

УДК 378.65.011.56

Є. А. ПОЛИВАНОВ^і**КВАНТОВО-ХІМІЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ СИСТЕМИ «ГЛУТАТІОН-ПЕКТИН» ТА ОЦІНКА МОЖЛИВОСТІ ЇЇ ВИКОРИСТАННЯ У СКЛАДІ ХАРЧОВИХ ПРОДУКТІВ**

У статті приведені результати аналітичного дослідження властивостей глутатіону, як коротколанцюгового пептиду. Проаналізовано можливість підвищення харчової та біологічної цінності за рахунок його внесення до складу харчової продукції. Глутатіон активізує процеси асиміляції та дисиміляції в організмі людини, результатами яких є оновлення клітин, їх захист від негативних факторів впливу зовнішнього середовища та мутації. Глутатіон, як усі коротколанцюгові пептиди, може бути зруйнованим під впливом кислотності шлунку, механічних ушкоджень, появи вологи, у разі вмісту у сухих продуктах. У матеріалах статті запропоновано шляхи стабілізації глутатіону шляхом уміщення його до матриці пектинового гелю та, у такий спосіб, прогнозується вирішення проблеми нестачі даного коротколанцюгового пептиду в організмі. Засобами квантово-хімічного моделювання, описані способи зв'язування глутатіону з функціональними групами залишків галактуранових кислот, що є складовими пектину.

Ключові слова: глутатіон, пектин, квантово-хімічне моделювання, коротколанцюгові пептиди, цистеїн, гліцин, глутамін.

Е. А. ПОЛИВАНОВ**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СИСТЕМЫ «ГЛУТАТИОН-ПЕКТИН» И ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ ЕЁ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В СОСТАВЕ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ**

В статье приведены результаты аналитического исследования свойств глутатиона, как короткоцепочечного пептида. Проанализирована возможность повышения пищевой и биологической ценности за счет его внесения в состав пищевой продукции. Глутатион активизирует процессы ассимиляции и диссимилиации в организме человека, результатами которых являются омоложение клеток, их защита от негативных факторов влияния окружающей среды и мутации. Глутатион, как все короткоцепочечные пептиды, может быть подвержен деструкции под действием кислотности желудка, механических повреждений, появления влажности, в случае содержания в сухих продуктах. В материалах статьи предложены варианты стабилизации глутатиона, путем помещения его в матрицу пектинового геля и, таким образом, прогнозируется решение проблемы нехватки данного короткоцепочечного пептида в организме. По средствам квантово-химического моделирования, описаны способы связывания глутатиона с функциональными группами остатков галактурановой кислот – составляющих пектина.

Ключевые слова: глутатион, пектин, квантово-химическое моделирование, короткоцепочечные пептиды, цистеин, глицин, глутамин.

Y. A. POLYVANOV**QUANTUM-CHEMICAL MODELING OF GLUTATHIONE-PECTIN SYSTEM AND EVALUATION OF THE POSSIBILITY OF THEIR USING IN THE FOODSTUFFS COMPOSITION**

The article presents the results of the analytical study of glutathiones properties, as a short chain peptide, and analyzed the possibility of increasing the nutritional and biological value due to its introduction into food products. Glutathione activates assimilation and dismulson processes in the organism, the results of which are the cells rejuvenation, their protection from negative factors of influence and mutations. Glutathione, like all short-chain peptides, has the ability to break down under the influence of various factors (acidity of the stomach, mechanical effects, and the appearance of moisture in dry foods). The article proposes the solution of the problem of glutathione lack in the organism and the difficulties of the restoration of its level in the organism by means of its stabilization in the pectin matrix. The article describes a method of combining glutathione with functional groups of galacturonic acid residues, using quantum-chemical modeling.

Keywords: glutathione, pectin, quantum-chemical modeling, short chain peptides, cysteine, glycine, glutamine.

Вступ. Глутатіон вважається одним з найпотужніших антиоксидантів. Така інформація була надана доктором Марком Хайманом, після багаторічного вивчення цієї речовини та доведення корисного впливу її на організм людини. Крім того, кілька клінічних досліджень довели, що всі люди, які страждають на важкі хронічні захворювання, мають недостатню кількість глутатіону. На сьогодні, глутатіон – один з найбільш досліджених антиоксидантів. Важливий та корисний вплив цієї речовини на організм людини описаний у понад 100 тисяч наукових публікацій.

Глутатіон (GSH) – трипептид, утворений з трьох амінокислот – гліцину, глутамінової кислоти (глутамату) і цистеїну. Функції GSH численні: 1. Відновлення та ізомеризація дисульфідних зв'язків; 2. Вплив на активність ферментів, а також інших білків; 3. Утримання мембранних та коферментних функцій; 4. Участь в обміні ейкозаноїдів; 5. Резервування цистеїну; 6. Вплив на біосинтез нуклеїнових кислот та білка тощо.

Організм людини настроєний на самостійне виробництво глутатіону. Основний синтез відбувається у печінці. Однак, такі фактори, як

погане харчування, забруднення середовища, наявність інфекцій, токсинів і лікарських препаратів, стрес і травми здатні руйнувати власний глутатіон та гальмувати його подальший синтез. Таким чином, можна констатувати тенденцію, щодо зменшення його кількості з віком. Дослідження показують, що рівень глутатіону скорочується з 12% до 8% за перше десятиліття, починаючи з віку 20 років [1].

Рівні глутатіону також скорочуються при постійних перенапруженнях імунної системи, таких, як вже раніше зазначалося, що викликані присутністю вірусів та інфекцій, несприятливим впливом навколишнього середовища. Через нестачу глутатіону організм піддається збільшенню кількості вільних радикалів і розпаду клітин внаслідок окисного стресу. Через це перевантажуються печінка, а вона разом з тим ушкоджується і не може коректно виконувати свою роботу по детоксикації організму.

Постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими чи практичними завданнями. Дефіцит глутатіону відзначається при широкому спектрі захворювань. З них відмічені такі, що притаманні більшості населення: синдром

© Є. А. Поливанов, 2018

хронічної втоми, серцево-судинні захворювання, рак, хронічні інфекції, аутоімунні захворювання, діабет, аутизм, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, артрит, астма, запальні процеси у нирках та печінці тощо. Отже, функція організму людини виробляти і підтримувати високий рівень глутатіону, має важливе значення на шляху відновлення організму після долання хронічних недуг. Особливо важливим є його присутність в організмі, як засобу профілактики низки захворювань.

Глутатіон є ключовим елементом антиоксидантного захисту, оскільки він здатний активувати дію інших антиоксидантів, таких як аскорбінова кислота, вітамін Е та бета-каротин, забезпечуючи своєю присутністю їх стабільність від окислення. Як відомо, тільки у нативному стані означений перелік антиоксидантів здатний протидіяти вільним радикалам. Глутатіон «реанімує» дані речовини, відновлюючи захисний резерв організму [2].

Одним з факторів, що заважають вирішити проблему дефіциту глутатіону в організмі є згубна дія на нього агресивного середовища шлунка. За існуючою інформацією, потрапляючи в шлунок, він практично повністю руйнується. Цим і зумовлена головна проблема в насиченні організму цим нутрієнтом. У зв'язку з чим виникає складність додаткового внесення його в організм. Природний синтез глутатіону відбувається у печінці, тобто у зоні, де немає агресивного кислотного середовища. Внесення глутатіону через ротову порожнину свідомо наражає даний коротколанцюговий пептид на небезпеку бути деструктованим під час проходження крізь шлунок. Тому, існує велика вірогідність того, що пропозиції харчових добавок, які містять глутатіон, не зможуть бути максимально корисними у напрямку збільшення трипептиду в організмі, оскільки такий спосіб внесення не в достатній мірі гарантує його накопичення і участь у реакціях метаболізму.

Отже, створення таких умов, які гарантують стабільність структури глутатіону під час проходження відділу шлунку у разі перорального надходження, є важливою задачею розробок харчових комплексів та добавок, де позиціонується вміст даного важливого для життя трипептиду.

Слід також врахувати те, що в якості альтернативи штучно створеним харчовим комплексам, існують кілька способів сприяння підвищенню вмісту цього найважливішого з антиоксидантів в організмі. По-перше, це споживання природних харчових систем, що мають у складі вітаміни групи В, сірку, присутність яких сприяє синтезу глутатіону природним шляхом. Такі активатори синтезу три пептиду містяться у всіх видах капусти, шпинаті, селері, а також кавунах, полуниці, авокадо, насінні соняшника, кабака і майже в усіх видах горіхів. Інший спосіб збільшення глутатіону в організмі – надходження, навіть і пероральним шляхом, але у стабілізованому стані,

тобто із залученням речовин, які здатні виступити у ролі деякої матриці, стабільної в умовах проходження крізь шлунок, однак нестійкою у відділі тонкого кишківника. Дане дослідження потребує попереднього етапу моделювання, скільки існує багато факторів створення даної системи, що вимагають детального вивчення на молекулярному рівні. Це можна вирішити шляхом створення квантово-хімічних моделей із подальшою їх оптимізацією геометрії в умовах водного середовища та у присутності протонуваних форм водню, тобто за умов знижених рН. Саме це стало основною метою даної статті, завданнями до якої виступили:

1. Аналітичний огляд існуючих пропозицій щодо стабілізації глутатіону;
2. Розробка квантово-хімічних моделей, здатних виступити стабілізаторами глутатіону за реальних умов.

Аналітичний огляд. Головною зброєю імунних клітин в боротьбі з токсинами, шкідливими мікроорганізмами є вільні радикали. Тому самі клітини, відповідно, також потребують захисту. У випадку, якщо глутатіону в організмі недостатньо, лімфоцити змушені нейтралізувати атаку вільних радикалів, внаслідок чого вони гинуть і робота імунної системи, як негативний факт, значно порушується. В теорії, у разі незначного токсичного навантаження, синтез глутатіону здатний поновлюватися в організмі. Однак потрібно враховувати, що здатність організму продукувати глутатіон і повторно його використовувати, визначається генами GSTM1, GSTP1 та іншими, подібними до них. Тобто, енергетичний та хімічний потенціал глутатіону у різних людей є різним. Відмічено, що майже у 35% населення планети спостерігається нестача активності глутатіону.

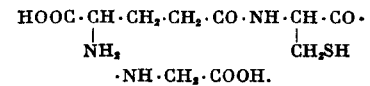
Оскільки більшості населення не вистачає «програмного забезпечення» для повної детоксикації, майже у половини населення в даний час організм має обмежені можливості для знешкодження токсинів. У цих людей є недостатньою функція GSTM1 – одного з найбільш важливих генів, необхідних для вироблення і метаболізму глутатіону в організмі. Тому вони легко наражаються на небезпеку інфекційних та хронічних захворювань, а також знаходяться у групі ризику виникнення онкологічних хвороб.

Вироблення глутатіону в організмі залежить від віку. Починаючи з 28 років, щороку його синтез зменшується приблизно на 1%, і з кожним відсотком падіння рівня активного глутатіону зростає ризик виникнення небезпечних захворювань.

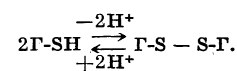
Вчені вважають, що при падінні рівня глутатіону до 90% від оптимального процес погіршення здоров'я стає незворотнім. Накопичення токсинів в організмі призводить до ще більшого падіння рівня глутатіону, а коли його стає менше 70%, настає реальна загроза втрати здоров'я надовго, майже назавжди [3]. Тому, необхідно проаналізувати існуючу інформацію та винайти шляхи поновлення

синтезу і підвищення рівня засвоєння глутатіону задля збереження здоров'я та життя людини будь-якого віку [2]. За наведеною вище інформацією було висунуто такі пропозиції: 1. Включення в раціон продуктів, що містять сірку. Це – часник, цибуля, капуста (білокачанна, броколі, цвітна, брюссельська), крес-салат, редис, ріпа. 2. Вживання сухого сироваткового білку високої якості та споживання харчових систем, що містять N-ацетилцистеїн, що є попередником глутатіону. 3. Споживання продуктів із вмістом альфа-ліпоєвої кислоти. означена сполука також є антиоксидантом, робота якої багато в чому аналогічна з роботою в організмі глутатіону. Тому, коли ліпоєвої кислоти потрапляє у нормі і вище, запаси глутатіону виснажуються повільніше. Крім того, альфа-ліпоєва кислота бере участь у відновленні глутатіону. 4. Насичення організму фолатами, вітамінами B6 і B12. Ці речовини необхідні для біосинтезу глутатіону. Фолати повинні застосовуватися у формі 5-метилтетрагідрофолату, B6 – у формі P5P, B12 – у формі метилкобаламіну. 5. Споживання продуктів, що містять селен, який ініціює синтез глутатіону. Селен є в тунці, палтусі, сардинах. А також в яловичині і індичці. Але лише в тому випадку, якщо вони вирощені натуральним способом. 6. Споживання продуктів, що є джерелами вітамінів С і Е. 7. Споживання добавок з розторопші. Дана лікарський рослина здатна підсилювати синтез глутатіону, особливо в клітинах печінки, де запаси речовини виснажуються швидше.

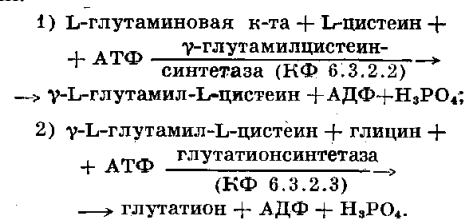
L-γ-глутаміл-L-цистеїніл-гліцин – біологічно активний трипептид. Складається із залишків γ-глутамінової кислоти, цистеїну та гліцину. Може існувати в окисненій (Г-S—S-Г) та відновленій (Г-SH) формі. Відкрито кілька фізіологічних функцій глутатіону. Відновлена форма, яка захищає SH-групи білків від окиснення різними окиснювальними чинниками. Механізм захисту полягає в окисненні SH-групи самого глутатіона з утворенням окисненої форми і збереженням SH-груп білків в активній відновленій формі. Глутатіон виступає кофактором деяких оксидоредуктаз — гліоксилази, формальдегіддегідрогенази. Важлива роль належить глутатіону у зв'язуванні вільних радикалів, відновленні пероксиду водню та інших пероксидів, що запобігає розвитку вільнорадикальних процесів. Глутатіон бере участь у транспорті амінокислот через плазматичні мембрани еритроцитів та інших клітин (мозку, нирок) – γ-глутамілтрансферазний цикл. Шляхом кон'югації з глутатіону під дією ферменту глутатіон-трансферази знешкоджується низка ксенобіотиків, а також інактивуються деякі ендogenousні метаболіти (естрадіол, простагландини, лейкотрієни) [4]. Глутатіон – трипептид, який бере активну участь у багатьох окисно-відновних перетвореннях в організмі людини і тварин і забезпечує функціонування ряду SH-залежних ферментів, C₁₀H₁₇O₆N₃S:



Особливістю будови глутатіону є те, що залишок глутамінової к-ти в його молекулі утворює пептидний зв'язок з цистеїном за рахунок своєї гамма-, а не альфа-карбоксильної групи, як це властиво білкам. Головною функціональною групою глутатіону є тіолова (сульфгідрильна) група (SH-група), тому широко поширене скорочена назва глутатіону як Г-SH (G-SH). Така сульфгідрильна (відновлена) форма глутатіону легко піддається окисненню як ферментативним, так і неферментативним шляхом (під дією м'яких окислювачів, наприклад, йоду або фериціаніду), в результаті чого утворюється дисульфідна (окислена) форма глутатіону (Г-S-S-Г). Цей процес є оборотним:



Біосинтез глутатіону відбувається в різних тканинах з великою швидкістю і протікає в два етапи:



Було встановлено, що обидві реакції вимагають присутності іонів Mg²⁺ і в деяких випадках швидкість їх збільшується в присутності іонів K⁺ [5].

Викладання основного матеріалу досліджень.

З наведеної інформації про глутатіон наочно видно його користь та необхідність організму. Проте існує істотна проблема надходження його до організму людини, оскільки існує велика вірогідність, що значна його кількість руйнується під дією шлункового соку. Тому одним з методів вирішення цього питання ми пропонуємо метод його стабілізації матрицею пектинового гелю. Вважається, що у такій системі глутатіон матиме стійкість, тому такі гелі обов'язково знайдуть застосування в якості стабілізатора системи.

Пектин не руйнується у шлунку, у незмінному стані потрапляє до відділу тонкого кишечника і за умов зміни рН до 7–7,2 починає деструктувати, вивільняючи при цьому речовини, якими були зв'язані його ланцюги [6]. Одним з шляхів вивчення хімічної взаємодії між молекулами системи нами було запропоновано метод квантово-хімічного моделювання, за допомогою якого можна визначити функціональні групи, що мають потужний хімічний потенціал для зв'язування глутатіону з матрицею пектину [6]. Із спектра первинно створених моделей було обрано два найбільш вірогідних способи зв'язування системи глутатіон-пектин (рис. 1).

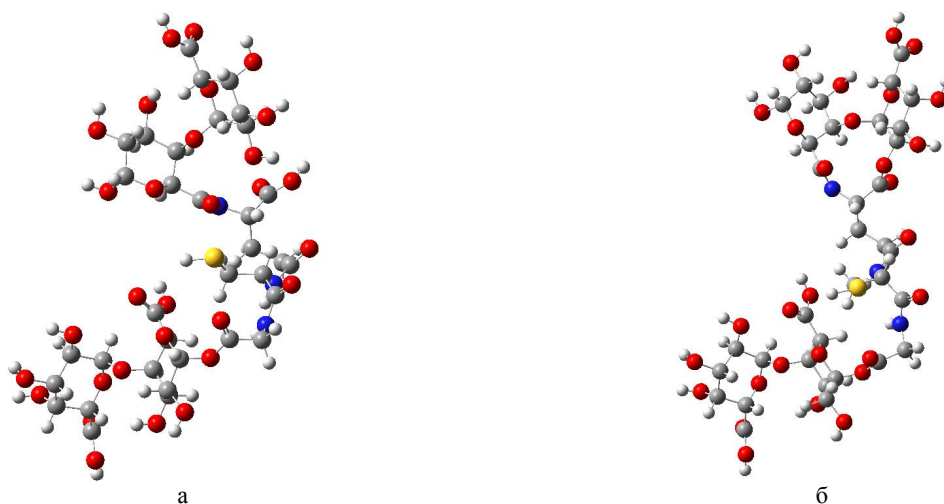


Рис. 1 – Способи зв'язування глутатіону з пектином: а) подвійне зв'язування, б) потрійне зв'язування

Раніше нами був проведений розрахунок комплексів двох димерів пектину, було чітко встановлено їх геометричне розташування. Для розрахунків з глутатіоном ми скористалися оптимізованими за геометрією димерами. Це було доведено квантово-хімічними розрахунками з використанням програмного пакету Gaussian 09. На основі цього було побудовано дану глутатіон-пектинову систему. За наявності точок зв'язування встановлено з найбільшим ступенем вірогідності, що глутатіон може приєднуватися до матриці полісахаридного пектинового гелю за участю карбоксильної групи, що належить амінокислоті – гліцину, та карбоксильної і аміногрупи амінокислоти глутаміну. Що говорить про необхідність проведення подальших розрахунків з використанням більш точних методів квантово-хімічного моделювання, що

враховують участь розчинника. У даному випадку води або підкисленого харчового середовища.

Висновки та перспективи подальшого розвитку даного напрямку. Таким чином, у даній роботі локалізовані найбільш енергетично стійкі структури димерів, що входять до складу пектину. На основі отриманих даних можна сказати, що розглянуті моделі дійсно відображають центри зв'язування нанорозмірних структур глутатіону та галактуронатів у складі гідрогелів, широкоживаних у різних галузях харчової, фармацевтичної та медичної промисловості. Описані моделі можуть вважатися основою імітаційної моделі синтезованої наноструктури, що виникає із великим ступенем вірогідності у ході «cross-полімеризації» молекул уронатних полісахаридів, де роль зшиваючих агентів відіграють молекули глутатіону. регіонів.

Список літератури

1. Мазо В. К. Лекція на XIV школе-семинаре «Современные проблемы физиологии пищеварения» // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. Пушкино-на-Оке, 1998. № 1. С. 47–53. URL: <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=1272> (25.06.2018).
2. Koji A. T. N. *Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease*, 2015. P. 687–694.
3. Толпыгина О. А. Роль глутатиона в системе антиоксидантной защиты (обзор). *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. Иркутск, 2012. № 2. вып. 84. ч. 2. С. 178–180.
4. Courtney-Martin G., Pencharz P. B. *The molecular nutrition of amino acids and proteins*, 2016. P. 265–286.
5. Калинина Е. В., Чернов Н. Н., Новичкова Н. Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов // *Успехи биологической химии*, 2014. Т. 54. С. 299–348.
6. Kondratjuk N. V., Okovyty S. I., Pyvovarov Y. P. etc. Quantum chemical modeling of uronate polysaccharides dimmers in the strategy of creating food biodegraded coating // *Вісник Нац. техн. ун-ту «ХПІ»*. 2017. № 41 (1263). С. 47–51.

References (transliterated)

1. Mazo V. K. Lectsiya na XIV shkole-seminare «Sovremenniye problem fiziologii pischevareniya» [Modern problems of physiology

* Робота виконана під керівництвом д.х.н., професора Оковитого С.І. та к.т.н., доцента Кондратюк Н.В.

Відомості про авторів / Сведения об авторах / About the Authors

Поливанов Егор Андрійович (Поливанов Егор Андреевич, Polyvanov Yehor Andriyovych) – студент II курсу кафедри харчових технологій, Дніпровський національний університет імені Олеся Гончара; e-mail: mr.egor.pv@gmail.com

Посмутила (received) 23.06.2018