Биомедицинская химия, 2006 том 52, вып. 4, с. 335-345.

ОБЗОР

УДК 57.05+577.151.52

НЕКОФЕРМЕНТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТИАМИНА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ

С.А. Петров

Одесский национальный университет им. И.И. Мечникова, биологический факультет, кафедра биохимии; 65023 Украина, г. Одесса, пер. Шампанский, д. 2; эл. почта: professor26@rambler.ru

В обзоре проанализированы собственные и имеющиеся в литературе данные о некоферментных эффектах тиамина и его метаболитов, описаны некоторые механизмы их реализации. Показано влияние катаболитов тиамина на различные процессы в организме *in vitro*.

Ключевые слова: тиамин, метаболиты, некоферментные эффекты.

ВВЕДЕНИЕ. До недавнего времени функции тиамина исследовали в контексте его превращения в тиаминфосфаты и участия в функционировании соответствующих ТПФ-зависимых ферментов. Это связано с тем, что с момента открытия тиамина внимание исследователей прежде всего было сосредоточено на его коферментных функциях. Однако, в последние годы появились исследования, результаты которых свидетельствуют о том, что функции тиамина, как в отдельных клетках, так и в организме в целом не ограничиваются его участием в качестве кофермента, необходимого для функционирования отдельных ферментов.

Попытки классифицировать некоферментные эффекты тиамина предпринимались с 60-х годов прошлого столетия. Ю.М. Островский предложил классифицировать проявления некоферментных эффектов тиамина и тиаминфосфатов, исходя из способности этих веществ реагировать с различными биологически активными соединениями благодаря наличию в их молекулах химически активных группировок. Автор выделил три возможных типа проявлений некоферментных свойств тиамина и ТПФ, обусловленных непосредственным взаимодействием этих соединений с другими биологически активными веществами. К первому типу он отнес взаимодействия с пирофосфатной группировкой ТПФ. Ко второму типу были отнесены взаимодействия с аминогруппой пиримидинового кольца. К третьему типу были отнесены процессы образования смешанных дисульфидов благодаря раскрытию тиазолового кольца [1].

Однако накопленные за четыре десятилетия экспериментальные факты свидетельствуют о том, что всё разнообразие некоферментных эффектов тиамина и его фосфатов свести к химическому взаимодействию с другими соединениями нельзя.

Кроме того, было установлено, что некоторые продукты катаболизма тиамина, образующиеся в организме, проявляют собственные эффекты, не связанные с коферментными функциями [2].

С нашей точки зрения, более целесообразно классифицировать проявления некоферментных эффектов тиамина и его метаболитов, используя в качестве критерия характер биохимических процессов, в которых проявляются эти эффекты тиамина и его метаболитов.

В соответствии с этим можно выделить следующие направления проявления некоферментных эффектов тиамина и его метаболитов:

1. Неферментативные взаимодействия тиамина и его метаболитов с другими молекулами клетки.
2. Взаимодействия тиамина с другими витаминами.
3. Некоферментное участие тиамина в обмене углеводов.
4. Некоферментные эффекты тиамина в процессах обмена белков и аминокислот.
5. Некоферментное воздействие тиамина на обмен нуклеиновых кислот и нуклеотидов.
6. Некоферментные эффекты тиамина в процессах обмена липидов и карбоновых кислот.
7. Некоферментные эффекты тиамина в процессах фосфорилирования и дефосфорилирования.
8. Некоферментные функции тиамина в нервной системе.
9. Некоферментное воздействие тиамина на тиаминзависимые ферменты.

1. Неферментативные взаимодействия тиамина и его метаболитов с другими веществами.

Благодаря наличию в молекуле тиамина нескольких активных группировок, он способен реагировать с целым рядом соединений. Хорошо известно взаимодействие между тиамином и полифенолами, которое реализуется как *in vitro*, так и в некоторых клетках. Механизм этого процесса состоит в активации ионизированных полифенолов в присутствии кислорода и последующем катализе активными интермедиатами расщепления тиазолиевого цикла ионом OH^- [3], в результате чего образуется тиаминдисульфид [4, 5].

Тиамин способен взаимодействовать с соединениями, содержащими альдегидную группу. В частности, описана реакция между тиамином и ацетальдегидом, которая протекает путем образования водородной связи между аминогруппой, находящейся в четвертом положении пиримидинового кольца, и карбонилом ацетальдегида [6]. Тиамин способен реагировать с глюкозой за счет взаимодействия аминогруппы с альдегидной группой этого углевода [7, 8]. Такое взаимодействие иногда имеет место в крови больных сахарным диабетом при лечении тиамин-содержащими лекарственными средствами.

При исследовании механизма взаимодействия тиамина и таннина установлено, что в этом процессе существенную роль играют ионы кальция и магния [9]. Дубильная кислота, присутствующая в чае, фруктах и овощах, взаимодействует с тиамином. Эта реакция протекает в две фазы. Первая фаза быстрая и не зависит от кислорода, вторая – медленная, зависит от присутствия кислорода и тормозится аскорбиновой кислотой [10].

Показана возможность взаимодействия между триптофаном и тиамином или ТПФ с образованием соответствующих комплексов [11].

Тиамин и ТПФ способны непосредственно взаимодействовать с некоторыми окислителями в клетке [12], такими как пероксиды [13].

Тиамин также реагирует с некоторыми ионами металлов [14], и в этих реакциях существенную роль играет тип металла [15].

Оценивая место химических взаимодействий тиамина с другими веществами в клетке, нужно отметить, что такие эффекты встречаются достаточно редко и не могут претендовать на ведущую роль среди всего спектра некоферментных эффектов тиамина.

2. Взаимодействия тиамина с другими витаминами.

Следующей группой некоферментных эффектов тиамина можно считать определенные уровни его биохимических взаимоотношений с другими витаминами, которые не связаны с проявлением его коферментных функций.

С нашей точки зрения, к некоферментным механизмам взаимодействия тиамина с другими витаминами следует отнести такие взаимодействия, которые реализуются, минуя коферментные формы тиамина, и поэтому не могут быть объяснены коферментными его функциями.

Существование взаимодействия между тиамином и пантотеновой кислотой в организме известно давно. Оно реализуется в цитоплазме клетки между продуктами метаболизма тиамина – тиаминдисульфидом или тиаминалкилдисульфидом, с одной стороны, и пантотеновой кислотой или КоА, с другой. Ферментативное превращение протекает по тиол-дисульфидному типу. В результате образуется тиаминтиол и дисульфид пантотеновой кислоты или КоА [16]. В отличие от тиаминдисульфида в данном процессе не наблюдается образования смешанных тиаминдисульфидов самого тиамина с пантетеином или КоА [17]. Аналогично протекает реакция и с участием окситиаминдисульфида *in vitro* [18].

Известны эффекты некоферментного действия тиамина на обмен никотиновой кислоты. В частности, показано, что тиамин способен интенсифицировать синтез NMN и NAD на участке превращения триптофана в формилкинуренин [19, 20]. Описанные процессы не связаны с ТПФ-зависимыми ферментами.

Тиамин и его метаболиты способны также регулировать баланс рибофлавина в организме. В литературе имеются сведения о том, что введение тиамина [21] и таких его метаболитов, как тиаминдисульфид [22] и особенно тиохром [23] стимулирует выведение рибофлавина с мочой. В отношении тиохрома высказано предположение, что его действие основано на структурном сходстве с изоаллоксазиновым ядром рибофлавина. Антирибофлавиновое действие тиамина подтверждается также снижением потребности в тиамине при недостатке рибофлавина [24]. В отличие от тиамина его фосфат не оказывает влияния на выделение рибофлавина [25]. Однако, указанные эффекты наблюдаются лишь на уровне терапевтических доз тиамина.

Описаны некоторые некоферментные механизмы взаимодействия тиамина и липоевой кислоты [26]. Хотя предположение ряда авторов о существовании активного комплекса липоата и тиамина – “липотиамина” [27, 28] – не подтвердилось, существуют данные, свидетельствующие о возможном взаимодействии этих витаминов по тиол-дисульфидному типу, а также конкуренции между ними при протеидизации, то есть при присоединении к переносящим или апоферментным белкам [29].

Изучены эффекты взаимодействия между тиамином и аскорбиновой кислотой [30]. Тиамин участвует в синтезе аскорбиновой кислоты, в частности, в превращении глюкуроновой кислоты в аскорбиновую. Этот витамин способен защищать эту кислоту от окисления. Данное свойство тиамина связано с тиазоловым кольцом, так как тиазоловый компонент тиамина, который образуется в организме за счет тиаминазной реакции, проявляет аналогичный защитный эффект. Пиримидиновый фрагмент тиазола такого действия не оказывает [31].

Имеются данные о прямом взаимодействии тиамина с рутином *in vitro*, в результате чего образуется рутинтиамин [32].

Возможность некоферментного действия метаболитов тиамина на активность ферментов до последнего времени не привлекала серьезного внимания витаминологов. Такое положение объясняется традиционными представлениями о ведущей роли тиаминфосфатов как коферментов и непосредственных участников ряда биохимических процессов в организме. Поэтому возможности влияния тиамина и его нефосфатных метаболитов на различные ферменты и их ансамбли серьезно не обсуждались. Тем более была обойдена вниманием проблема взаимодействия ферментов с продуктами катаболизма тиамина в организме, ибо по распространенному мнению, катаболиты тиамина являются не более чем соединениями, предназначенными для выведения из организма.

3. Влияние на метаболизм.

Однако, как показывают исследования последних двух десятилетий, сам тиамин и особенно продукты его окисления и распада в организме способны воздействовать на активность многих ферментов. Для удобства рассмотрения всего разнообразия некоферментных эффектов тиамина и его метаболитов в обмене веществ целесообразно рассмотреть эти эффекты в отдельных метаболических путях.

3.1 Обмен углеводов.

Некоферментное воздействие тиамина и его метаболитов на обмен углеводов проявляется уже на этапе расщепления полисахаридов. В частности, тиамин в милимолярных концентрациях ингибирует амилазу слюны человека [33]. Процесс всасывания углеводов зависит от тиазолового фрагмента тиамина. В частности, в экспериментах *in vivo* ряд производных тиазола при внутривенном введении кроликам в 1,5-2 раза увеличивал всасывание глюкозы в двенадцатиперстной кишке, тонком и тощем кишечнике. По-видимому, этот эффект следует отнести к стимуляции перистальтики кишечника тиазоловым фрагментом тиамина [34]. Однако это явление скорее следует отнести к фармакологическим эффектам.

При исследовании влияния ТМФ на содержание гексоз, связанных с белками плазмы крови, установлено, что это соединение способно снижать уровень гексоз за счет неспецифической, ТПФ-независимой стимуляции гликолиза [35]. Сам тиамин также способен активизировать гексокиназу и фосфофруктокиназу [36]. Данное явление наблюдается при концентрациях тиамина, превышающих физиологические.

Показано, что такая стимуляция процессов гликолиза может также частично осуществляться за счет одного из катаболитов тиамина – тиамовой кислоты, которая является кофактором для дегидрогеназы α-глицерофосфата. Важно отметить, что данный фермент локализован в митохондриях. В этих же органеллах происходит и окисление тиамина до тиамовой кислоты [37].

Другие ферменты гликолиза и гликогенолиза ингибируются тиамином и его метаболитами. В частности, описано ингибирование мышечной гликогенфосфорилазы *b* гетероциклическими витаминами и тиамином в том числе. Поскольку большая часть ферментов гликолиза локализуется в цитоплазме, где присутствует и свободный тиамин, можно считать такие взаимодействия реально происходящими в организме [38].

Особый интерес представляют исследования регуляции тиамином и его метаболитами уровня органических кислот, образующихся в результате гликолиза и в цикле трикарбоновых кислот, а также активности соответствующих ферментов.

При исследовании влияния тиамина и его фосфатов на активность очищенного препарата сукцинатдегидрогеназы установлено, что тиамин, ТМФ, и ТПФ активируют данный фермент. Авторы считают, что в основе данного эффекта лежит взаимодействие тиамина и его фосфатов с апосукцинатдегидрогеназой по тиол-дисульфидному механизму [39, 40].

В нашей лаборатории была исследована регуляторная роль тиамина и его метаболитов на активность тканевых и очищенных алкогольдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы. В этих экспериментах было показано, что из всех метаболитов тиамина только тиохром способен эффективно ингибировать активность обоих исследованных ферментов [41-43]. Важно отметить, что цитоплазматическое расположение этих ферментов совпадает с таковым для тиохрома, причем его действующие концентрации реально присутствуют в цитоплазме после нагрузки тиамином. Эти результаты дали нам основание считать, что метаболит тиамина – тиохром – может выполнять роль ингибитора некоторых NAD-зависимых дегидрогеназ.

Поэтому в дальнейшем мы исследовали некоторые механизмы данного ингибиторного эффекта. В качестве NAD-зависимого фермента была использована алкогольдегидрогеназа, для которой хорошо изучены механизмы ингибирования органическими эфирами и соединениями, содержащими гетероциклы [44].

Изучение связывания тиамина и его метаболитов с очищенным препаратом алкогольдегидрогеназы в присутствии различных концентраций NAD показало, что тиохром связывается с ферментом в 4-5 раз интенсивнее, чем другие метаболиты тиамина. При наличии в среде NAD в равных или даже превосходящих тиамин и его метаболиты концентрациях связывание тиохрома оставалось достаточно высоким. При четырехкратном превышении концентрации NAD по сравнению с тиохромом связывание последнего резко снижалось. Обнаруженная в этих исследованиях конкуренция между тиамином и NAD за связывание с апоферментом подтвердилась и на функциональном уровне. В этих исследованиях было показано, что тиохром способен ингибировать активность алкогольдегидрогеназы даже при концентрациях в три раза меньших по отношению к NAD, и лишь шестикратное превышение концентрации NAD по сравнению с тиохромом снимало ингибиторный эффект последнего.

Для выяснения характера ингибирования алкогольдегидрогеназы тиохромом была предпринята серия кинетических исследований взаимодействия этого метаболита с алкогольдегидрогеназой.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что ингибирование тиохромом алкогольдегидрогеназы является конкурентным по отношению к NAD. Константа ингибирования тиохромом алкогольдегидрогеназы составила $3{,}9 \cdot 10^{-5}$ М.

Таким образом, нами был установлен факт конкурентного по отношению к NAD ингибирования алкогольдегидрогеназы тиохромом. Поскольку тиохром является соединением с ярко выраженными гидрофобными свойствами, можно предположить, что он, присоединяясь к “гидрофобному карману” активного центра АДГ, препятствует присоединению NAD. В пользу такого предположения свидетельствуют однотипные сдвиги в коротковолновую область максимумов поглощения NAD и тиохрома при их присоединении к алкогольдегидрогеназе, обнаруженные нами в специальных исследованиях.

3.2 Обмен белков и аминокислот.

Некоферментное влияние тиамина на обмен белков обнаруживается уже на уровне протеаз желудочно-кишечного тракта. Уже давно известно активирующее действие тиамина на пепсин [45]. В дальнейшем эти исследования получили подтверждение [46] и параллельно было показано отсутствие такого влияния на активность трипсина [47]. Нами было изучено влияние тиамина и его метаболитов на активность очищенных препаратов пепсина и трипсина [48]. В этих исследованиях было показано, что активирующим действием на пепсин обладает не сам тиамин, а его метаболит тиохром. В то же время ТПФ характеризовался противоположным эффектом. Активность трипсина существенно не изменялась под действием тиамина и его метаболитов.

Известна роль тиамина в обмене и, в частности, в переаминировании аминокислот [49, 50]. В литературе имеется ряд работ, в которых показано угнетение трансаминаз под действием тиамина [51] и, наоборот, повышение активности данных ферментов при недостатке этого витамина [52].

В механизме действия тиамина на трансаминазы, по-видимому, существенную роль играет пиридиновый компонент тиамина. По мнению некоторых исследователей, именно данный компонент и является антагонистом пиридоксина [53-55]. Токсический эффект пиримидинового компонента тиамина – 2-метил-4-амино-5-оксиметилпиримидина, образующегося в тиаминазной реакции, снижается при одновременном введении пиридоксина, что подтверждает существование конкуренции между данными соединениями [56].

В нашей лаборатории было подтверждено существование ингибирования АСТ и АЛТ тиамином. Замена тиамина тиохромом повышала ингибиторный эффект [57]. Этот эффект может иметь физиологическое значение, так как наблюдается при достаточно низких концентрациях тиамина.

При изучении связывания тиамина и его метаболитов с очищенными препаратами АСТ и АЛТ мы показали, что при равенстве концентраций ПАЛФ и тиамина или его метаболитов с АЛТ связываются только ТПФ и еще более интенсивно тиохром. Связывание других метаболитов тиамина с ферментом было незначительным. Повышение концентрации ПАЛФ в 10 раз приводило к резкому снижению связывания ТПФ и тиохрома до уровня других метаболитов тиамина. Аналогичная, но еще более выраженная картина была получена для АСТ.

Эти результаты продемонстрировали существование конкуренции между ПАЛФ, с одной стороны, и ТПФ или тиохромом, с другой стороны, за связывание с апоферментом. Внесение в инкубационную среду ТПФ или тиохрома в эквимолярных по отношению к ПАЛФ концентрациях полностью снимает активирующий эффект ПАЛФ. Концентрации ТПФ и тиохрома в 10 раз более низкие по отношению к ПАЛФ не оказывали ингибиторного воздействия.

В результате кинетических исследований было установлено, что тиохром является специфическим (конкурентным в отношение ПАЛФ) ингибитором аминотрансфераз. Механизм торможения этих ферментов ТПФ характеризовался смешанным типом.

Установлено также некоферментное влияние тиамина и на другие процессы обмена аминокислот [58], в частности, их окислительного дезаминирования [59]. Показано, что продукт катаболизма тиамина – тиазолидиновая кислота принимает участие в образовании N-формилцистеина в митохондриях [60]. Описано участие тиамина в превращении триптофана в хинолиновую кислоту [61].

Установлена некоферментная роль тиамина в синтезе таурина из цистеина [62].

3.3 Обмен нуклеиновых кислот и нуклеотидов.

Участие тиамина, но не его коферментной формы в регуляции синтеза РНК известно уже давно [63]. Это достигается за счет связывания данного витамина с определёнными участками ДНК, что влияет на ДНК-зависимую РНК-полимеразу [64].

Кроме того, известно, что тиамин или его тиазоловый компонент существенно угнетает синтез мРНК от гена *thi2*, ответственного за синтез тиазола, и гена *thi3*, ответственного за синтез пиримидинового компонента тиамина [65]. Тиамин регулирует экспрессию некоторых генов, кодирующих синтез ТПФ-зависимых ферментов [66]. По-видимому, данные эффекты можно считать физиологическими, поскольку они достигаются при наномолярных концентрациях тиамина.

Показано также прямое участие тиамина в синтезе РНК в опухолевых клетках. В данном случае этот витамин оказывал потенцирующее действие на процесс транскрипции [67].

3.4 Обмен липидов и карбоновых кислот.

Данных по некоферментному влиянию тиамина и его метаболитов на обмен липидов в литературе немного. Известно, что тиамин способен ингибировать липазу крови [68]. Некоферментное участие тиамина в обмене холестерина также можно считать установленным.

Показано существование биохимических процессов окисления алифатических альдегидов [69] и бензальдегида [70] с образованием соответствующих кислот. Эти процессы могут протекать лишь при участии тиазолового компонента тиамина или других производных тиазола, незамещенных во втором положении. Протекание этих процессов осуществляется по радикальному механизму [70].

3.5 Некоферментное участие тиамина в процессах фосфорилирования и дефосфорилирования.

Участие тиамина в процессах фосфорилирования в настоящее время не вызывает сомнений [71, 72]. По-видимому, среди всех метаболитов тиамина в данных процессах основная роль принадлежит ТМФ. Этот метаболит способен стимулировать АТРазу [73]. При сопоставлении влияния тиамина, ТМФ и ТПФ на систему окислительного фосфорилирования наиболее эффективным метаболитом был ТМФ, что, по мнению авторов, связано с его непосредственным взаимодействием с реакциями сопряжения [74].

Тиамин и в меньшей степени тиаминфосфаты обладают ингибирующим действием на щелочную фосфатазу [75]. Одним из механизмов такого действия может являться конкуренция между тиаминфосфатом и субстратами фосфатазы за активный центр [76]. Однако, эти эффекты вряд ли являются физиологическими, так как наблюдаются лишь при высоких концентрациях тиамина. Встречаются формы кислой фосфатазы, также ингибируемые тиамином [77]. Тиамин способен усиливать фосфорилирование мочевой кислоты [78]. Метаболит тиамина – тиохром – способен снижать уровень лабильных фосфатов в сердце и мозге [79].

4. Некоферментные эффекты тиамина в нервной системе.

Исторически первым исследованием некоферментных эффектов тиамина в нервной системе была работа Х.С. Коштоянца, выполненная 65 лет тому назад [80]. В ней было показано ингибирующее действие тиамина на ацетилхолинэстеразную активность. Вскоре это наблюдение было подтверждено [81], а затем были выяснены некоторые механизмы данного процесса. В частности, было показано, что ингибиторами холинэстеразы могут быть фосфатсодержащие агенты. Эти соединения способны фосфорилировать эстеразный центр фермента, ингибируя его [82]. Роль таких соединений могут выполнять ТПФ и ТТФ [83]. Для ряда эфиров тиазола также характерно ингибирование ацетилхолинэстеразы. Данный эффект объясняется конкуренцией между тиазолсодержащими соединениями и ацетилхолином за активный центр фермента. Причем блокада соответствующих сайтов оказывается необратимой. Однако, даже небольшое изменение структуры эфиров тиазола может привести к исчезновению специфичности антагонистического действия. Так, соединения, в которых расстояние между ониевым концом и эфирным карбонилом отличается от оптимального значения 5Å, вызывают неспецифическую блокаду рецептора. Уменьшение вандерваальсова притяжения, вызванное свободным вращением метильной группы боковой цепи, которая может входить в контакт с плоской поверхностью рецептора, также обуславливает неспецифическую блокаду [84].

Тиамин способен не только влиять на ацетилхолинэстеразную активность, но и активировать синтез холина [85, 86], а также снижать чувствительность скелетных мышц к ацетилхолину [87].

Определенные концентрации тиамина блокируют передачу возбуждения с нерва на мышцу [81].

Установлено, что тиамин в концентрациях 10^{-14}-10^{-4} М усиливает секрецию медиатора нервными окончаниями, что, вероятно, обусловлено взаимодействием тиамина с рецептором, локализованным на пресинаптических нервных окончаниях. Физиологическая активность тиамина, как фактора, повышающего надежность синаптической передачи, может реализовываться на уровне нервно-мышечных и центральных синапсов [88]. Скорость проведения нервного импульса также регулируется тиамином [89], это явление реализуется за счет замедления по экспоненциальному закону токов в узлах Ранвье [90].

При раздражении и дегенерации нерва тиамин быстро высвобождается из него [91], поэтому в нервной системе наблюдается большая потребность в притекающем извне тиамине.

В нашей лаборатории было исследовано влияние различных метаболитов на ацетил- и бутирилхолинэстеразную активность очищенного препарата ацетилхолинэстеразы. В этих исследованиях было установлено, что из всех исследованных метаболитов только тиамин и ТПФ способны угнетать активность этого фермента [92].

В последние десятилетия появились исследования, свидетельствующие об особой роли метаболитов тиамина в работе нервной системы. В частности, установлено, что в центральной нервной системе особая роль принадлежит тиаминтрифосфату (ТТФ) [93], который обладает собственными специфическими функциями [94]. Одной из таких функций можно считать анионную транспортную функцию. В частности, обнаружено увеличение захвата ионов хлора мембранными пузырьками, приготовленными из мозга крыс в присутствии ТТФ. Очевидно, ТТФ контролирует активность специфического канала для анионов хлора, участвующего в стабилизации мембранного потенциала. Этим могут объясняться неврологические симптомы недостатка тиамина в организме [95].

Показана роль тиохрома в регуляции сродства ацетилхолина к мускариновым M_4 рецепторам [96].

5. Некоферментное воздействие тиамина на тиаминзависимые ферменты.

Эта группа некоферментных эффектов тиамина представляется нам особо важной, ибо демонстрирует принцип биохимической целесообразности наличия многоступенчатого метаболизма в клетке.

Основные исследования в этом направлении выполнены на транскетолазе и дегидрогеназах 2-оксокислот. В частности, в экспериментах на транскетолазе из пекарских дрожжей показано, что этот фермент ингибируется 4-метил-5β-оксиэтилтиазолом, тиазолпирофосфатом и тиазолмонофосфатом. Однако, поскольку эти метаболиты тиамина образуются в клетке в незначительных количествах, данные эффекты нельзя считать физиологическими.

При исследовании взаимодействия дрожжевой пируватдегидрогеназы с различными производными тиазолового фрагмента тиамина установлено, что все они ингибируют данный фермент. Зависимость остаточной активности фермента от концентрации тиазоловых производных, являющихся близкими структурными аналогами тиамина, имеет S-образный характер. Степень инактивации пируватдекарбоксилазы в присутствии производных тиазола увеличивается с увеличением углеводородной цепи 4-алкильного заместителя у четвертичного атома азота тиазола. По мнению авторов, решающим фактором в механизме инактивации дрожжевой пируватдегидрогеназы производными тиазола являются их гидрофобные взаимодействия с индольными группировками триптофана в апоферменте, эти взаимодействия в настоящее время хорошо исследованы [97].

Показана возможность взаимодействия тиохромдифосфата с апопируватдекарбоксилазой из *Saccharomyces carlsbergenis* в присутствии ионов магния. Процесс присоединения тиохромдифосфата конкурентен по отношению к ТПФ [98]. Аналогично действует тиохромтрифосфат и тиазолпирофосфат в отношении пируватдегидрогеназы [99].

В нашей лаборатории было показано, что из всех метаболитов тиамина только тиохром в концентрациях, близких к физиологическим, способен существенно снижать активность очищенных пируватдегидрогеназного и 2-оксоглутаратдегидрогеназного комплексов [100].

Резюмируя все вышесказанное, следует отметить, что эффекты тиамина в организме многообразны и не могут быть сведены только к его коферментному участию в функционировании соответствующих ферментов.

Основная масса проявлений некоферментных эффектов тиамина и его метаболитов в клетке может быть опосредована следующими процессами:

1. Процессы, протекающие по тиол-дисульфидному типу.
2. Конкуренция между определенным метаболитом тиамина и другими коферментами на уровне присоединения к апоферменту.
3. Конкуренция за активный центр фермента.
4. Аллостерическая регуляция ферментов.
5. Процессы, связанные с переносом фосфатных групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Островский Ю.М.* (1964) Обменные сдвиги при различной обеспеченности организма тиамином. Автореф. дисс. докт. биол. наук., Киев.
2. *Петров С.А.* (1992) Регуляция тиамином и его метаболитами процесса образования и обмена аминокислот и кетокислот в организме. Автореф. дис. докт. биол. наук., Минск .

3. *Ratanaubolchai K., Panijpan B.* (1980) Int. J. Vitam. and Nutr. Res., **50**, 3-9.
4. *Panijpan B., Chetupon S.* (1981) Int. J. Vitam. and Nutr. Res., **51**, 380-384.
5. *Panijpan B., Ratanaubolchai K.* (1980) Int. J. Vitam. and Nutr. Res., **50**, 247-254.
6. *Строгая В.Ф.* (1949) Труды военно-медицинской академии, **15,** 326-337.
7. *Букин В.Н., Кондрашова А.А.* (1953) Труды Всес. Н.-И. витаминного института, **4**, 122-127.
8. *Девятнин В.А., Зворышина В.В., Стольникова Н.М.* (1954) Труды ВНИВИ, 42-46.
9. *Kajadphai A., Vimokesaut S., Panijupan B.* (1982) Int. J. Vitam. and Nutr. Res., **52**, 102-103.
10. *Rungruangsak K., Tisukhjwong P., Panijupan B., Vomokesant S.L.* (1977) American. J. Clin. Nutr., **30**, 1680-1685.
11. *Hassid M., Sari S.C., Chauve-Monges A.M. et al.* (1982) Stud. Biophys., **89**, 31-38.
12. *Li G., Cook M.E., Wu W.* (1996) Biochem. Biophys. Res. Commun., **226**, 187-192.
13. *Li J., Dasgupta P.K., Motomizu S.* (2003) Anal. Chem., **75**, 6753-6758.
14. *Gero I.* (1953) C. R. Acad. Sci., **236**, 541-543.
15. *Adeyemo A., Shsmin A.* (1983) Inorg. Chim. Acta., **78**, 421-422.
16. *Мартинчик А.П.* (1975) Тезисы конференции Межвитаминные взаимоотношения. Гродно, с. 100.
17. *Гриневич В.П.* (1975) Тезисы конференции Межвитаминные взаимоотношения. Гродно, с. 40.
18. *Гриневич В.П., Кравченко Н.А., Копелевич В.М.* (1975) Тезисы конференции Межвитаминные взаимоотношения. Гродно, с. 40.
19. *Михальцев Г.Н.* (1975) Тезисы конференции Межвитаминные взаимоотношения. Гродно, с. 74.
20. *Михальцев Г.Н.* (1975) Тезисы конференции Межвитаминные взаимоотношения. Гродно, с. 105-107.
21. *Inone A., Shim S., Iwata H.* (1976) J. Neurochem., **17**, 1373-1382.
22. *Nakayama I.* (1959) Vitamins, **16**, 294-300.
23. *Боброва Н.П.* (1975) Тезисы конференции Межвитаминные взаимоотношения. Гродно, с. 12.
24. *Rodger T.C.* (1954) Brit. J. Ophtalmol., **38**, 144-155.
25. *Shinagawa T.* (1956) Vitamins, **11**, 467-469.
26. *Ву Ван Ань, Розанов А.Я., Петров С.А.* (1971) Укр. биохим. журн., № 3, 308.
27. *Reed L.J.* (1953) Physiol. Rev., **33**, 544-559.
28. *Reed L.J., De Buck B.G.* (1953) J. Amer. Chem. Soc., **75**, 3475.
29. *Мойсеенок А.Г., Савчиц А.В., Старовойтенко И.Г. и др.* (1975) Межвитаминные взаимоотношения. Гродно, с. 111.
30. *Шамрай Е.Ф.* (1959) IX съезд Всес. об-ва физиологов, биохимиков и фармакологов, Москва-Минск, с. 242.
31. *Шамрай Е.Ф., Фетисова Т.В.* (1960) Бюлл. эксперим. биол. мед., **49**, № 1, 70-74.
32. *Hasegawa E., Tamaki T., Tanaka T., Fujita A.* (1957) J. Vitaminol., **3**, 30-38.
33. *Мережинский М.Ф.* (1959) Механизм действия и биологическая роль витаминов. Минск: Госиздат БССР, 110-111.
34. *Al-Zami., Al-Chalabi F., Jaafar E.* (1983) J. Biol. Sci., **14**, 3-14.
35. *Карась Я.Ю.* (1972) Тиамин-2. Гродно, Редакционно-издательский Совет АН БССР, с. 37-38.
36. *Яговдик Н.В., Панкратов В.Г.* (1972) Тиамин-2. Гродно, Редакционно-издательский Совет АН БССР, с. 132-136.
37. *Смыслова Г.И.* (1952) Труды Всесоюз. общества физиологов, биохимиков и фармакологов, **1**, 114.
38. *Климова Н.И., Климов С.В., Курганов Б.И.* (1988) Биоорган. химия, **14**, № 11, 1520-1523.

39. *Никишкин И.А.* (1972) Тиамин-2. Гродно, Редакционно-издательский Совет АН БССР, с. 95.
40. *Никишкин И.А.* (1975) Межвитаминные взаимоотношения. Гродно, с. 119.
41. *Петров С.А., Котенко О.А.* (1991) Укр. біохім. журн., **63**, 105-108.
42. *Петров С.А., Железнякова И.А.* (1991) Физиол. ж., **37**, 45-49.
43. *Петров С.А.* (1992), Укр. біохім. журн., **64**, 91-94.
44. *Nortmann P.T., Ripel A., Morland I.* (1987) Pharmacol. and Toxicol., **61**, 49.
45. *Жигалов В.П.* (1949) Доклады АН СССР, **69**, 389-392.
46. *Майлунас В.Ф.* (1948) Терапевтич. арх., **20**, 61-65.
47. *Ермаков Ш.Н.* (1949) Труды военно-медицинской академии, **15,** 217-249.
48. *Петров С.А., Розанов А.Я., Гаврилюк І.В., Миськова О.Б.* (1991) Укр. біохім. журн., **62**, 102-104.
49. *Крицман М.Г.* (1943) Биохимия, **8**, 85-92.
50. *Крицман М.Г.* (1950), Успехи биол. химии, **1**, 203-211.
51. *Величко М.Г.* (1975) 3-й Гродненский симпозиум Межвитаминные взаимоотношения. Гродно, с. 24.
52. *Rindi G.* (1953) Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., **29**, 170-173.
53. *Букин Ю.В.* (1960) Укр. биохим. журн., **39**, 233-239.
54. *Букин Ю.В.* (1966) Молекулярные основы патологии, Москва, Медицина.
55. *Abderhalden R.Z.* (1954) Vitamin, Hormon und Ferments Forsch., **6**, 295-296.
56. *Мажуль А.Г., Островский Ю.М.* (1972) Укр. биохим. журн., **44**, 49-58.
57. *Петров С.А., Донеско Е.В.* (1988) Физиол. ж., **35**, 94-96.
58. *Ковалева Е.И.* (1952) Вопр. питания, **1**, 83-88.
59. *Браунштейн А.Е.* (1949) Биохимия аминокислотного обмена, М.: Изд. АМН СССР.
60. *Mackenzie C.G., Harris J.* (1957) J. Biol. Chem., **227**, 393-406.
61. *Townsend E.E., Sourkes T.L.* (1958) Canad. J. Biochem. and Physiol., **6**, 134-138.
62. *Нефедов Л.И., Островский Ю.М., Фусточенко Б.П.* (1982) Вопр. мед. химии, **28**, 124-127.
63. *Хоха А.М.* (1984) Биосинтез РНК в ядрах печени животных при недостаточности витамина B_1. Автореф. дисс. … канд. биол. наук. М.
64. *Комарова Б.П.* (1972) Тиамин-2. Гродно, Редакционно-издательский Совет АН БССР, с. 48-50.
65. *Zurlinden A., Schweimgruber M.E.* (1992) Gene, **117**, 141-143.
66. *Pecovich R.R., Martin P.R., Singleton S.K.* (1998) J. Nutr., **128**, 683-687.
67. *Boros L.G.* (2000) Anticancer Res., **20**, N 3B, 2245-2248.
68. *Ларин Ф.С., Буко В.У., Чемерко И.И. и др.* (1972) Тиамин-2. Гродно, Редакционно-издательский Совет АН БССР, с. 61.
69. *Вовк Л.И., Муравьева И.В., Ясников А.А.* (1985) Ж. общей химии, **55**, 1574-1579.
70. *Вовк Л.И., Ясников А.А., Бабичева В.Ф.* (1976) Докл. АН УССР. Сер. Б., 1095-1098.
71. *Гефтер Ю.М., Аббакумова О.М., Гаркави Е.Г. и др.* (1958) Сб. научн. работ каф. биохимии I Ленинградского мединститута, Л., с. 5-15.
72. *Раскин И.М.* (1972) Тиамин-2. Гродно, Редакционно-издательский Совет АН БССР, с. 98-100.
73. *Глицкий Э.А., Островский Ю.М.* (1972) Тиамин-2. Гродно, Редакционно-издательский Совет АН БССР, с. 18-19.
74. *Карпуть С.Н.* (1972) Тиамин-2. Гродно, Редакционно-издательский Совет АН БССР, с. 40-41.
75. *Пронько П.С.* (1972) Тиамин-2. Гродно, Редакционно-издательский Совет АН БССР, с. 92-93.
76. *Вовк А.И., Бабий Л.В., Муравьева И.В.* (2002) Укр. биохим. журн., **74**, 93-96.
77. *Nishimura H., Kavasaki Y., Nosaka K. et al.* (1991) J. Bacteriol., **173**, 2716-2719.
78. *Рысс С.М.* (1958) Труды Ленинградского сан.-гиг. мединститута, **50**, 7-19.

79. *Галицкий Э.А.* (1972) Тиамин-2. Гродно, Редакционно-издательский Совет АН БССР, с. 18-19.
80. *Коштоянц Х.С.* (1939) Докл. АН СССР, **24**, 358-360.
81. *Коштоянц Х.С.* (1945) Известия АН СССР, биологические науки, 170-181.
82. *Голиков С.Н., Розенгарт В.И.* (1964) Холинэстеразы и ацетилхолинэстеразные вещества, Л.: Медицина.
83. *Фруентов Н.К., Яковлев Б.А.* (1959) Тез. докл. IX съезда Всесоюзного общества физиологов, биохимиков и фармакологов, Минск, том **2**, с. 235-236.
84. *Behera R.K., Dhal P.N., Nayak A.* (1981) Indian J. Biochem. Biophys., **18**, 229-232.
85. *Островский Ю.М, Балаклеевский А.И., Разумович А.Н. и др.* (1968) Укр. биохим. журн., **40**, 362-366.
86. *Коштоянц Х.С.* (1948) Труды объединенной сессии, посвященной 10-летию со дня смерти И.П. Павлова. с. 62.
87. *Книпст И.Н.* (1946) Бюлл. экспер. биол. и мед., **21**, 19-20.
88. *Романенко А.В., Халмурадов А.Г., Шуба М.Ф.* (1981), Укр. биохим. журн., **53**, 76-78.
89. *Башлыков И.И., Маркин А.Г.* (1955) Ученые записи Молотовского ун-та, **7**, 113-124.
90. *Fox J.M., Duppel W.* (1975) Brain Res., **89**, 287-302.
91. *Muralt A.* (1944) Nature, **154,** 767-768.
92. *Петров С.А., Розанов А.Я, Тищенко Д.В.* (1987) Укр. биохим. журн., **59**, 76-79.
93. *Cooper J.R., Roth R.H., Kini M.M.* (1963) Nature, **199**, 609-610.
94. *Ostrovsky Yu.* (1968) J. Vitaminol., **14**, Suppl., 97-102.
95. *Bettendorf L., Wins P., Schoffenels E.* (1989) Arch. Int. Physiol. et Biochim., **97**, 127.
96. *Lazareno S., Dolezal V., Popham A., Birdsall N.* (2004) J. Mol. Pharmacol., **65**, 257-266.
97. *Biaglow J.E., Mieyal J.J., Sushy J., Sable H.Z.* (1969) J. Biol. Chem., **244**, 4054-4062.
98. *Jahn H., Wittorf, Clark J., Gubler.* (1970) Eur. J. Biochem., 53-60.
99. *Островский Ю.М., Забродская С.В., Заматкина Т.И., Опарин Д.А.* (1983) Биохимия, **48**, 928-931.
100. *Петров С.А.* (1991) Тез. Всес. конф. “Клиническая витаминология”. М., с. 36-37.

Поступила: 12. 09. 2005.

NON-COENZYMIC EFFECTS OF THIAMINE AND ITS METABOLITES

S.A. Petrov

Mechnicoff Odessa National University, Shampanskiy per., 2, Odessa, 65023 Ukraine;
e-mail: professor26@rambler.ru

The literature data on non-coenzymic effects of thiamine and its metabolites have been reviewed. *In vitro* and *in vivo* thiamine metabolites influenced various processes.

Key words: thiamine, metabolites, non-coenzymic effects.