут происходить либо как бимолекулярные, либо как мультимолекулярные. Бимолекулярные реакции протекают как прямая атака диазометаном одной из α- или β-гидроксигрупп. Характерной особенностью мультимолекулярных реакций является их FCTPT характер (FCTPT = «the four-centers-three-particles-transfer» – одновременный перенос трех частиц между четырьмя реакционными центрами). Мы обнаружили, что благодаря универсальной природе FCTPT механизма полифенолы могут выступать в роли автокатализаторов, «делегируя» свои гидроксильные группы для построения части FCTPT канала реакции. В результате FCTPT процесс может реализоваться в различных обменных реакциях – в том числе в случае переноса объемных заместителей (например, ацетильных групп). В случае, когда полифенолы вступают в реакцию в их енольной форме, перенос метильной группы происходит после того, как завершатся одновременные процессы – перенос атома водорода гидроксильной группы (которая в конце будет метилирована) к реакционному центру –ХNα, отдающему атом Nα по каналу водородной связи реакционному центру –YNβ, связанному водородной связью с молекулой диазометана (X,Y = O, (H)N, S, (H)P, O–S(=O)₂ и др.). В реакциях с кето-формами полифенолов FCTPT процесс протекает как «генерализованная кето-енольная таутомерия». В кластерах с карбоновыми кислотами сценарий, по которому идет реакция, зависит от угла атаки, под которым диазометан «атакует» ближайшую из двух молекул карбоновой кислоты – им определяется то, какая из двух вовлеченных в FCTPT процесс молекул будет в результате метилирована. В обоих случаях перенос атома водорода к СН₂-группе диазометана происходит от одной и той же молекулы карбоновой кислоты. FCTPT механизм позволяет достичь максимально мягких условий протекания реакций – для карбоновых кислот ΔE# ≤ 8 ккал/моль.

nC(n-1)PT процессы, где n ≥ 4, являются логическим продолжением FCTPT механизма на произвольное число реакционных центров и переносимых частиц. В качестве примера показана принципиальная возможность nC(n-1)PT кето-енольной таутомерии в системах, где перенос протона по цепочке водородных связей идет на расстояния порядка l ≥ 7 Å.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Авилов С.А.	14	Иванов А.С.	9
Аксёнов-Грибанов Д.В.	42	Иванчина Н.В.	12, 36
Аминин Д.Л.	18	Ивашкевич Д.Н.	23
Ануфриев В.Ф.	19	Иунихина О.В.	10
Архангельская В.С.	36	Калинин В.И.	14
Атаманов В.В.	20	Калужский Л.А.	9
Баланева Н.Н.	11, 35, 38, 48	Кветкина А.Н.	29
Баталова А.А.	42	Ким К.А.	43
Бахолдина С.И.	43	Ким Н.Ю.	23, 41, 43
Белова В.С.	25, 46	Киреев В.Е.	21
Бердышев Д.В.	34, 49	Китань С.А.	47
Бизяев С.Н.	44	Кича А.А.	12
Бирюков М.М.	20	Клабенкова К.В.	44
Богородский И.В.	9	Климович А.А.	29
Бойко Э.В.	39	Коваль О.А.	20
Борисова К.Л.	11	Ковач С.М.	11, 45, 48
Борщевский В.И.	9	Козловская Э.П.	9
Буракова Е.А.	44	Кокоулин М.С.	25, 46
Буркатовский Д.С.	9	Кондратьева В.М.	45
Бурьлова А.Л.	48	Кравченко А.О.	47
Бухтояров Е.А.	32	Крылова Н.В.	10, 21
Бычков А.Л.	32	Кузьмич А.С.	23, 25
Варламов М.Е.	20	Кусков Т.Е.	32
Васильева Е.А.	10, 13, 34	Ланцова Н.В.	30
Власова А.А.	42	Лейченко Е.В.	29
Володько А.В.	47	Леонов К.И.	45
Герасименко А.В.	34	Липатова О.Е.	42
Гилеп А.А.	9	Маляренко О.С.	17
Гладких И.Н.	29	Маляренко Т.В.	12, 36
Глазунов В.П.	38, 43	Маслов И.В.	9
Гнеденко О.В.	9	Менчинская Е.С.	18, 27, 34, 48
Гречкин А.Н.	30	Мизгина Т.О.	31, 45
Дерявко Ю.В.	29	Мищенко Н.П.	10, 13, 18, 34
Дмитренко П.С.	9	Набережных Г.А.	26
Дмитриева М.Е.	42	Недашковская О.И.	31
Дюйзен И.В.	23	Новиков В.Л.	11, 35, 37, 38
Егорова А.М.	30	Новикова О.Д.	23, 26, 40
Ермакова С.П.	17, 21	Новожилова Е.В.	39
Ершов П.В.	9	Носик М.Н.	21
Жильникова М.В.	20	Окатова А.С.	30
Задорожный П.А.	28	Патрушев М.Г.	28
Закирова А.Е.	19	Пелагеев Д.Н.	11, 35, 48
Запорожец Т.С.	10	Пивкин М.В.	24
Захрямина А.Е.	44	Пименова Е.А.	43
Зверева С.П.	20	Пислягин Е.А.	18, 27, 34
Зелепуга Е.А.	9, 23	Подгорбунских Е.М.	32

**Научная конференция, посвященная 60-летию ТИБОХ ДВО РАН и 95-летию со дня рождения его
основателя академика Г.Б. Елякова**

Полоник С.Г.	16, 27	Юрченко А.Н.	15
Полякова Н.В.	28	Яблоков Е.О.	9
Попкова Д.В.	29	Янин В.И.	27
Попов А.М.	11		
Попов Р.С.	19		
Портнягина О.Ю.	23, 40		
Прийменко Н.А.	29		
Радченко О.С.	11		
Романенко Л.А.	25		
Руцкова Т.А.	9		
Рыбинская Т.В.	23, 40		
Сабуцкий Ю.Е.	11, 16, 27, 48		
Савагина А.Д.	45		
Свитич О.А.	21		
Сидорин А.Е.	28		
Сильченко А.С.	14		
Синцова О.В.	29		
Смирнова Е.О.	30		
Соловьева Т.Ф.	43		
Станишевская О.М.	20		
Стенкова А.М.	43		
Стеценко Д.А.	22, 44		
Струшкевич Н.В.	9		
Суриц В.В.	21		
Суховерхов С.В.	28		
Таран И.В.	46		
Тарбеева Д.В.	10, 18		
Тельнова Т.Ю.	42		
Тещина З.В.	45		
Топоркова Я.Ю.	30		
Усольцева Р.В.	21		
Федореев С.А.	10, 13, 18, 34		
Фильштейн А.П.	25, 46		
Фокина А.А.	44		
Хоменко В.А.	23		
Цыбрук Т.В.,	9		
Черников О.В.	31, 45		
Черных Д.В.	20		
Чикаловец И.В.	31		
Чингизов А.Р.	48		
Чингизова Е.А.	27, 34, 48		
Чистюлин Д.К.	23		
Шевцова С.Е.	45		
Шелковникова В.Н.	42		
Шестак О.П.	11, 37, 38		
Шкрабов Р.А.	17		
Щелканов М.Ю.	10, 21		