

УДК 547.814.5+577.112+539.196

О. А. Макаренко, *д-р биол. наук,*
А. П. Левицкий, *д-р биол. наук, проф.*

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФЛАВОНОИДОВ С ПРОТЕИНАМИ

ГУ «Институт стоматологии НАМН Украины», Одесса

Среди природных соединений растительного происхождения одни из наиболее распространенных — это флавоноиды (Ф), которые присутствуют практически во всех видах растений. Флавоноиды представляют собой обширную группу (около 5000) полифенольных соединений $C_6 - C_3 - C_6$ ряда. В основе строения молекулы Ф лежит трицикл флавана, в котором два бензольных кольца А и В соединены друг с другом пропановым мостиком с кислородом, образующим гетероцикл (рис. 1) [1; 2].

Несмотря на близость строения, отдельные группы Ф значительно отличаются друг от друга по биологической активности. Такое разнообразие достигается за счет замещения водорода в различных положениях в кольцах А и В группами $-OH$, $-OCH_3$, $-CH_3$ и наличия асимметрических атомов углерода. В зависимости от этого, а также от степени окисленности (или восстановленности) гетероцикла Ф подразделяют на 8 классов: флавоны, флавонолы, изофлавоны, флаваноны, катехины, антоцианидины, лейкоантоцианидины (или флавандиолы-3,4) и халконы [1; 2]. Флавоноиды существуют в природе

преимущественно в связанной форме с молекулами углеводов (гликозиды). В качестве углеводных остатков встречаются моносахариды — глюкоза, галактоза, ксилоза, рамноза, арабиноза и дисахариды — гентобиоза, софороза, рутиноза. Их присоединение к безуглеводным Ф (агликонам) происходит обычно по месту расположения гидроксильных в положении 3 или, реже, в положении 7, 4', 3'. Возникающая связь замыкается через атом кислорода, и эти соединения называют О-гликозидами, которые легко подвергаются гидролизу. Наиболее часто О-гликозиды образуют флавонолы, антоцианы, флаваноны. С-гликозиды встречаются гораздо реже, почти все они — производные флавонов. В их молекуле моносахарид присоединен непосредственно к углеводу [2].

Биологическое действие Ф объясняют регуляцией окислительно-восстановительных процессов, стабилизацией клеточных мембран, модуляцией активности ферментов и рецепторов [4–6]. Сегодня определен спектр действия этих соединений в организме человека: капилляроукрепляющее, спазмолитическое, антигрибковое, анти-

стрессовое, противовоспалительное, антиоксидантное, антибактериальное, противовирусное, противоязвенное, антиаллергическое, антиатеросклеротическое, антиаритмическое, антигипертензивное, иммуномодулирующее, антиканцерогенное, нефропротекторное, эстрогеноподобное и гепатопротекторное [7–14].

Многочисленные биологические эффекты, которые проявляют флавоноиды в живом организме, базируются на двух фундаментальных свойствах этих соединений: антиоксидантном и их способности образовывать комплексы с протеинами, в том числе с ферментами. Антиоксидантная активность Ф, включающая угнетение процессов перекисидации липидов, белков, нуклеиновых кислот, является одним из ключевых свойств этих соединений и достаточно широко освещена в современной литературе [1–4; 8; 10; 11; 15].

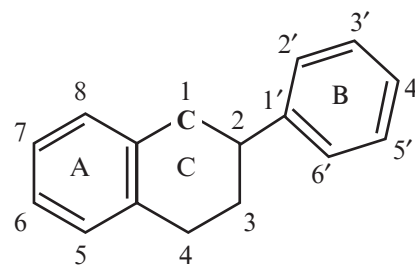


Рис. 1. Структура флавана

Образование связей с протеинами — еще одно важное свойство флавоноидов, объясняющее множество фармакологических эффектов этих соединений. При взаимодействии с протеинами Ф могут действовать как ингибиторы (активаторы) энзимов и/или как лиганды рецепторов, вовлеченных в сигнальную трансдукцию [5]. Фенольные кольца — структурные единицы флавоноидов — имеют благоприятное расположение для создания нековалентных связей с протеинами, в основном, Ван дер Ваальсовых и электростатических (рис. 2).

Ван дер Ваальсовы взаимодействия образуются дисперсионно между неполярными ароматическими кольцами Ф и остатками аминокислот соответствующих протеинов. Эти связи усиливаются за счет частич-

ного разрушения упорядоченной структуры двух поверхностей, вступающих в контакт, и одновременного высвобождения молекул воды из гидратной оболочки растворителя, где они были связаны с другими молекулами воды водородными связями (гидрофобный эффект). Эти два вида связей (дисперсионную лиганд-протеин и гидрофобную) очень часто объединяют под общим названием «гидрофобные взаимодействия». Благодаря большей поляризованности поверхности изофлавонов и флавонолов (электронная делокализация распространяется вокруг трех колец), они являются лучшими лигандами для протеинов, чем флаваноны.

При электростатических взаимодействиях, в частности образовании водородных связей, ОН-группа может выполнять

функцию донора в образовании водородной связи (через отдачу протона) и акцептора (через неконъюгированный участок, лежащий в плоскости фенольных ядер) по отношению к полярным аминокислотным остаткам и пептидным связям [3].

В дополнение к этим нековалентным обратимым взаимодействиям комплекс «флавоноид-протеин» может поддерживаться за счет редокс-реакций и ковалентных связей, которые могут возникать в результате одно- или двухэлектронной аутоокисаации Ф или путем связывания активных форм кислорода, возможно, продуцируемых самими протеинами [3]. В отличие от нековалентных обратимых взаимодействий, ковалентная конденсация с участием кислорода необратима [16]. Реакции между протеинами и полифенолами могут быть использованы для экстракции полифенолов или протеинов из растительного материала и снижения таким образом вероятности возникновения помутнений при производстве вина, пива и фруктовых соков. Благодаря Ф, которые ингибируют некоторые энзимы, фрукты становятся также устойчивыми к действию микроорганизмов.

Специфичность взаимодействия «флавоноид-протеин». У молекулы протеина, имеющей многочисленные сайты для связывания с полифенолами (например, слюнные пролин-богатые протеины), взаимосвязь с небольшими полифенолами (галлаты, катехин) не очень прочная. При увеличении количества полифенольных колец (флаванол-3-О-галлаты, олигомерные процианидины, полигаллоилглюкоза) степень связывания усиливается. Так, оксидативная полимеризация ка-

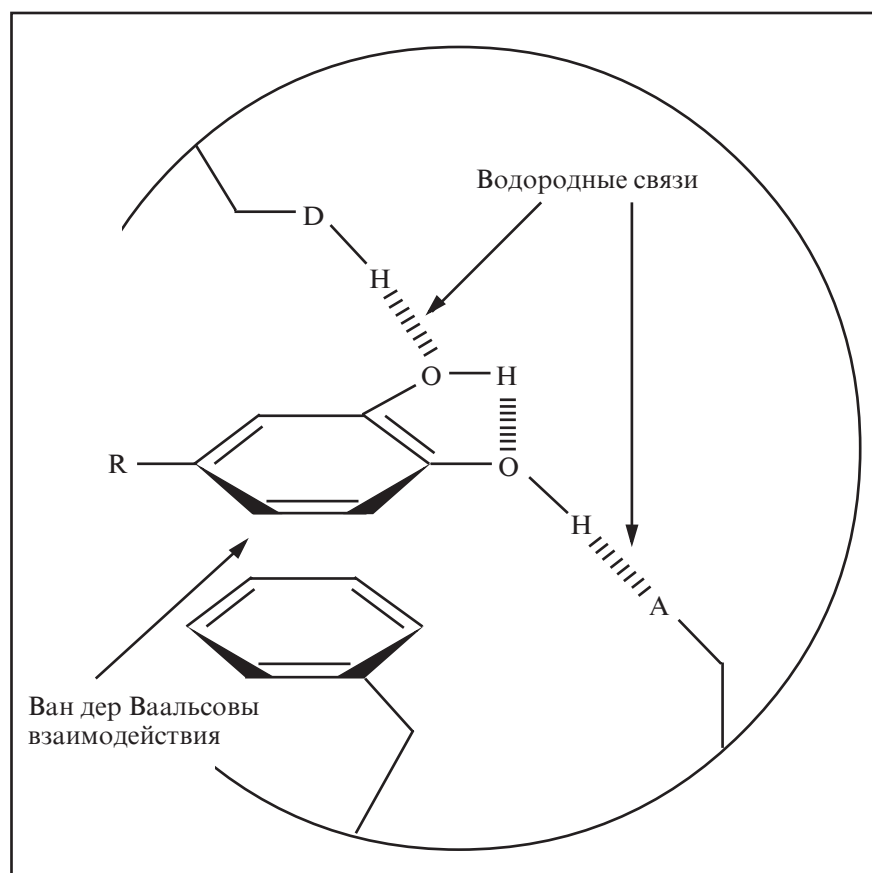


Рис. 2. Схема нековалентного взаимодействия молекул флавоноида и протеина с образованием комплекса (адаптировано по О. М. Andersen, К. R. Markham, 2005)

техина или поликондесация с высвобождением альдегидов существенно повышает аффинитет этого флавоноида к ксантиноксидазе [3]. Такая тенденция отражает сочетание водородных связей и Ван дер Ваальсовых взаимодействий и приводит к образованию неспецифических связей вдоль линейной протеиновой цепочки или на поверхности глобулярного белка.

Кроме того, известен строгий структурный аффинитет различных глобулярных протеинов, имеющих впадины (энзимы, рецепторы) для образования специфических связей с Ф (в основном с флавонами, изофлавонами и агликонами флавонолов) с константой диссоциации от 1 нМ до 1 мкМ. Скрининг 20 Ф и 16 рецепторов показал строгую специфичность в размещении радиолигандов. Только два рецептора (5НТ1 и β-адреноцептор) существенно угнетались (60 %) более чем одним флавонолом в концентрации 10 мкМ. β-адреноцептор ингибировался эпикатехином и его 3'-диокси-аналогом, а 5НТ1 проявлял высокий аффинитет к димерам 4,8-процианидина [10]. Специфичность взаимодействия «флавоноид — протеин» можно объяснить структурным сходством между некоторыми флавоноидами и биологически активными соединениями, включая коэнзимы (нуклеотиды), стероидные гормоны и нейротрансмиттеры (катехоламины).

Взаимодействие флавоноидов с протеинами слюны. В рамках исследования фармакологической активности любых соединений важным моментом является их биодоступность. При этом нельзя обойти вопрос об образовании комплексов изучаемых соединений, в частности флавоноидов, с протеинами слюны. Так, исследование спо-

собности таннинов (олигомеров процианидинов) образовывать связи с протеинами слюны может объяснить вязущие свойства таннин-богатых продуктов.

Основные протеины слюны содержат в своем составе много остатков пролина (25–42 %), благодаря чему способны связывать и осаждать Ф. Слюнные протеины включают в себя типичные 19-фрагментарные последовательности из пролина, глутатиона и глицина, повторяющиеся от 5 до 15 раз и формирующие протеины с 150 аминокислотными остатками. Эти протеины имеют вытянутую конформацию с множеством участков для связывания с полифенолами [3].

Особенно прочны взаимодействия слюнных протеинов с процианидинами (конденсированными таннинами), которые имеют несколько 1,2-дигидрокси или 1,2,3-тригидроксибензольных колец, позволяющих создать многочисленные связи с молекулой пролин-богатого протеина. После достижения достаточной концентрации полифенола и связывания его с молекулой протеина взаимодействие молекулы полифенола со второй молекулой протеина проходит путем обширной агрегации, в результате чего формируются коллоидные частицы разных размеров.

В детальных исследованиях магнитно-ядерного резонансного анализа использовали типичные пролин-содержащие фрагменты из 20 аминокислот, включающих 7–8 остатков пролина, определили основные характеристики их взаимодействия с полифенолами [17; 18] и сделали следующие заключения.

Остатки пролина в протеиновой цепочке создают специфические участки для связей

преимущественно с фенольными кольцами. Взаимодействие осуществляется за счет дисперсионных сил и гидрофобных эффектов, с возможным участием водородных связей между фенольными ОН-группами и атомом кислорода в третичной амидогруппе, соединенной с предшествующим остатком пролина.

Размеры участка связывания ограничены остатками пролина, каждый из которых соответствует одной молекуле полифенола с низкой молекулярной массой. Количество сайтов в молекуле протеина для связывания с полифенолами более крупных размеров сокращается за счет объединения участков. Например, 19-мерный пептид с 8 остатками пролина способен связать 7–8 молекул эпигаллокатехин-3-О-галлата (ЭГКГ) или только 2 молекулы β-1,2,3,4,6-пента-О-галлоил-Д-глюкозы.

При формировании комплекса степень связывания полифенолов с протеинами зависит от химической структуры полифенола. В качестве примера можно рассмотреть комбинацию полифенолов и определенный участок для их связывания с пептидом. Константы диссоциации такого комплекса могут существенно варьировать: 0,05, 2,4, 5,0 и 0,05 мМ для β-1,2,3,4,6-пента-О-галлоил-Д-глюкозы, ЭГКГ, эпикатехина и 4,8-β-димера (процианидина В2) соответственно.

Важное значение для формирования комплекса имеет объединение между участками связывания в молекуле пептида. Так, аффинитет ЭГКГ к 19-мерному пептиду с 8 остатками пролина примерно в 50 раз сильнее, чем к 7-мерному пептиду с 2 сайтами для ЭГКГ. Также комплексообразование полифенолов с основным протеином

слюны на всю длину молекулы гораздо прочнее, чем этих же полифенолов с отдельными белковыми фрагментами. По всей видимости, протеины слюны заворачиваются вокруг молекул полифенолов для образования связей. Однако поскольку остатки пролина придают определенную жесткость структуре протеина, что приводит к некоторому ограничению вращения, для эффективного взаимодействия с полифенолом конформация пептида, вероятно, несколько вытягивается.

Взаимодействие «полифенол-протеин слюны» не зависит от pH и может осуществляться в широких пределах — 3,8–6,0, тогда как степень преципитации выше и размеры частиц больше при высоких значениях pH. Действительно, при высоких показателях pH общий заряд пептидных фрагментов должен быть ниже, чтобы благоприятствовать агрегации. С другой стороны, при повышении значений pH может возникать частичная аутооксидация полифенолов. Так, при 24-часовой инкубации ЭГКГ с протеином происходит накопление электрофильных промежуточных *o*-хинонов, которые могут ковалентно скреплять фрагменты протеина с Ф. Поэтому не исключено, что формирование ковалентных связей в комплексе «полифенол — протеин» существенно повышает прочность конгломерата при высоких значениях pH [17; 18].

Гистидин-богатые протеины слюны — гистатины — способны также осаждать таннины, причем более эффективно, чем пролин-богатые протеины, особенно при нейтральных значениях pH и высоких концентрациях таннинов. Гистатины имеют очень короткую последовательность аминокислотных остатков

— от 7 до 38. Магнитно-ядерный резонансный анализ взаимодействия между ЭГКГ и гистатином 5 показал, что протеин в основном состоит из остатков гистидина, лизина и аргинина (около 60%), лишен вторичной структуры и связывает от 6 до 7 молекул флаванола с константой диссоциации 1 мМ [3].

Взаимодействие флавоноидов с протеинами плазмы. При поступлении Ф в желудочно-кишечный тракт человека большая часть этих соединений взаимодействует с кишечной микрофлорой и после всасывания претерпевает процессы конъюгации в печени. Эти превращения сопровождаются удалением углеводного остатка, фенольных гидроксиллов, глюкуронированием, сульфатацией, метилированием, отщеплением ароматических колец до образования простых фенольных кислот. Далее с током крови конъюгаты Ф поступают к органам и тканям, в которых могут оказывать биологическое действие. В связи с этим возникает вопрос о транспорте этих соединений.

В литературе имеется ряд сообщений об образовании комплексов Ф с протеинами крови. Так, F. Zsila et al. обнаружили, что оптическая абсорбция конъюгатов флавонолов из плазмы крови крыс, получавших с кормом кверцетин или рутин, имела батохромный сдвиг по сравнению с типичными флавонолами. Подобный феномен зарегистрирован авторами при добавлении сывороточного альбумина (СА) к растворам флавонолов, что позволяет заключить о взаимодействии циркулирующих флавонолов с СА [19]. С другой стороны, хорошо известно, что в плазме крови человека или животных после употребления пи-

щи, обогащенной кверцетином или рутином, обнаруживаются глюкурониды, сульфоглюкуроны и метилированные конъюгаты кверцетина. Следовательно, биологически обоснованы исследования комплексов альбуминов плазмы с конъюгатами кверцетина, а не с его агликоновой формой.

O. Dangles, C. Dufour детально исследовали взаимосвязь различных конъюгатов кверцетина и некоторых Ф с человеческим СА (ЧСА) и бычьим СА (БСА) по константам связывания [20]. Кверцетин-7-О-сульфат имеет высокий аффинитет к ЧСА и БСА, тогда как дополнительная сульфатация 4'-ОН-групп существенно ослабляет связь с обоими альбуминами. Гликозилирование или сульфатация 3-ОН, метилирование 3'-ОН (изорамнетин) и отсутствие ОН-группы в 3'-положении (кемпферол) также существенно снижают аффинитет к ЧСА и БСА. Анализ полученных данных говорит о важности свободных ОН-групп в 3'-положении для прочного связывания с альбуминами. Лютеолин (отсутствие 3-ОН), так же как кверцетин, взаимодействует с БСА, но не с ЧСА.

Процесс метилирования 4'-ОН (кверцетин → тамариксетин; лютеолин → диосметин) повышает степень связывания флавоноидов с СА. Аффинитет 4'-О-метилкверцетина к ЧСА достаточно высокий и идентичен таковому для метаболита кверцетина, обнаруженного в желчи и моче. Байкалеин (5,6,7-тригидроксифлавонол) и его 7-О-β-D-глюкуроноид (байкалин) прочно связываются как с БСА, так и с ЧСА. Изофлавонол генистеин является не очень прочным лигандом для альбуминов. Флаванон нарингенин обладает низким аффинитетом к обо-

им альбуминам, особенно к ЧСА [20].

О. Dangles, С. Dufour провели также исследования по специфичности связывания конкретных участков молекулы СА с Φ для их переноса. Индентификацию участков связывания осуществляли с использованием известных маркеров — дансиласпарагин и варфарин для субдомена ПА, ибупрофен и диазепам для субдомена ША. Было установлено, что кверцетин связывается очень прочно с участком, локализованным в субдомене ПА для обоих СА. Необходимо добавить, что участок для связывания кверцетина в субдомене ПА ЧСА достаточно обширный и подходит для других лигандов, таких как салицилат и варфарин. Сайты ЧСА, связывающие различные ксенобиотики, линейные и состоят из основных аминокислот (лизина и аргинина) и неполярных аминокислот (тирозина, триптофана, лейцина) [20]. Образование комплекса осуществляется при помощи дисперсионных сил, гидрофобных и, возможно, кулоновских взаимодействий. Связь в комплексе «флавоноид — альбумин» неконкурентна по отношению к жирным кислотам [19].

О взаимодействии Φ с другими протеинами плазмы мало известно. Имеются сведения о слабой степени связывания кверцетина с α 1-гликопротеином. При пропускании плазмы крови человека через колонку с ЭГКГ-подобной сефарозой удерживались фибриноектин, фибриноген и гистидин-богатый гликопротеин. Возникновение связей между ЭГКГ и другими протеинами плазмы подтверждают исследования с использованием точечных проб на полосках нитроцеллюлозы. Способность катехина образо-

вывать комплекс с компонентом Аро-А-1 липопротеинов высокой плотности установлено при помощи электрофореза в ПААГ на основании молекулярных масс маркеров [3].

Вопрос взаимодействия флавоноидов с протеинами представляет интерес в рамках способности этих соединений модулировать активность ключевых энзимов, контролирующих сигнальные и исполнительные механизмы клетки: фосфодиэстеразы, протеинкиназы, ДНК-топоизомеразы, которые определяют характер клеточного ответа на воздействие гормонов и других сигнальных молекул, а также лекарственных препаратов — агонистов и антагонистов клеточных рецепторов. В настоящее время известны факты модулирования активности свыше 30 энзимных систем *in vitro*. Многие установленные эффекты подтвердились также и *in vivo*, о чем детально изложено в обзоре E. Middleton et al. [5].

Ингибирование флавоноидами некоторых протеиназ. Вопросу о взаимодействии Φ с протеиназами в современной литературе уделено очень мало внимания. Хотя известно, что развитие любой патологии сопровождается разбалансировкой регуляторных механизмов, в частности состояния протеиназ и их ингибиторов: эндогенные ингибиторы протеиназ часто не справляются со своей задачей по поддержанию баланса в системе «фермент–субстрат–ингибитор», что приводит к возникновению деструктивных, воспалительных, иммунных реакций, нарушению гомеостаза [21; 22]. Поиск ингибиторов протеиназ может быть важным шагом к созданию новых препаратов для лечения заболеваний, связанных с активацией протеоли-

за. В связи с этим нами проведены исследования *in vitro* по выявлению способности ряда коммерческих флавоноидов разных классов ингибировать панкреатические протеиназы (трипсин, химотрипсин, эластазу), а также коллагеназу, продуцируемую *Clostridium histolyticum*.

По показателю IC_{50} установили, что кверцетин, байкалеин, апигенин и лютеолин — активные ингибиторы эластазы и трипсина и малоактивные или неактивные вообще по отношению к коллагеназе и химотрипсину. Другая группа флавоноидов (гесперетин и нарингенин), наоборот, активно ингибировали коллагеназу и химотрипсин на фоне низкой активности по отношению к трипсину и при отсутствии таковой — к эластазе. Ряд соединений (генистеин, дайдзейн) оказывали примерно одинаковое среднеингибирующее действие на эластазу, трипсин и коллагеназу при слабом угнетении активности химотрипсина. В общем, показатели IC_{50} колебались в пределах 0,04–24,23 мМ [23].

Гликозидные формы флавононов (гесперидин, нарингенин), по сравнению с их агликонами, оказались более активными ингибиторами коллагеназы и трипсина. В то же время у агликонов выявлена более высокая способность ингибировать химотрипсин. Вероятно, такая неодинаковая степень ингибирования протеиназ флавоноидами зависит от особенностей структуры участка связывания Φ с молекулой энзима.

Полученные результаты свидетельствуют о широком спектре ингибиторного действия Φ на протеиназы, что позволяет отнести их к малоспецифическим ингибиторам этих энзимов. Важно подчеркнуть, что наши

исследования впервые показали влияние Ф на активность пищеварительных энзимов и подтвердили единственное сообщение об угнетении некоторыми агликонами флавонов и флавонолов трипсина с IC_{50} 10–60 мкМ, установленное Т. Maliar et al. [цит. по 3].

При рассмотрении патогенетической роли протеиназ нельзя не упомянуть мощный деструктивный фермент — лейкоцитарную эластазу (ЛЭ) (КФ 3.4.21.36 и 37). Эта сериновая протеиназа специфична к пептидным связям, образованным аланином, лейцином, валином, метионином. Лейкоцитарная эластаза — гликопротеид, содержащий около 23 % углеводных компонентов. Он состоит из одной полипептидной цепочки с молекулярной массой 28–29 кДа и рН оптимумом 7,0–7,5, обладает весьма широким спектром действия по отношению к протеинам, расщепляет протеины плазмы и практически все компоненты соединительной ткани, нарушая процессы защиты и адаптации организма [24]. В связи с этим исследовали влияние Ф на активность ЛЭ и установили, что кверцетин наиболее активно ингибировал ЛЭ, немного уступали ему цианидин, апигенин и лютеолин. Ингибиторная активность флавоноидов нарингенина, генистеина, дайдзеина, гесперетина была в 4–6 раз ниже, чем у кверцетина. Рутин, катехин и нарингин вообще не ингибировали ЛЭ [25].

Полученные результаты существенно расширили перечень Ф — ингибиторов ЛЭ, который до наших исследований, по данным I. Dell'Aica et al. и F. Meloni et al., состоял из трех соединений: эриодиктиола, гипперозиды и эпигаллокатехингаллата [24; 26]. Сравнивая активность

исследованных нами Ф и известных ингибиторов ЛЭ по уровню IC_{50} , важно отметить, что ингибиторная способность наиболее активных ингибиторов ЛЭ (кверцетина, лютеолина, апигенина, цианидина, байкалина и изофлавонов) примерно в 60–100 раз ниже, чем эндогенного α_1 -ингибитора протеиназы, имеющего решающее значение в инактивации ЛЭ при воспалении. Но, с другой стороны, эти Ф обладают более высокой активностью, чем некоторые натуральные и синтетические ингибиторы ЛЭ. Так, IC_{50} кверцетина в 20 раз ниже этого показателя у эластинала (микробиологического ингибитора ЛЭ), в 25–100 раз ниже, чем у цефалоспоринов, β -лактама и трифлуорометилкетонов, которые используют для лечения воспалительных заболеваний. Ингибирование ЛЭ кверцетином также более выражено по сравнению с действием стандартных ингибиторов сериновых протеиназ (овомукоид, фенилметилсульфонилфторид и апротинин), умеренно и обратимо подавляющих активность ЛЭ. Даже Ф с низкой ингибиторной активностью, по нашему определению (гесперидин и софорикозид с IC_{50} около 7 мМ), могут составить достойную конкуренцию таким известным ингибиторам ЛЭ, как эластинал, цефалоспорины, β -лактамы и трифлуорометилкетоны, поскольку IC_{50} последних, по данным I. Dell'Aica et al. [24], примерно в 2 раза выше, чем у гесперидина и софорикозиды.

С целью выяснения возможного механизма взаимодействия и типа ингибирования флавоноидами протеиназ проведено определение константы Михаэлиса по методу Лайнуивера — Бэрка. Установлено, что после взаимодействия флавоноидов с протеиназами константа

Михаэлиса увеличивается в 1,26–3,92 раза и одновременно снижается V_{max} . Такую ситуацию можно охарактеризовать как частично конкурентный или смешанный тип ингибирования [25]. То есть, возможно, Ф не взаимодействуют с активным центром энзима, но влияют на его структуру, связываясь с рядом расположенным участком настолько близко к активному центру, что происходит его деформация, вследствие чего сродство энзима к субстрату уменьшается и скорость протекания реакции снижается. Ингибирование протеиназ может осуществляться и за счет хелатирования ионов металлов: Ф могут быть лигандами для катиона комплексообразователя, который находится в активном центре энзима (Zn^{2+}), или для активаторов протеиназ (Ca^{2+} и Mg^{2+}). Связывание может проходить по реакции Майяра: группы =O или –ОН флавоноидов могут конденсироваться с –NH₂ группами остатков аминокислот лизина, триптофана, гистидина или с –ОН группами серина, треонина, тирозина, входящими в активный центр протеиназ [27]. Осуществляя взаимодействие по какому-либо из этих механизмов, Ф изменяют структуру активного центра энзима, т. е. оказывают частично конкурентное действие на протеиназы, хотя последние находятся одновременно в соединении и с субстратом, и с флавоноидом.

Относительно антиоксидантных ферментов описана способность некоторых Ф повышать активность каталазы в костной ткани крыс *ex vivo* [28], а также способность генистеина и дайдзеина при длительном пероральном введении крысам повышать активность суперок-

сиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы в сыворотке крови, печени, сердце и тканях десны [29].

Итак, флавоноиды в качестве компонентов пищи или лекарственных препаратов взаимодействуют с широким спектром протеинов, участвуя в различных метаболических процессах человека. Эти соединения образуют обратимые неспецифические связи с протеинами (например, танины с пролин- или гистидин-богатыми протеинами слюны), приводящие к преципитации, связываются с транспортными протеинами, осуществляют неспецифическое ингибирование или активацию энзимов, взаимодействуют с рецепторами. К тому же взаимодействие «флавоноид–протеин» может модулировать редокс-свойства флавоноидов, что определяет, в конечном счете, их антиоксидантную и, в некоторых случаях, прооксидантную активность. После одной или двухэлектронной оксидации Ф могут также образовывать необратимые ковалентные связи с протеинами.

В заключение следует отметить, что дальнейшие исследования биодоступности флавоноидов, их аффинитета к специфическим протеинам необходимы для более точного определения биологических эффектов с целью создания эффективных и безопасных средств для профилактики и лечения заболеваний современного человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чекман І. С. Флавоноїди: фармакотерапевтичний аспект / І. С. Чекман, І. В. Завалько // Фітотерапія. Часопис. – 2008. – № 1. – С. 3–11.
2. *The Science of flavonoids* / ed. by E. Grotewold. – N. Y. : Springer Science, 2006. – 273 p.
3. Andersen O. M. Flavonoids: chemistry, biochemistry and application / O. M. Andersen, K. R. Markham. – N. Y. : CRC Press, 2005. – 1256 p.
4. Смірнов О. Флавоноїди рутин і кверцетин. Біосинтез, будова, функції / О. Смірнов, О. Косик // Вісник Львівського університету. Серія Біологія. – 2011. – № 56. – С. 3–11.
5. Middleton E. The effect of plant flavonoides on mammalian cells: Implications for inflammation, heart disease and cancer / E. Middleton, C. Kandaswami, T. Theoharides // Pharmacological Review. – 2000. – Vol. 52, N 4. – P. 673–701.
6. Havsteen B. H. The biochemistry and medical significance of flavonoids / B. H. Havsteen // Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 96. – P. 67–81.
7. Phenols in the plant and in man. The potential for possible nutritional enhancement of the diet by modifying the phenols content or profile / A. J. Parr, G. P. Bolwell // J. Sci. Food and Agriculture. – 2000. – Vol. 80. – P. 985–1003.
8. Загородний М. І. Вплив кверцетину на проникливість мембран еритроцитів у щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією / М. І. Загородний // Ліки. – 2007. – № 3/4. – С. 80–84.
9. Перекисне окиснення ліпідів у патогенезі атеросклерозу та можливості його корекції ліпофлавоном / Г. В. Белік, Т. О. Куценко, Ю. В. Столетов, Н. І. Прокопшак // Медична хімія. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 57–61.
10. Зупанець І. А. Експериментальне вивчення фармакологічних властивостей парентеральної форми кверцетину в умовах розвитку хронічної ниркової недостатності / І. А. Зупанець, С. К. Щебеко, Д. С. Харченко // Вісник фармації. – 2009. – № 2 (58). – С. 75–78.
11. Крикова А. В. Противоаритмічне действие флавоноидов при аритмогенных поражениях миокарда на фоне субхронического введения спирта этилового / А. В. Крикова // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. – 2006. – № 4. – С. 20–21.
12. Kuhad A. Highlights from the 3rd International Conference on Polyphenols and Health. Current trends in polyphenol research: from Mother Nature to Molecular mechanisms / A. Kuhad, K. Chopra // Drugs of the Future. – 2008. – Vol. 33 (3). – P. 249–287.
13. On the potential use of flavonoids in the treatment and prevention of pancreatic cancer / A. Roginsky, M. V. Ujiki, X. Z. Ding, T. E. Adrian // In vivo. – 2005. – Vol. 19, N 1. – P. 61–67.
14. Russo G. L. Ins and outs of dietary phytochemicals in cancer chemoprevention / G. L. Russo // Biochem. pharmacol. – 2007. – Vol. 74, N 4. – P. 533–544.
15. Anti-inflammatory activity of fisetin in human mast cell (HMC-1) / H.-H. Park, S. Lee, J.-M. Oh [et al.] // Pharmacological Research. – 2007. – Vol. 55. – P. 31–37.
16. Proteflavid: composition of natural flavonoids. Mechanisms of antiviral activity / S. Rybalko, M. Zavelevich, G. Danilenko [et al.] // Drugs of Future. – 2007. – Vol. 32 (Suppl. A). – P. 58–59. – (6th AFMC Intern. Med. Chem. Sympos).
17. Hollman P. C. H. Dietary flavonoids: intake, health effects and bioavailability / P. C. H. Hollman, M. B. Katan // Food Chem. Toxicol. – 1999. – Vol. 37. – P. 937–956.
18. Scalbert A. Dietary intake and bioavailability of polyphenols / A. Scalbert, G. Williamson // J. Nutr. – 2000. – N 130. – P. 2073S–2085S.
19. Zsila F. Probing the binding of the flavonoid, quercetin to human serum albumin by circular dichroism, electronic absorption spectroscopy and molecular modeling methods / F. Zsila, Z. Bikadi, M. Simonyi // Biochem. Pharmacol. – 2003. – N 65. – P. 447–456.
20. Dufour C. Flavonoid-serum albumin complexation: determination of binding constants and binding sites by fluorescence spectroscopy / C. Dufour, O. Dangles // Biochem. Biophys. Acta. – 2005. – Vol. 1721. – P. 164–173.
21. Металлопротеїнази матрикса нормальних тканин людини / П. З. Хасигов, О. В. Подобед, С. А. Кцоєва [и др.] // Біохімія. – 2001. – Т. 66, вип. 2. – С. 167–179.
22. Неоднородність показателів сировоточної активності матричних металлопротеїназ при хронічному ендометриозі / Г. Т. Сухих, Г. М. Соболева, Е. С. Силантьєва [и др.] // Бюлетень експериментальної біології і медицини. – 2007. – Т. 143, № 4. – С. 455–457.
23. Макаренко О. А. Антипротеїназна активність флавоноїдів / О. А. Макаренко, А. П. Левицький, І. В. Ходаков // Вісник Одеського національного університету. Серія Біологія. – 2010. – Т. 15, вип. 17. – С. 29–36.
24. New phytoweapons to curb leukocyte elastase / I. Dell'Aica, R. Caniato, S. Biggin, S. Garbisa // Drugs of the Future. – 2006. – Vol. 31 (9). – P. 827–835.
25. Макаренко О. А. Деструктивна роль еластази в патогенезі остеопорозу та інгібіція її активності флавоноїдами / О. А. Макаренко // Медична хімія. – 2011. – Т. 13, № 2 (47). – С. 107–111.
26. Effects of 3'-hydroxyfarrerol (1dB 1031), a novel flavonoid agent, on phagocyte products / F. Meloni, P. Ballabio, M. Gorrini [et al.] // Inflammation. – 1995. – Vol. 19. – P. 689–699.
27. Цебржинський О. І. Токсикологія. Вибрані лекції : навч. посібник / О. І. Цебржинський, Г. Г. Трохименко. – Полтава : ТОВ «Полімет», 2010. – 208 с.
28. Макаренко О. А. Антиоксидантні механізми дії флавоноїдів у кістковій тканині / О. А. Макаренко // Одеський медичний журнал. – 2010. – № 5 (121). – С. 17–20.
29. Розсаханова Л. М. Порівняльна антиоксидантна ефективність препаратів, що містять біофлавоноїди / Л. М. Розсаханова, А. П. Левицький, О. А. Макаренко // Одеський медичний журнал. – 2004. – № 1 (81). – С. 21–24.

УДК 547.814.5+577.112+539.196

О. А. Макаренко, А. П. Левицкий

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ФЛАВОНОИДОВ С ПРОТЕИНАМИ

Флавоноиды — группа полифенольных соединений $C_6 - C_3 - C_6$ ряда, синтезирующихся исключительно в высших растениях. Многочисленные биологические эффекты, которые проявляют флавоноиды в организме человека, базируются на двух фундаментальных свойствах: антиоксидантных эффектах и способности к образованию комплексов с протеинами. При взаимодействии с протеинами флавоноиды могут действовать как ингибиторы многочисленных энзимов и/или как лиганды рецепторов, вовлеченных в сигнальную трансдукцию. В обзоре рассматриваются вопросы образования нековалентных связей между флавоноидами и протеинами (Ван дер Ваальсовы и электростатические), неспецифического и специфического связывания таннинов с пролин- и гистидин-богатыми протеинами слюны, ведущего к преципитации комплекса «флавоноид–протеин», взаимодействия с транспортными протеинами плазмы и ингибирование некоторыми флавоноидами протеиназ.

Ключевые слова: флавоноиды, протеины слюны, альбумины плазмы, взаимодействие «флавоноид–протеин», ингибирование протеиназ.

UDC 547.814.5+577.112+539.196

O. A. Makarenko, A. P. Levitsky

FLAVONOID-PROTEIN INTERACTION

Flavonoids is a group of polyphenolic compounds $C_6 - C_3 - C_6$ series, which are synthesized exclusively in higher plants. Numerous biological effects that show flavonoids in the human body are based on two fundamental properties: antioxidant effects and the ability to form complexes with proteins. The interaction of flavonoids with proteins can act as inhibitors of numerous enzymes and/or as ligands of receptors involved in signal transduction. The review deals with the formation of non-covalent bonds between flavonoids and proteins (Van der Waals and electrostatic), nonspecific and specific binding of tannins with proline- and histidine-rich proteins of saliva, leading to precipitation of the complex “flavonoid–protein”, interact with transport proteins of plasma and inhibition by some flavonoids of proteinases.

Key words: flavonoids, proteins of saliva, albumin of plasma, “flavonoid–protein” interaction, inhibition of proteinases.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї