**Эффекторы галактонолактоноксидазы из *Trypanosoma cruzi***

***Чудин А.А., Кудряшова Е.В.***

*Аспирант, 4 год обучения*

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,*

*химический факультет, Москва, Россия*

*E-mail: andrew\_18@inbox.ru*

Галактонолактоноксидаза из паразитического микроорганизма *Trypanosoma cruzi* (TcGAL), вызывающего болезнь Шагаса – мембранный фермент, катализирующий *in vivo* финальную стадию синтеза витамина С, антиоксиданта, который микроорганизм не может потреблять извне [1] и который необходим микроорганизму для выживания при проникновении в макрофаги хозяина. Поэтому TcGAL рассматривается нами как возможная лекарственная мишень при лечении болезни Шагаса. Однако влияние природных эффекторов (в том числе электроноакцепторов (ЭА) и активаторов) на TcGAL мало изучено. Перспективными эффекторами TcGAL представляются производные 1,4-бензохинона (БХ) и коферменты Q, являющиеся переносчиками электронов в дыхательной цепи и играющие важную роль в окислительном фосфорилировании в митохондриях, а также выступающие как поглотители свободных радикалов (таким образом предотвращая окислительное повреждение митохондриальных мембран). Кроме того, интерес представляют кверцетин (КЦ) и его аналоги, ингибирующие рост *T.cruzi* и способные как подавлять активность ферментов (например, в случае E-NTPDазы [2]), так и усиливать её (АТФ-фосфогидролаза [3]).

Изучено влияние БХ, КЦ и их производных на активность TcGAL и его гомолога L-галактоно-1,4-лактондегидрогеназы из *Arabidopsis thaliana* (AtGALDH) как модельного фермента с использованием обращённых мицелл АОТ (модель биомембраны). Показано, что среди производных БХ (коэнзимы Q0, Q1, 2,6-диметокси-БХ, 2,5-дигидрокси-БХ и тимохинон) наилучшими электроноакцепторными свойствами в отношении TcGAL и его гомолога AtGALDH обладает 2,6-диметокси-БХ. Полученные спектры окисленной и восстановленной форм 2,6-диметокси-БХ подтверждают его роль как ЭА в случае TcGAL. Выявлено влияние структуры производных БХ на их свойства в отношении TcGAL. Так, соединения, содержащие метокси-группы, являются более эффективными электроноакцепторами для TcGAL (коэнзим Q0, 2,6-диметокси-БХ) по сравнению c соединениями, не обладающими OCH3-группами (2,5-дигидрокси-БХ, тимохинон).

Установлено, что КЦ и его аналог дигидрокверцетин (ДКЦ), как и производные БХ, усиливают активность TcGAL. Обнаружено, что КЦ и ДКЦ обеспечивают почти в 2 раза большее значение Vmax по сравнению с производными БХ, однако обладают на 2 порядка более высокими KM (150-200 мкМ). Полученные спектры окисленной и восстановленных форм КЦ и ДКЦ и спектры реакционной смеси в присутствии КЦ и ДКЦ (до и после) подтверждают роль КЦ и ДКЦ как ЭА в случае TcGAL. Таким образом, впервые обнаружены представители группы флавоноидов, кверцетин и дигидрокверцетин, проявляющие электроноакцепторные свойства в отношении TcGAL.

*Работа выполнена с использованием оборудования (КД-спектрометр Jasco J-815 (Япония)) по программе развития МГУ.*

**Литература**

1. Чудин А.А., Злотников И.Д., Крылов С.С. и др. Ингибиторы галактонолактоноксидазы из *Trypanosoma cruzi* на основе аллилполиалкоксибензолов // Биохимия. 2023. Т. 88, № 1. С. 97–10.

2. da Rocha Torres Pavione N., de Moraes J.V.B., Ribeiro I.C. et al. // Purinergic Signal. 2023.

3. Jain S., Vaidya A. // Pharmacol. Res. - Mod. Chin. Med. 2023. Vol. 7. P. 100240.