

Скрининг ингибиторов тирозиназы среди производных бензилиденанилина

Научный руководитель – Романовская Ирина Игоревна

Шестеренко Юлия Аркадьевна

Кандидат наук

Физико-химический институт им. О.В. Богатского НАН Украины, Одесса, Украина

E-mail: yushesterenko@gmail.com

Меланиновая пигментация кожи играет важнейшую роль в защите организма от вредного УФ-облучения, однако избыточное накопление меланина приводит к токсическим меланодермиям, лентиги и другим заболеваниям. Ингибирование тирозиназы - один из главных путей регулирования образования меланина. На сегодняшний день известно много ингибиторов тирозиназы как природного, так и синтетического происхождения, однако существующие ингибиторы в ряде случаев нестабильны, неэкономичны, токсичны, требуют сложных методов синтеза или выделения из природных объектов.

Поэтому целью данной работы был поиск новых ингибиторов тирозиназы с использованием выделенного из грибов *Agaricus bisporus* энзима.

Из *Agaricus bisporus* выделен препарат тирозиназы с выходом по белку 0,82 мг/г грибов, удельной активностью 391 и 4340 ед/мг белка в минуту по тирозину и 3,4-дигидрокси-L-фенилаланину, соответственно. Метод выделения фермента модифицирован введением полиэтиленгликоля в процессе экстракции, что способствует уменьшению содержания полифенолов в 3 раза и приводит к увеличению активности фермента на 25%.

В ходе исследования изучено влияние бензилиденанилина и его производных (4-гидроксibenзилиден-4-аминофенола, 2-гидроксibenзилиден-4-аминофенола и 2-гидроксibenзилиден-2-аминофенола, 2-гидроксibenзилиден-3-аминофенола) на активность тирозиназы.

В результате проведенных исследований показано, что наиболее перспективным соединением для дальнейшего изучения является 2-гидроксibenзилиден-2-аминофенол. Концентрация полумаксимального ингибирования монофенолазной активности тирозиназы 2-гидроксibenзилиден-2-аминофенолом ($6,5 \text{ мкмоль/дм}^3$) на порядок ниже таковой койевой кислоты - классического ингибитора меланогенеза.

В ходе исследований влияния бензилиденанилина и его производных на активность тирозиназы выявлено, что исследуемые соединения снижают только монофенолазную активность энзима, не влияя на дифенолазную. Ингибирование окисления только тирозина свидетельствует о том, что бензилиденанилин и его производные не связывают ионы меди активного центра фермента, поскольку при образовании комплекса ингибиторов с медью окисление L-ДОФА также было бы невозможным.

В ходе исследования мы предположили, что незамещенный бензилиденанилин не будет ингибировать активность энзима, так как важнейшим фактором для большинства ингибиторов тирозиназы является наличие и положение гидроксильных групп в ароматическом или гетероциклическом циклах. Однако было обнаружено, что бензилиденанилин проявляет значительную ингибирующую способность ($\text{IC}_{50} \text{ } 258,46 \text{ мкмоль/дм}^3$), хотя и существенно уступает таковым дигидроксизамещенных производных.

Таким образом, целесообразно дальнейшее исследование свойств изученных бензилиденанилинов и поиск других ингибиторов среди соединений, имеющих подобную структуру.