

Уникальная структура и свойства нитрозильного комплекса железа – донора оксида азота, ингибитора фосфодиэстеразы 1

ФИЦ ПХФ и МХ РАН, ОСВ, ОКИК, ОКХиБП

Авторы: **Н.А. Санина, А.Н. Утенышев, Н.С. Ованесян, Н.С. Емельянова, А.В. Куликов, В.В. Лужков, О.В. Покидова, С.М. Алдошин**

Формулировка результата

Впервые синтезирован и изучен методами РСА, ИК, Мессбауэровской, ЭПР спектроскопии, масс-спектрометрии, амперометрии и молекулярного докинга уникальный нейтральный тетранитрозильный комплекс железа с 5-(3-пиридил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолилами - эффективный ингибитор фосфодиэстеразы 1.

Область практических приложений: **химиотерапия инфекционных заболеваний (противовоспалительные агенты).**

Аннотация

Циклические нуклеотидные фосфодиэстеразы (ФДЭ) представляют собой важный класс ферментов, играющих основную роль в контроле сигнала на различных уровнях фосфорилирования и взаимодействия белок/белок, что и определяет их важную роль в иммунных реакциях и в контроле воспалительных процессов. Следует отметить, что наиболее перспективными с точки зрения действия на воспалительные процессы являются ингибиторы фосфодиэстераз ФДЭ1, ФДЭ4 и ФДЭ7. Так в качестве сильных неконкурентных ингибиторов ФДЭ1 в предклинических исследованиях широко используют 1,2,4-триазолы. Хорошо известно также, что уровень циклических нуклеотидов в клетке контролируется другой сигнальной молекулой – оксидом азота (NO), через активацию фермента гуанилатциклазы, и этот уровень можно регулировать с помощью введения экзогенных доноров NO - нитро- и нитрозосодержащих соединений.

В данной работе впервые синтезирован нейтральный тетранитрозильный комплекс железа с уникальной структурой, в котором два динитрозильных фрагмента, каждый из которых представляет собой тетраэдрическое железо (+1), координированное двумя NO группами и двумя 5-(3-пиридил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолилами, соединены между собой атомом октаэдрического железа (+2), координированного атомами кислорода четырех молекул воды и двумя атомами азота пиридиновых фрагментов 5-(3-пиридил)-4Н-1,2,4-триазол-3-тиолиллов. Свойства комплекса изучены в твердой фазе и в растворах методами РСА, ИК, Мессбауэровской, ЭПР спектроскопии, масс-спектрометрии с ионизацией электрораспылением и амперометрии. Установлено, что комплекс в водных растворах образует частицы $[\text{Fe}(\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{S})_2(\text{NO})_2]^-$, ответственные за генерацию NO и в концентрациях $5 \cdot 10^{-5}$ М и 10^{-4} М является в 5-6 раз более эффективным ингибитором ФДЭ, чем лиганд, входящий в его состав. Докинг основного продукта гидролиза комплекса динитрозильного комплекса железа состава $[\text{Fe}(\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{S})_2(\text{NO})_2]^-$ выявил несколько ориентаций связывания в активном центре бычьей ФДЭ1В, атом азота пиридинного цикла в $[\text{Fe}(\text{C}_7\text{H}_6\text{N}_4\text{S})_2(\text{NO})_2]^-$ координируется с Mg в активном центре белка.

Обнаруженная способность исследованного комплекса к эффективному ингибированию ферментативной активности ФДЭ позволяет прогнозировать его высокую терапевтическую активность, а предложенный способ его получения открывает возможности дизайна новых супрамолекулярных ансамблей - доноров NO, с меркаптотриазол-тиолилами, содержащими в своем составе пиридиновый фрагмент.

Работа выполнена в рамках проекта “Медицинская химия в разработке препаратов нового поколения для лечения социально значимых заболеваний»” (№ 075-15-2020-777).

Публикации:

1. N.A. Sanina, A.N. Utenyshev, P.V. Dorovatovskii, N.S. Ovanesyan, A.V. Kulikov, I.V. Sulimenkov, V.B. Luzhkov, O.V. Pokidova, S.M. Aldoshin, Synthesis, a unique structure and properties of the tetranitrosyl iron complex, the inhibitor of phosphodiesterase 1, *Dalton transactions*.- 2023. - (Q1) DOI:10.1039/D3DT03104G
2. Н.А. Санина, А.Н. Утеньшев, О.В. Покидова, С.М. Алдошин, Супрамолекулярные ансамбли динитрозильных комплексов железа, способ их получения, доноры монооксида азота, ингибиторы фосфодиэстераз, применение супрамолекулярных ансамблей динитрозильных комплексов железа в качестве противовоспалительных лекарственных средств, *Патент РФ № 2814108*. Опубликовано: 22.02.2024 Бюл. № 6.