

Фотохимические и термические реакции кинуренинов

Ю.П.Центалович, О.А.Снытникова, Р.З.Сагдеев

Международный томографический центр Сибирского отделения Российской академии наук
630090 Новосибирск, ул. Институтская, 3а, факс (383)333–1399

Кинуренин и ряд его производных присутствуют в хрусталике человеческого глаза, где они выполняют функцию УФ-фильтров. Рассмотрены фотохимические и термические реакции этих соединений, способные приводить к необратимой модификации белков хрусталика и играющие важную роль в развитии катаракты.

Библиография — 123 ссылки.

Оглавление

I. Введение	844
II. Фотохимические свойства и реакции кинуренинов	845
III. Термические реакции кинуренинов	847
IV. Заключение	851

I. Введение

Катаракта — помутнение хрусталика глаза — является в настоящее время основной причиной слепоты. Это заболевание развивается более чем у половины населения земного шара, перешагнувшего рубеж 65 лет.¹ В последнее время офтальмологи отмечают, что болезнь стала молодеть, не редкостью стали больные в возрасте 40 лет. При катаракте (если не рассматривать травматические случаи) может помочь только операция, так как лекарства, способного восстановить прозрачность хрусталика, не существует.

Механизм возникновения и развития этого заболевания до сих пор остается невыясненным. Так называемая сенильная (возрастная) катаракта характеризуется окислением и модификацией белков хрусталика (кристаллинов), приводящими к их окрашиванию, агрегации, возникновению многочисленных перекрестных связей и потере растворимости.^{2–6} Белки, находящиеся в центральной части хрусталика, не обновляются в течение жизни, поэтому с возрастом модификации белков накапливаются.

Основной причиной, вызывающей модификацию кристаллинов, является окислительный стресс.^{4,7,8} Окрашивание пептидных цепей и возникновение перекрестных связей дают основание полагать, что пост-трансляционная модификация белков обусловлена их реакциями с небольшими молекулами.

В хрусталике глаза человека присутствует группа флуоресцентных соединений с низким молекулярным весом, поглощающих большую часть УФ-излучения в диапазоне от 300 до 400 нм, прошедшего через роговицу.^{9–14} К ним относятся 2-амино-4-(2-аминофенил)-4-оксомаляновая кислота (кинуренин, **1a**), 2-амино-4-(2-амино-3-гидроксифенил)-4-оксомаляновая кислота (3-гидроксикинуренин, **1b**), *O*- β -D-глюкозид 2-амино-4-(2-амино-3-гидроксифенил)-4-оксомаляновой кислоты (глюкозид 3-гидроксикинуренина, **1c**) и глюкозид 4-(2-амино-3-гидроксифенил)-4-оксомаляновой кислоты (**3c**). Эти соединения являются продуктами метаболизма триптофана (Trp) (схема 1). В хрусталике они выполняют функцию УФ-фильтров, защищая сетчатку и сам хрусталик от фотоиндуцированных повреждений, а также повышая зоркость за счет снижения хроматических aberrаций. Предполагается, что ковалентное присоединение этих соединений к белкам хрусталика может приводить к окрашиванию белков, возникновению перекрестных связей и, в конечном итоге, играть важную роль в развитии катаракты.

Концентрация УФ-фильтров в хрусталике человеческого глаза значительно варьируется от индивидуума к индивидууму. С возрастом, как правило, наблюдается выраженная тенденция к понижению концентрации этих соединений в хрусталике, в результате чего хрусталики глаз людей старшего возраста являются менее защищенными от фотоиндуцированных повреждений.¹⁵ У людей концентрация производного **1c** — основного УФ-фильтра в хрусталиках приматов — варьируется от 300–700 нмоль·г^{–1} (у людей моложе 20 лет) до 100 нмоль·г^{–1} и ниже (у людей старше 80 лет). Похожая картина наблюдается и в случае других УФ-фильтров. Ниже приведены средние значения concentra-

Ю.П.Центалович. Доктор химических наук, ведущий научный сотрудник МТЦ СО РАН. Телефон: (383)330–3136, e-mail: yura@tomo.nsc.ru

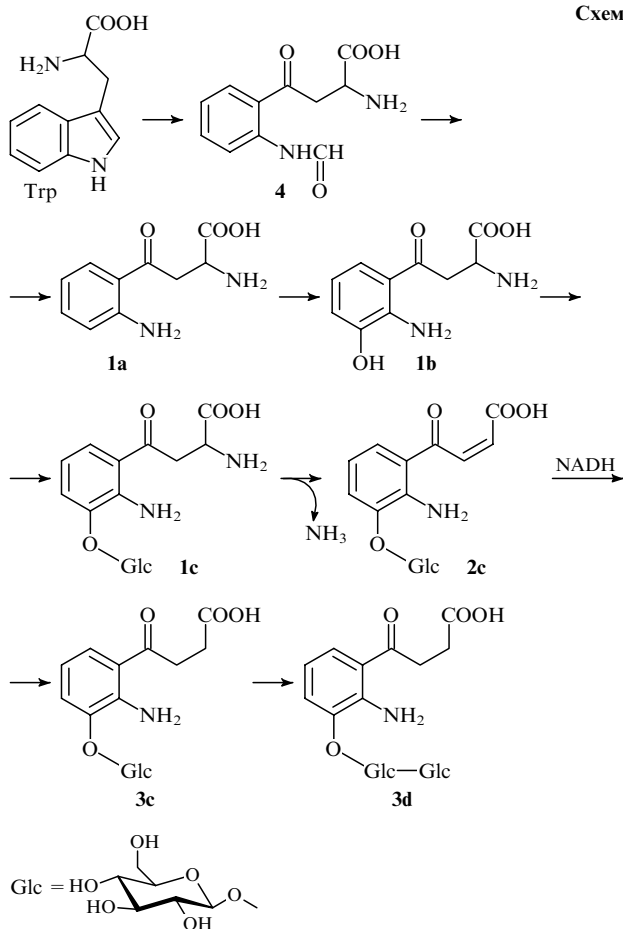
О.А.Снытникова. Кандидат химических наук, научный сотрудник того же центра. Телефон: (383)330–3136, e-mail: koa@tomo.nsc.ru

Р.З.Сагдеев. Академик, директор того же центра.

Телефон: (383)333–1448, e-mail: itc@tomo.nsc.ru

Область научных интересов авторов: фотохимические реакции биологических молекул, оптическая спектроскопия, хромато-масс-спектрометрия, спиновая химия, исследование радикальных реакций.

Дата поступления 28 мая 2008 г.



ций кинуренина и его производных в хрусталике человеческого глаза.¹⁵

Соединение	Концентрация (нмоль · г ⁻¹) у людей	
	моложе 20 лет	старше 80 лет
1a	30	5
1b	15	5
3c	50	25

Весьма вероятно, что возрастное снижение концентрации УФ-фильтров в хрусталиках обусловлено возникновением у индивидуумов в среднем возрасте внутреннего барьера между корой и ядром хрусталика, препятствующего диффузии небольших молекул в центральную часть хрусталика и из нее.^{7, 16, 17} По-видимому, возникновение барьера обусловлено как уменьшением проницаемости клеточных мембран, так и нарушением укладки клеток на границе кора/ядро. Наличие такого барьера замедляет движение антиоксидантов к центру хрусталика, подвергая ядро хрусталика дополнительному окислительному стрессу. Действительно, концентрация восстановленного глутатиона (GSH) — одного из основных антиоксидантов в человеческом хрусталике¹⁸ — с возрастом заметно снижается.^{15, 19} Существенное снижение концентрации GSH было обнаружено в катарактальных хрусталиках как человека,^{20, 21} так и подопытных животных.^{22–24}

Известно, что концентрация GSH может существенно влиять на процессы окисления.²⁵ Уменьшение концентрации

глутатиона, в особенности в центральной части хрусталика, может играть важную роль в процессе окисления белков и в развитии катаракты. Кроме того, при наличии барьера нестабильные молекулы, к которым относятся кинуренин и его производные, после проникновения в ядро хрусталика будут находиться там дольше и иметь больше времени, чтобы вступить в химические реакции, в том числе в реакции присоединения к белкам хрусталика. Было обнаружено, что в белках, выделенных из человеческих хрусталиков, содержится значительное количество кинуренинов, ковалентно связанных с аминокислотными остатками, в первую очередь с гистидином и лизином; при этом концентрация связанных с белками кинуренинов с возрастом заметно увеличивается.^{26, 27}

Таким образом, реакции с участием кинуренина и его производных могут приводить к существенным модификациям белков хрусталика, что, в свою очередь, может вызвать развитие катаракты. Установление детальных механизмов этих реакций поможет выяснить молекулярные механизмы возникновения катаракты и разработать медикаментозные средства для ее профилактики и лечения. В настоящем обзоре проведен анализ имеющихся в научной литературе данных о термических и фотохимических реакциях кинуренина и его производных — в первую очередь о тех реакциях, которые могут иметь отношение к процессам, протекающим в хрусталике глаза.

II. Фотохимические свойства и реакции кинуренинов

УФ-Облучение представляет собой фактор риска для большинства биологических тканей, включая хрусталик глаза.^{28–37} При облучении УФ-светом белков, выделенных из хрусталиков, происходит активное генерирование реакционных форм кислорода,^{38, 39} при этом спектры поглощения и флуоресценции белков смещаются в длинноволновую область.^{40, 41} При облучении УФ-светом гомогенатов хрусталика наблюдается формирование радикалов, регистрируемых как оптическими методами,^{42, 43} так и методом ЭПР.⁴⁴ Поскольку большая часть УФ-света, попадающего в хрусталик, поглощается кинуренинами, естественно предположить, что модификация белков хрусталика происходит в результате фотохимических реакций с участием кинуренинов.^{40, 42, 45–50}

Ранние исследования⁵¹ показали, что большинство кинуренинов является весьма слабыми фотосенсибилизаторами. Было обнаружено, что выход синглетного кислорода и супер-оксидов O₂^{•-} при облучении насыщенных кислородом водных растворов кинуренинов УФ-светом чрезвычайно низок.⁵¹ Производные **1b** и **1c** обладают очень короткими временами флуоресценции ($\tau_{1b} < 0.01$ нс и $\tau_{1c} = 0.032$ нс) и низкими квантовыми выходами флуоресценции ($\Phi_{1b} < 0.001$, $\Phi_{1c} = 0.035$).⁴³ Единственным исключением являются 2-амино-4-(2-формамидофенил)-4-оксопентановая кислота (*N*-формилкинуренин (**4**), см. схему 1) и ее производные, которые проявляют заметную фотоактивность.^{52–54}

При фотолизе водных растворов соединения **4** было обнаружено образование триплетного состояния **4(T₁)** с максимумом оптического поглощения при 440 нм и радикала с максимумом поглощения при 465 нм.^{52, 54} Триплетное состояние *N*-формилкинуренина (**4**) тушится кислородом⁵⁴ с константой скорости $2 \cdot 10^9$ л · моль⁻¹ · с⁻¹, при этом квантовый выход образования синглетного кислорода⁵¹ составляет 0.17. Соединение **4** в триплетном состоянии может также

реагировать с биологическими субстратами, такими как триптофан, тирозин, цистамин, аденозин, гуанозин⁵⁴ с константами скорости, лежащими в диапазоне от $3 \cdot 10^7$ до $3 \cdot 10^9$ л·моль⁻¹·с⁻¹.

Следует отметить, что *N*-формилкинуруенин (**4**) является промежуточным продуктом ферментативного синтеза кинуруенина из триптофана (см. схему 1), и его концентрация в хрусталике глаза человека чрезвычайно низка. Кинуруенины **1a–c**, уровень концентрации которых в хрусталике достаточно высок, в течение долгого времени считались фотохимически инертными. Предполагалось, что поглощенная этими соединениями световая энергия отводится в безвредные для окружающих тканей каналы^{42, 43, 51} и в конечном счете переходит в тепло.

В работе⁵⁵ проведен анализ фотостабильности кинуруенина (**1a**). Выяснилось, что при облучении водных растворов кинуруенина УФ-светом в аэробных условиях последний распадается с формированием продуктов с полосой поглощения в области 400–500 нм. Квантовый выход фоторазложения соединения **1a** при облучении УФ-светом в диапазоне 300–400 нм в анаэробных условиях составляет $2 \cdot 10^{-5}$, а в присутствии кислорода — $1.1 \cdot 10^{-4}$ (см.⁵⁶). В присутствии антиоксиданта — цистеина — скорость фоторазложения кинуруенина уменьшается, что свидетельствует об окислительном характере фоторазложения.⁵⁵

Было установлено, что фотовозбужденные кинуруенины способны восстанавливать кислород (с образованием супероксида $O_2^{\cdot-}$), цитохром С и нитрометан.^{55, 57–59} Кинуруенин (**1a**) может также выступать в роли фотоокислителя по отношению к таким соединениям, как цистеин, азид и аскорбат натрия, ЭДТА и НАДН,⁵⁵ причем в присутствии кислорода скорость окисления этих соединений значительно возрастает. Механизм этих реакций до сих пор остается невыясненным. Авторы работы⁵⁵ предполагают, что образующиеся в ходе фотолиза продукты могут быть более активными фотосенсибилизаторами, чем сам кинуруенин.

В недавней работе⁶⁰ было обнаружено, что при фотолизе водных растворов кинуруенина (**1a**) образуется триплетное состояние **1a**(T₁). Квантовый выход этого процесса (Φ_T) сильно зависит от pH раствора: в кислой среде (pH 0.1) он близок к единице, в то время как в нейтральном растворе величина Φ_T составляет 0.018. По-видимому, это различие определяется различными свойствами протонированной и депротонированной форм синглетного возбужденного кинуруенина: основным каналом гибели протонированной формы является интеркомбинационная конверсия в триплетное состояние, в то время как для депротонированной формы основную роль играют другие каналы (флуоресценция, безрадиационные переходы). В этой же работе были получены спектры триплетного кинуруенина в нейтральной и кислой средах и измерено значение константы кислотно-основного равновесия для триплета ($pK_a = 4.7$).

Дальнейшие исследования показали, что при интенсивном лазерном облучении растворов кинуруенина (**1a**) и его 3-гидроксипроизводного **1b** происходит фотоионизация по двухквантовому механизму.⁶¹ Предшественником ионизации является триплетное состояние, которое, поглотив второй квант света, распадается на катион-радикал и сольватированный электрон. Электрон присоединяется к молекуле исходного вещества с константой скорости $2.0 \cdot 10^{10}$ л·моль⁻¹·с⁻¹ с образованием анион-радикала.^{61, 62} Полученные спектры триплетных состояний и радикалов

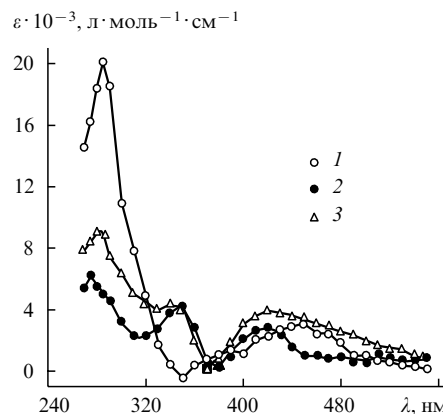


Рис. 1. Спектры поглощения интермедиатов, образующихся при фотолизе кинуруенина (**1a**) в нейтральном буфере (pH 7.0). 1 — анион-радикал, 2 — катион-радикал, 3 — триплет.

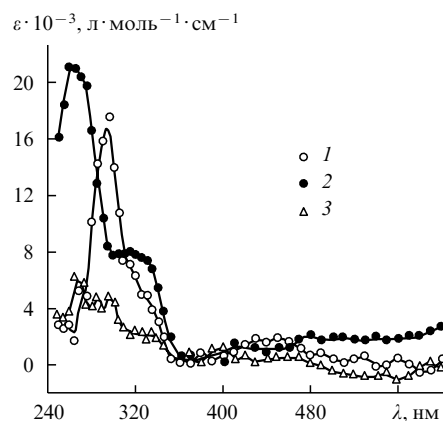


Рис. 2. Спектры поглощения интермедиатов, образующихся при фотолизе 3-гидроксикинуруенина (**1b**) в нейтральном буфере (pH 7.0). 1 — анион-радикал, 2 — катион-радикал, 3 — триплет.

приведены на рис. 1 и 2, а основные спектральные характеристики этих интермедиатов даны в табл. 1.

С биологической точки зрения, наиболее существенным является вопрос о реакционной способности триплетного состояния кинуруенинов по отношению к молекулам, находящимся в хрусталике глаза, — аминокислотам, белкам, антиоксидантам. Реакции тушения триплетного кинуруенина аминокислотами и антиоксидантами исследовались в работе⁶³, значения констант тушения приведены в табл. 2. Выяснилось, что тушение происходит по механизму переноса электрона от молекулы тушителя к триплетной молекуле кинуруенина. Наиболее высокие значения констант тушения были получены для триптофана и тирозина, а также для аскорбат-аниона — антиоксиданта, содержащегося в высокой концентрации в хрусталике глаза человека и животных.⁶⁴ Отсюда следует, что аминокислотные остатки триптофана и тирозина в составе белков хрусталика являются наиболее уязвимыми для окисления, индуцированного фотовозбужденными молекулами УФ-фильтров, а аскорбат играет важную роль в защите белков хрусталика от фотоиндуцированных модификаций.

Таблица 1. Спектральные характеристики кинуренинов и их интермедиатов.

Соединение	Состояние	$\lambda_{\max}$, нм	$\epsilon_{\max}$, л·моль ⁻¹ ·см ⁻¹
1a	Основное	225	22000
		260	7200
		360	4500
		360	4500
	Катион-радикал	275	6100
		350	4100
		420	2800
	Анион-радикал	285	20000
		450	3100
	Триpletное	280	9100
1b	Основное	340	4430
		430	3700
		230	19000
		270	8000
	Катион-радикал	370	4300
		260	21200
		315	8000
	Анион-радикал	295	17600
		450	2000
	Триpletное	265	—
		295	—

Таблица 2. Константы скорости тушения (k_q) tripletного кинуренина аминокислотами и антиоксидантами.

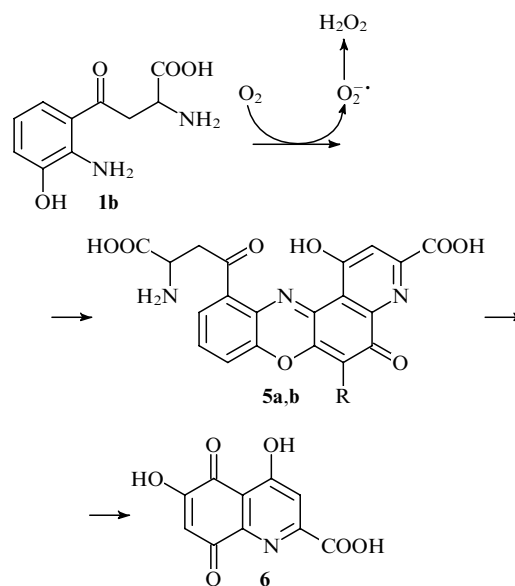
Аминокислота или антиоксидант	k_q , л·моль ⁻¹ ·с ⁻¹
L-Аскорбат	$(8.5 \pm 1.2) \cdot 10^8$
L-Глутатион восстановленный	$< 10^6$
N-Ацетил-L-триптофан	$(3.3 \pm 0.6) \cdot 10^8$
L-Триптофан	$(2.6 \pm 0.7) \cdot 10^8$
N-Ацетил-L-тирозин	$(6.7 \pm 1.5) \cdot 10^7$
L-Цистеин	$< 10^6$
N-Ацетил-L-гистидин	$< 10^6$
N-Ацетил-L-метионин	$< 10^6$

Примечание. Константа скорости тушения tripletного кинуренина кислородом составляет $(2.1 \pm 0.5) \cdot 10^9$ л·моль⁻¹·с⁻¹.

III. Термические реакции кинуренинов

1. Автоокисление 3-гидроксикинуруенина

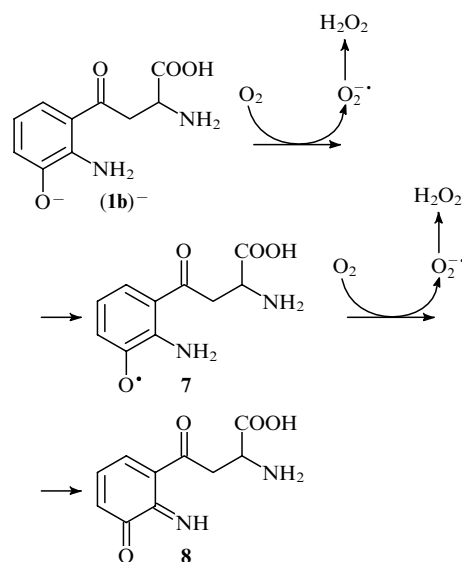
3-Гидроксикинуруенин (**1b**) является нейротоксичным соединением,⁶⁵ играющим заметную роль в развитии ряда тяжелых заболеваний, таких как болезнь Хантингтона и болезнь Паркинсона.^{66–68} Это соединение представляет собой *o*-аминофенол, который в аэробных условиях может легко окисляться.^{69–71} Автоокисление 3-гидроксикинуруенина (**1b**) приводит к появлению многочисленных окрашенных продуктов,⁷¹ в том числе ксантомматина (**5a**), гидроксиксантомматина (**5b**) и 2-карбоксит-4,6-дигидроксихинолинохинона (**6**).



R = H (**5a**), OH (**5b**).

Было обнаружено, что инкубация белков хрусталика в аэробных условиях в присутствии соединения **1b** приводит к образованию продуктов присоединения окисленных форм **1b** к белкам.^{72,73} В отличие от УФ-фильтров, продукты окисления соединения **1b** поглощают свет в видимой области оптического спектра, и следовательно, их присутствие в хрусталике может привести к окрашиванию белков в желтый цвет, что является одним из главных признаков развития катаракты. Было также обнаружено, что при автоокислении 3-гидроксикинуруенина (**1b**) образуются пероксид водорода и гидроксильные радикалы,^{71,74–76} чем, собственно, и объясняется токсичность этого вещества.

Предполагается, что пероксид водорода образуется в результате восстановления кислорода феноксидным анионом (**1b**)⁻ до супероксида O₂^{-•} с последующей дисмутацией супероксида в H₂O₂.⁷¹



Образующиеся при этом семихиноновый радикал **7** и/или хинонимин **8** участвуют в реакции конденсации, давая соединения **5a** и **5b**.

В работах ^{77–79} было показано, что инкубирование белков хрусталика в присутствии 3-гидроксикинуруенина (**1b**) в аэробных условиях приводит к необратимому окислению аминокислотных остатков белков (в первую очередь метионинных и триптофановых остатков ⁷⁹) и окраске белков. В работе ⁸⁰ изучено взаимодействие 3-гидроксикинуруенина (**1b**) с медью и железом, а также с α -кристаллинами — наиболее важными белками хрусталика. Показано, что в аэробных условиях соединение **1b** восстанавливает Cu(II) и Fe(III) до Cu(I) и Fe(II), генерирует пероксид водорода и супероксид, а также способствует возникновению перекрестных связей в молекулах α -кристаллинов в условиях восстановления ионом металла (copper-dependent manner).

Согласно данным работы ⁷¹, при 35°C и pH 7 характерное время жизни 3-гидроксикинуруенина (**1b**) в насыщенном кислородом водном растворе составляет примерно 3 ч. Принимая растворимость кислорода в воде, равной $1 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$, можно оценить ⁸¹ константу скорости реакции соединения **1b** с кислородом как $k_{O_2} \approx 0.1 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$. Очевидно, что в биологической среде скорость окисления будет определяться концентрацией свободного кислорода. Кислород поступает в хрусталик за счет диффузии из окружающей хрусталик влаги, при этом значительная часть кислорода расходуется в митохондриях на производство АТФ. Парциальное давление кислорода (P_{O_2}) в окружающей хрусталик влаге составляет около 38 мм рт. ст., ⁸² в то время как внутри хрусталика оно гораздо ниже. ^{5,83} Недавние исследования показали, что в ядре хрусталика P_{O_2} падает до величины $< 2 \text{ мм рт. ст.}$ ^{84,85} Можно предположить, что в подобных анаэробных условиях характерное время автоокисления соединения **1b** составляет по меньшей мере несколько недель. Однако ситуация значительно ухудшается, если внутренние клетки хрусталика приходят в контакт с насыщенными кислородом жидкостями (например, во время хирургических операций на хрусталике). В этом случае автоокисление 3-гидроксикинуруенина (**1b**) заметно ускоряется. Чрезвычайно высокий процент (от 50 до 80%) возникновения послеоперационных катаракт ^{86–88} косвенно подтверждает предположение, что окисление соединения **1b** может играть важную роль в развитии катаракты.

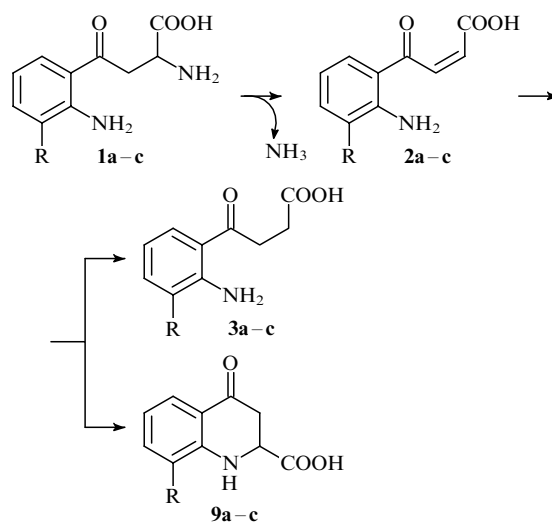
2. Дезаминирование кинуруенинов

Биосинтез УФ-фильтров хрусталика глаза начинается при рождении человека либо в самое ближайшее время после него. Основными УФ-фильтрами хрусталика являются продукты метаболизма (ферментативных реакций) триптофана (см. схему 1). У приматов главным УФ-фильтром является глюкозид 3-гидроксикинуруенина (**1c**). В человеческих хрусталиках количество данного УФ-фильтра также преобладает над другими кинуруениновыми фильтрами.⁹

Недавние исследования показали, что кинуруенин и его производные, содержащие аминокислотную боковую цепочку, нестабильны и претерпевают спонтанное дезаминирование боковой цепочки (схема 2) с образованием карбоксикетоалкенов **2**: 2-амино-4-(2-аминофенил)-4-оксобутенной кислоты (**2a**), 2-амино-4-(2-амино-3-гидроксифенил)-4-оксобутенной кислоты (**2b**), *O*- β -D-глюкозида 2-амино-4-(2-амино-3-гидроксифенил)-4-оксобутенной кислоты (**2c**). Сформировавшаяся двойная связь в соединениях **2a–c** быстро восстанавливается. В работе ⁸⁹ было показано, что

по описанному выше механизму из основного УФ-фильтра **1c** в хрусталике глаза человека образуется новый УФ-фильтр, а именно, соединение **3c** — второе по количественному содержанию.

Схема 2



R = H (**a**), OH (**b**), OGlc (**c**).

Исследование ⁸⁹ модельной реакции дезаминирования D,L- α -амино- β -бензоилпропионовой кислоты, имеющей такую же аминокислотную боковую цепочку, что и соединение **1c**, подтвердило, что УФ-фильтр **3c** образуется из фильтра **1c** посредством медленного неферментативного элиминирования аммиака из боковой цепочки с образованием соответствующего карбоксикетоалкена **2c** и с последующим восстановлением двойной связи в соединении **2c**. Два других УФ-фильтра — **1a** и **1b** — также содержат боковую аминокислотную цепочку, а следовательно, можно ожидать, что и для этих соединений характерны похожие реакции, приводящие к синтезу новых УФ-фильтров.

Дальнейшие исследования ^{56,90} подтвердили, что в физиологических условиях (pH 7, $T = 37^\circ\text{C}$) соединения **1a–c** действительно являются нестабильными и претерпевают реакции дезаминирования и декарбоксилирования.

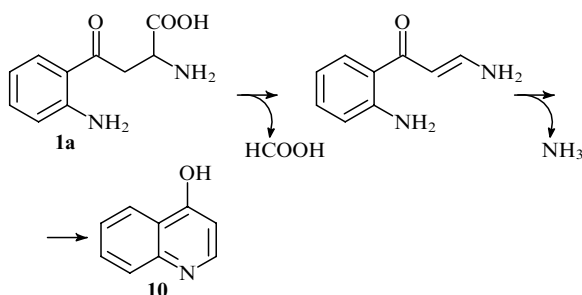
Ключевым интермедиатом в реакции термического разложения УФ-фильтров **1** является карбоксикетоалкен **2**, склонный к нуклеофильному присоединению. В отсутствие нуклеофилов основной реакцией карбоксикетоалкена **2** является циклизация (см. схему 2) с образованием циклических производных кинуруенинов: 2-карбокси-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**9a**), 8-гидрокси-2-карбокси-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**9b**) и *O*- β -D-глюкозида 8-гидрокси-2-карбокси-4-оксо-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (**9c**).^{56,90–93}

Впервые синтез *in vitro* соединения **9a** был описан в работах ^{92,94}, в которых было показано, что данное соединение образуется из карбоксикетоалкена **2a** в результате внутримолекулярного присоединения по Михаэлю нуклеофильной аминогруппы, находящейся в *орто*-положении ароматического кольца, к активированной двойной связи $\text{C}=\text{C}$ боковой цепи. Позднее образование циклических кинуруенинов **9a–c** наблюдали авторы работы ⁹⁰ при инкубировании УФ-фильтров **1a–c**. Наибольший выход циклического продукта наблюдался в случае кинуруенина (**1a**), а наименьший — в случае его производного **1c**. Уменьшение скорости циклизации в ряду **1a > 1b > 1c** авторы объяснили увеличением

стерических затруднений, создаваемых заместителем в *мета*-положении ароматического кольца.

В последующих исследованиях было показано, что выходы циклических производных **9a** и **9b**[†] при их синтезе *in vitro* из кинуренина (**1a**) и 3-гидроскинуренина (**1b**) составляют 26 и 22% соответственно.⁹⁵ Авторы работы⁹³ показали, что константа скорости циклизации дезаминированного кинуренина **2a** составляет $k_{\text{цикл}} = (1.6 \pm 0.4) \cdot 10^{-6} \text{ с}^{-1}$.

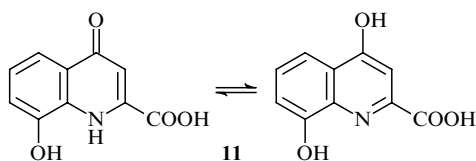
Декарбоксилирование кинуренина (**1a**) приводит к образованию циклического продукта — 4-гидроксикинолина (**10**).



Поскольку константа скорости этой реакции примерно в 20 раз меньше, чем константа скорости дезаминирования,⁵⁶ можно полагать, что декарбоксилирование не играет существенной роли в процессах превращения УФ-фильтров.

Исследование температурной зависимости скорости реакции дезаминирования позволило определить энергию активации ($E_a = 121 \pm 14 \text{ кДж} \cdot \text{л} \cdot \text{моль}^{-1}$) и предэкспоненциальный множитель ($\log(A) = 13.6 \pm 0.8$) этой реакции. Экстраполяция температурной зависимости к физиологической температуре 37°C дает значение константы скорости дезаминирования $k_{\text{дезам}}(37^\circ\text{C}) = 1.5 \cdot 10^{-7} \text{ с}^{-1}$, что позволяет оценить время жизни кинуренинов в физиологических условиях, которое составляет $\sim 2-3$ месяца. В щелочных растворах реакция дезаминирования кинуренина ускоряется.^{90, 91}

Циклизация 2-амино-4-(2-амино-3-гидроксибензил)-4-оксобутиеновой кислоты (**2b**) может также приводить к образованию 8-гидрокси-2-карбокси-4-оксо-1,4-дигидрохинолина (ксантуреновой кислоты (**11**)).⁹⁶



В литературе обсуждаются два возможных пути образования этого соединения — спонтанное дезаминирование 3-гидроксикинурина (**1b**) с его последующей циклизацией⁹⁶ и прямое превращение соединения **1b** в кислоту **11** под действием фермента кинуренинаминотрансферазы.^{97, 98} Ксантуреновая кислота (**11**) была обнаружена в катарактальных хрусталиках,^{98, 99} однако в хрусталиках здорового человека обнаружить ее присутствие не удалось.¹⁰⁰

Ксантуреновая кислота является более хорошим фотосенсибилизатором, чем кинуренины. Было установлено, что при фотолизе кислоты **11** в метаноле в аэробных условиях

квантовый выход синглетного кислорода составляет 0.17, в то время как для кинуренина эта величина составляет всего 0.006.¹⁰¹ Теоретические расчеты¹⁰² показывают, что реакции триплетной ксантуреновой кислоты могут приводить к образованию синглетного кислорода, супероксида $\text{O}_2^{\cdot-}$, а также катион- и анион-радикалов ксантуреновой кислоты. Ксантуреновая кислота способна окислять белки, а также приводить к их агрегации и денатурации как за счет фотохимических реакций,¹⁰³ так и за счет термического присоединения к аминокислотным остаткам белков.^{104, 105} Более детальные данные по фотохимическим свойствам кислоты **11**, ее роли и роли ее аналогов в развитии катаракты в настоящее время отсутствуют.

Важнейшей особенностью продуктов дезаминирования кинуренина и его производных является их способность присоединяться к нуклеофильным аминокислотным остаткам — гистидину, лизину и цистеину. Инкубирование соединения **2a** в присутствии аминокислот и антиоксидантов, присутствующих в человеческом хрусталике, позволило определить константы скорости присоединения карбоксикетоалкена (**2a**) к этим соединениям (табл. 3).⁹³ Оказалось, что константы скорости реакций соединения **2a** с такими тиолами, как цистеин и восстановленный глутатион, на несколько порядков выше, чем с другими соединениями.^{90, 93, 106} Это означает, что цистеиновые аминокислотные остатки белков являются наиболее уязвимыми при их модификации дезаминированными кинуренинами.^{107, 108}

В работе⁹³ были определены также значения параметров Аррениуса реакций присоединения **2a** к цистеину и глутатиону: $A_{\text{Cys}} = (2.7 \pm 0.9) \cdot 10^8 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, $E_a(\text{Cys}) = 40.4 \pm 5.7 \text{ кДж} \cdot \text{л} \cdot \text{моль}^{-1}$, $A_{\text{GSH}} = (1.8 \pm 0.7) \cdot 10^5 \text{ л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$, $E_a(\text{GSH}) = 29.2 \pm 5.6 \text{ кДж} \cdot \text{л} \cdot \text{моль}^{-1}$. Значительное различие в величинах предэкспоненциальных множителей A_{Cys} и A_{GSH} свидетельствует о важной роли стерического фактора в реакции присоединения, благодаря которому реакция присоединения дезаминированного кинуренина **2a** к более объемной молекуле глутатиона протекает заметно медленнее, чем к молекуле цистеина. Исходя из этого, можно предположить, что константа скорости реакции карбоксикетоалкенов **2** с цистеиновыми остатками, находящимися

Таблица 3. Константы скорости реакций карбоксикетоалкена **2a** с аминокислотами и антиоксидантами в физиологических условиях ($T = 37^\circ\text{C}$ и pH 7.0).

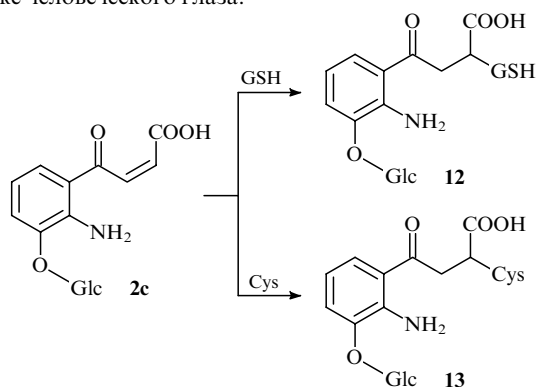
Второй реагент	Тип реакции	Константа скорости реакции, $\text{л} \cdot \text{моль}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$
—	Циклизация 2a	$(1.6 \pm 0.4) \cdot 10^{-6}$ (см. ^а)
L-Аскорбиновая кислота	Присоединение	$(8.6 \pm 2.4) \cdot 10^{-5}$
НАДН	Восстановление	$(8.2 \pm 2.5) \cdot 10^{-5}$
N-Ацетил-L-гистидин	Присоединение	$(1.2 \pm 0.3) \cdot 10^{-4}$
D,L-Лизин	»	$(2.3 \pm 0.6) \cdot 10^{-4}$
N-Ацетил-L-метионин	Реакция не идет	—
N-Ацетил-L-тирозин	То же	—
N-Ацетил-L-триптофан	»	—
L-Глутатион восстановленный	Присоединение	2.1 ± 0.2
D,L-Цистеин	»	36 ± 4

^а Скорость реакции в с^{-1} .

[†] Следует отметить, что ни в нормальных, ни в катарактальных хрусталиках глаз человека циклические соединения **9a–c** обнаружены не были.⁹⁵

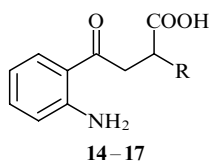
внутри белковой глобулы, может быть на много порядков меньше, чем со свободным цистеином.

Защита белков хрусталика от модификации дезаминированными УФ-фильтрами **2** осуществляется с помощью глутатиона, способного связывать активные молекулы **2c** с образованием нового УФ-фильтра **12**.¹⁰⁹ В результате реакций производного **2c** со свободным цистеином образуется еще один УФ-фильтр **13**, который был обнаружен в хрусталике человеческого глаза.¹¹⁰



Было установлено, что реакции карбоксикетоалкенов **2** с большинством аминокислот и антиоксидантов протекают по механизму присоединения, за исключением реакции с НАДН, которая приводит к восстановлению двойной связи в молекуле **2**.^{89, 90, 93} По-видимому, в результате именно этой реакции образуются УФ-фильтры **3c**, **3d** и их аналоги, найденные в человеческих хрусталиках.^{15, 89, 95, 111, 112}

Образование аддуктов карбоксикетоалкенов **2** (например, **2a**) с глутатионом и аминокислотами (соединения **14–17**) является обратимой реакцией: эти аддукты при физиологических условиях нестабильны и распадаются с образованием исходных соединений.^{93, 113, 114} Из аддуктов соединения **2a** с аминокислотами Cys, Lys и His наименее стабильным является соединение **15**.^{113, 114}



R = GSH (**14**), Cys (**15**), Lys (**16**), His (**17**).

Модификация белков хрусталика дезаминированными УФ-фильтрами является сложным динамическим процессом, в ходе которого одна и та же молекула **2** может неоднократно обратимо присоединяться к различным аминокислотным остаткам и/или антиоксидантам, присутствующим в хрусталике. Способность защитных систем организма предохранять белки хрусталика от необратимых изменений определяется, в первую очередь, концентрацией восстановленного глутатиона (наиболее важного антиоксиданта в человеческом глазу¹⁸) внутри хрусталика. Известно, что в процессе катарактогенеза концентрация GSH в хрусталике, и особенно в его центральной части, значительно уменьшается,^{15, 19–24} что заметно увеличивает вероятность необратимой модификации белков дезаминированными УФ-фильтрами.

Важность GSH для нейтрализации дезаминированных УФ-фильтров **2** была подтверждена в работе¹¹⁵, авторам которой впервые удалось экспериментально обнаружить в

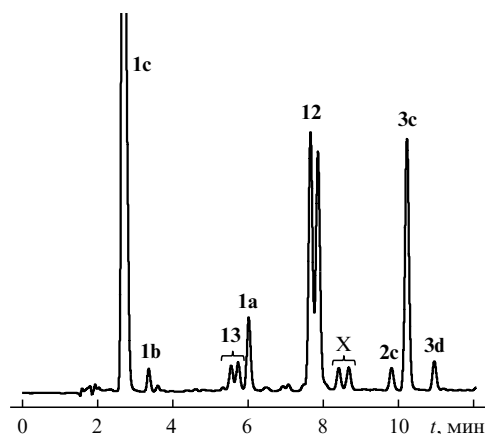


Рис. 3. Хроматограмма небелкового экстракта из катарактального хрусталика 65-летнего человека. X — неизвестное соединение.

небелковых экстрактах из катарактальных человеческих хрусталиков дезаминированный УФ-фильтр **2c** (рис. 3). Было установлено, что соединение **2c** присутствует в хрусталиках с очень низким естественным содержанием глутатиона (порядка $0.5 \text{ ммоль} \cdot \text{л}^{-1}$).[‡] При добавлении в экстракт глутатиона сигнал соединения **2c** на хроматограмме исчезает.

В ряде работ (см., например, работы^{26, 77, 79, 116–119}) было изучено взаимодействие кинуренина и его производных непосредственно с белками хрусталика. Установлено, что при инкубировании белков хрусталика в присутствии кинуренина (**1a**) присоединение дезаминированного кинуренина **2a** к белку происходит в первую очередь по цистеиновому остатку;¹¹⁶ однако анализ кристаллинов, извлеченных из катарактальных человеческих хрусталиков,^{113, 120, 121} показал, что наиболее подверженными модификации УФ-фильтрами являются лизиновые и гистидиновые остатки. Этот результат подтверждает, что присоединение дезаминированных УФ-фильтров к аминокислотным остаткам белков является обратимой реакцией, и стабильность образующихся аддуктов играет даже большую роль, чем скорость присоединения УФ-фильтра к конкретному остатку.

Важно отметить, что пост-трансляционная модификация белков хрусталика УФ-фильтрами не только нарушает их функциональность, но и увеличивает уязвимость белков к фотоповреждениям. Было обнаружено, что при облучении модифицированных кристаллинов УФ-светом наблюдается образование пероксида водорода. Кроме того, при облучении увеличивается количество связанных с кристаллинами продуктов окисления тирозина — дитирозина и 3,4-дигидроксифенилаланина.^{119, 122} Это свидетельствует о том, что кинуренины, связанные с белками, являются лучшими фотосенсибилизаторами, чем свободные кинуренины, и облучение УФ-светом модифицированных белков может приводить к дальнейшим повреждениям как в результате прямой фотореакции, так и за счет образования активных форм кислорода — синглетного кислорода и супероксида.

Для подтверждения этой гипотезы в работе¹²³ были измерены квантовые выходы фоторазложения кинуренина и

‡ В здоровых хрусталиках содержание глутатиона на порядок выше.¹⁵

Таблица 4. Квантовые выходы фоторазложения различных УФ-фильтров в анаэробных (Φ_{Ar}) и аэробных (Φ_{O_2}) условиях и образования триплетного состояния (Φ_T).

Соединение	$\Phi_{Ar} \cdot 10^5$	$\Phi_{O_2} \cdot 10^5$	$\Phi_T \cdot 10^2$
1a	1.0 ± 0.4	3.5 ± 0.4	1.8 ± 0.4
1b	< 1	3.8 ± 0.8	< 0.5
14	7.3 ± 1.6	1.1 ± 0.2	3.4 ± 0.7
15	6.6 ± 1.3	1.1 ± 0.2	2.5 ± 0.6
16	3.3 ± 0.6	4.2 ± 0.8	1.8 ± 0.4
17	9.0 ± 1.8	8.5 ± 1.1	3.4 ± 0.6
13	< 1	9.0 ± 1.8	

его аддуктов с аминокислотами в аэробных и анаэробных условиях, а также квантовые выходы триплетных состояний этих соединений (табл. 4). Действительно, самые высокие квантовые выходы триплетных состояний и анаэробного фоторазложения были обнаружены для гистидинового (**17**) и цистеинового (**15**) аддуктов, а также для аддуктов соединения **2a** с глутатионом (**14**).

IV. Заключение

Из представленного материала следует, что как термические, так и фотохимические реакции с участием молекулярных УФ-фильтров — кинуренина и его производных — могут приводить к модификации белков хрусталика. В результате автоокисления 3-гидроксикинуруенина (**1b**) в хрусталике могут образовываться пероксид водорода и гидроксильные радикалы, а также окрашенные продукты реакции; однако эти процессы могут происходить только в присутствии кислорода, т.е. либо в периферийной части хрусталика, либо при прямом контакте хрусталика с воздухом в случае травмы или хирургического вмешательства. Следовательно, автоокисление 3-гидроксикинуруенина может играть важную роль в развитии пост-травматических и пост-операционных катаракт, однако вряд ли имеет существенное значение для развития ядерной сенильной катаракты.

Спонтанное дезаминирование «первичных» УФ-фильтров **1a–c** и распад образовавшихся «вторичных» УФ-фильтров — продуктов присоединения дезаминированного кинуренина и его производных к глутатиону и аминокислотам — приводит к образованию высокореакционных карбоксикетоалкенов **2**, способных присоединяться к нуклеофильным аминокислотным остаткам белков. Облучение УФ-фильтров светом приводит к образованию триплетных молекул, причем квантовый выход триплетов для УФ-фильтров, связанных с белками, выше, чем для свободных УФ-фильтров.

Основную роль в защите белков хрусталика от фотохимических повреждений и от термического распада кинуренина и его производных выполняют антиоксиданты: в первом случае аскорбиновая кислота, способная тушить триплетные молекулы кинуренинов, а во втором — восстановленный глутатион, связывающий высокореакционные молекулы **2**. Снижение концентрации этих антиоксидантов в хрусталике глаза является существенным фактором риска для развития катаракты.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проекты 08-03-00539 и 07-03-00253), Отделения химии и наук о материалах РАН (проект 5.1.1), программы поддержки ведущих научных школ (проект НШ-3604.2008.3) и Федерального агентства по

науке и инновациям (Государственный контракт 02.512.11.2166).

Литература

1. World Health Organization Report. *Blindness and Visual Disability; Part II of VII: Major Causes Worldwide*. Geneva, Switzerland, 1997. <http://www.who.int/inf-fs/en/fact143.html>
2. K.J.Dilley, A.Pirie. *Exp. Eye Res.*, **19**, 59 (1974)
3. R.J.W.Truscott, R.C.Augusteyn. *Exp. Eye Res.*, **24**, 159 (1977)
4. R.J.W.Truscott, R.C.Augusteyn. *Biochim. Biophys. Acta*, **492**, 43 (1977)
5. J.J.Harding. *Cataract Biochemistry, Epidemiology and Pharmacology*. Chapman and Hall, London, 1991
6. A.J.Bron, G.F.Vrensen, J.Koretz, G.Maraini, J.J.Harding. *Ophthalmologica*, **214**, 86 (2000)
7. R.J.W.Truscott. *Exp. Eye Res.*, **80**, 709 (2005)
8. J.A.Vinson. *Pathophysiology*, **13**, 151 (2006)
9. R.van Heyningen. *Ciba Found. Symp.*, **19**, 151 (1973)
10. A.M.Wood, R.J.W.Truscott. *Exp. Eye Res.*, **56**, 317 (1993)
11. A.M.Wood, R.J.W.Truscott. *Vision Res.*, **34**, 1369 (1994)
12. R.J.W.Truscott, A.M.Wood, J.A.Carver, M.M.Sheil, G.M.Stutchbury, J.Zhu, G.W.Kilby. *FEBS Lett.*, **348**, 173 (1994)
13. A.Inoue, K.Satoh. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **4**, 2303 (1994)
14. D.Balasubramanian. *Photochem. Photobiol.*, **81**, 498 (2005)
15. L.M.Bova, M.H.J.Sweeney, J.F.Jamie, R.J.W.Truscott. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **42**, 200 (2001)
16. M.H.J.Sweeney, R.J.W.Truscott. *Exp. Eye Res.*, **67**, 587 (1998)
17. B.A.Moffat, K.A.Landman, R.J.W.Truscott, M.H.J.Sweeney, J.M.Pope. *Exp. Eye Res.*, **69**, 663 (1999)
18. V.N.Reddy. *Exp. Eye Res.*, **50**, 771 (1990)
19. J.E.Dickerson Jr., M.F.Lou. *Exp. Eye Res.*, **65**, 451 (1997)
20. V.N.Reddy, F.J.Giblin. *Ciba Found. Symp.*, **106**, 65 (1984)
21. F.J.Giblin. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.*, **16**, 121 (2000)
22. L.L.David, T.R.Shearer. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **74**, 109 (1984)
23. H.I.Calvin, C.Medvedovsky, B.V.Worgul. *Science*, **233**, 553 (1986)
24. V.Padgaonkar, F.J.Giblin, V.N.Reddy. *Exp. Eye Res.*, **49**, 887 (1989)
25. B.Halliwell, J.M.C.Gutteridge. *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press, Oxford, 1989
26. B.D.Hood, B.Garner, R.J.W.Truscott. *J. Biol. Chem.*, **274**, 32547 (1999)
27. S.Vazquez, J.A.Aquilina, J.F.Jamie, M.M.Sheil, R.J.W.Truscott. *J. Biol. Chem.*, **277**, 4867 (2002)
28. S.Zigman, M.Datiles, E.Torczynski. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **18**, 462 (1979)
29. S.Zigman. In *The Biological Effect of UV-A Radiation*. (Eds F.Urbach, R.W.Gange). Praeger, New York, 1986. P. 252
30. S.Zigman, N.S.Rafferty, D.L.Scholz, K.Lowe. *Exp. Eye Res.*, **55**, 193 (1992)
31. S.Zigman, T.McDaniel, J.B.Schultz, J.Reddan, M.Meydani. *Mol. Cell. Biochem.*, **143**, 35 (1995)
32. A.R.Wegener. *Doc. Ophthalmol.*, **88**, 221 (1994)
33. F.J.Giblin, V.R.Leverenz, V.A.Padgaonkar, N.J.Unakar, L.Dang, L.R.Lin, M.F.Lou, V.N.Reddy, D.Borchman, J.P.Dillon. *Exp. Eye Res.*, **75**, 445 (2002)
34. B.J.Ortwerth, V.Chemoganskiy, V.V.Mossine, P.R.Olesen. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **44**, 3094 (2003)
35. N.Azzam, D.Levanov, A.Dovrat. *Exp. Gerontol.*, **39**, 139 (2004)
36. L.Kessel, S.Kalinin, V.Soroka, M.Larsen, L.B.-A.Johansson. *Acta Ophthalmol. Scand.*, **83**, 221 (2005)
37. X.Dong, S.Loefgren, M.Ayala, P.G.Soderberg. *Exp. Eye Res.*, **84**, 200 (2007)
38. M.Linetsky, B.J.Ortwerth. *Photochem. Photobiol.*, **62**, 87 (1995)
39. M.Linetsky, H.L.James, B.J.Ortwerth. *Exp. Eye Res.*, **63**, 67 (1996)

40. A.Tomoda, Y.Yoneyama, T.Yamaguchi, E.Shirao, K.Kawasaki. *Ophthalmic. Res.*, **22**, 152 (1990)
41. L.A.Ervin, J.Dillon, E.R.Gaillard. *Photochem. Photobiol.*, **73**, 685 (2001)
42. J.Dillon, S.J.Atherton. *Photochem. Photobiol.*, **51**, 465 (1990)
43. J.Dillon, R.H.Wang, S.J.Atherton. *Photochem. Photobiol.*, **52**, 849 (1990)
44. B.S.Yamanashi, H.Hacker, G.K.Klintworth. *Photochem. Photobiol.*, **30**, 391 (1979)
45. J.S.Zigler, J.D.Goosey. *Photochem. Photobiol.*, **33**, 869 (1981)
46. M.Bando, I.Mikuni, H.Obazawa. *Exp. Eye Res.*, **34**, 953 (1982)
47. J.Dillon. *Curr. Eye Res.*, **3**, 145 (1984)
48. A.R.Ellozy, R.H.Wang, J.Dillon. *Photochem. Photobiol.*, **59**, 474 (1994)
49. A.R.Ellozy, R.H.Wang, J.Dillon. *Photochem. Photobiol.*, **59**, 479 (1994)
50. A.Chiarugi, E.Rapizzi, F.Moroni, F.Moroni. *FEBS Lett.*, **453**, 197 (1999)
51. C.M.Krishna, S.Uppuluri, P.Riesz, J.S.Zigler Jr., D.Balasubramanian. *Photochem. Photobiol.*, **54**, 51 (1991)
52. P.Walrant, R.Santus, L.I.Grossweiner. *Photochem. Photobiol.*, **22**, 63 (1975)
53. M.P.Pileni, P.Walrant, R.Santus. *Chem. Phys. Lett.*, **42**, 89 (1976)
54. M.P.Pileni, R.Santus, E.J.Land. *Photochem. Photobiol.*, **28**, 525 (1978)
55. K.J.Reszka, P.Bilski, C.F.Chignell, J.Dillon. *Free Radic. Biol. Med.*, **20**, 23 (1996)
56. Yu.P.Tsentalovich, O.A.Snytnikova, M.D.E.Forbes, E.I.Chernyak, S.V.Morozov. *Exp. Eye Res.*, **83**, 1439 (2006)
57. W.M.Draper, D.G.Crosby. *J. Agric. Food Chem.*, **31**, 734 (1983)
58. K.Goda, M.Hisaoka, T.Ueda. *Biochem. Int.*, **15**, 635 (1987)
59. M.Luthra, D.Balasubramanian. *Exp. Eye Res.*, **55**, 641 (1992)
60. Yu.P.Tsentalovich, O.A.Snytnikova, P.S.Sherin, M.D.E.Forbes. *J. Phys. Chem. A*, **109**, 3565 (2005)
61. O.A.Snytnikova, P.S.Sherin, Yu.P.Tsentalovich. *J. Photochem. Photobiol. A: Chem.*, **186**, 364 (2007)
62. S.J.Atherton, J.Dillon, E.R.Gaillard. *Biochim. Biophys. Acta*, **1158**, 75 (1993)
63. O.A.Снытникова, П.С.Шерин, Л.В.Копылова, Ю.П.Центалович. *Изв. АН. Сер. хим.*, 704 (2007)
64. H.Heath. *Exp. Eye Res.*, **1**, 362 (1962)
65. A.Chiarugi, E.Meli, F.Moroni. *J. Neurochem.*, **77**, 1310 (2001)
66. G.P.Reynolds, S.J.Pearson. *Lancet*, **2**, 979 (1989)
67. S.J.Pearson, G.P.Reynolds. *Neurosci. Lett.*, **144**, 199 (1992)
68. T.Ogawa, W.R.Matson, M.F.Beal, R.H.Myers, E.D.Bird, P.Milburi, S.Saso. *Neurology*, **42**, 1702 (1992)
69. A.Butenandt, U.Schild, E.Biekert. *Liebigs Ann. Chem.*, **588**, 106 (1954)
70. A.Butenandt, W.Schafer. *Chemistry of Natural and Synthetic Colouring Matters*. Academic Press, New York, 1962
71. S.Vazquez, B.Garner, M.M.Sheil, R.J.W.Truscott. *Free Radic. Res.*, **32**, 11 (2000)
72. G.M.Stutchbury, R.J.W.Truscott. *Exp. Eye Res.*, **57**, 149 (1993)
73. J.A.Aquilina, J.A.Carver, R.J.W.Truscott. *Biochemistry*, **38**, 11455 (1999)
74. C.L.Eastman, T.R.Guilarte. *Neurochem. Res.*, **15**, 1101 (1990)
75. Y.Hiraku, S.Inoue, S.Oikawa, K.Yamamoto, S.Tada, K.Nishino, S.Kawanishi. *Carcinogenesis*, **16**, 349 (1995)
76. S.Okuda, N.Nishiyama, H.Saito, H.Katsuki. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **93**, 12553 (1996)
77. J.A.Aquilina, J.A.Carver, R.J.W.Truscott. *Exp. Eye Res.*, **64**, 727 (1997)
78. Y.Berry, R.J.W.Truscott. *Exp. Eye Res.*, **72**, 411 (2001)
79. A.Korlimbinis, P.G.Hains, R.J.W.Truscott, J.A.Aquilina. *Biochemistry*, **45**, 1852 (2006)
80. L.E.Goldstein, M.C.Leopold, X.Huang, C.S.Atwood, A.J.Saunders, M.Hartshorn, J.T.Lim., K.Y.Faget, J.A.Muffat, R.C.Scarpa, L.T.Jr.Chylack, E.F.Bowden, R.E.Tanzi, A.I.Bush. *Biochemistry*, **39**, 7266 (2000)
81. P.W.Atkins. *Physical Chemistry*. (6th Ed.). Oxford University Press, Oxford, 1998
82. C.L.Fitch, S.H.Swedberg, J.C.Livesey. *Curr. Eye Res.*, **20**, 121 (2000)
83. J.W.Eaton. *Free Radical Biol. Med.*, **11**, 207 (1991)
84. S.Bassnett, R.McNulty. *J. Exp. Biol.*, **206**, 4353 (2003)
85. R.McNulty, H.Wang, R.T.Mathias, B.J.Ortwerth, R.J.W.Truscott, S.Bassnett. *J. Physiol.*, **559**, 883 (2004)
86. G.M.Cherfan, R.G.Michels, S.de Bustros, C.Enger, B.M.Glaser. *Am. J. Ophthalmol.*, **111**, 434 (1991)
87. N.S.Melberg, M.A.Thomas. *Ophthalmology*, **102**, 1466 (1995)
88. B.A.Blodi, S.A.Paluska. *Ophthalmology*, **104**, 1092 (1997)
89. L.M.Bova, A.M.Wood, J.F.Jamie, R.J.W.Truscott. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **40**, 3237 (1999)
90. L.M.Taylor, J.A.Aquilina, J.F.Jamie, R.J.W.Truscott. *Exp. Eye Res.*, **75**, 165 (2002)
91. J.A.Zoltewicz, L.S.Helmick, J.K.O.Halloran. *J. Org. Chem.*, **41**, 1303 (1976)
92. T.Tokuyama, S.Senoh, T.Sakan, K.S.Brown Jr., B.Witkop. *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 1017 (1967)
93. L.V.Kopylova, O.A.Snytnikova, E.I.Chernyak, S.V.Morozov, Yu.P.Tsentalovich. *Exp. Eye Res.*, **85**, 242 (2007)
94. T.Tokuyama, S.Senoh, Y.Hirose, T.Sakan. *J. Chem. Soc. Jpn.*, **79**, 752 (1958)
95. J.Mizdrak, P.G.Hains, D.Kalinowski, R.J.W.Truscott, M.J.Davies, J.F.Jamie. *Tetrahedron*, **63**, 4990 (2007)
96. E.Shirao, K.Ando, A.Inoue, Y.Shirao, D.Balasubramanian. *Exp. Eye Res.*, **73**, 421 (2001)
97. H.Z.Malina, X.D.Martin. *Graef. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, **233**, 38 (1995)
98. H.Z.Malina, X.D.Martin. *Graef. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, **234**, 723 (1996)
99. K.Ando, E.Shirao, Y.Iwakuchi, Y.Shirao, A.Inoue. *Jpn. J. Ophthalmol.*, **44**, 569 (2000)
100. P.G.Hains, L.Gao, R.J.W.Truscott. *Exp. Eye Res.*, **77**, 547 (2003)
101. J.E.Roberts, J.F.Wishart, L.Martinez, C.F.Chignell. *Photochem. Photobiol.*, **72**, 467 (2000)
102. L.Shen, H.-F.Ji. *Dyes Pigments*, **76**, 646 (2008)
103. J.E.Roberts, E.L.Finley, S.A.Patat, K.L.Schey. *Photochem. Photobiol.*, **74**, 740 (2001)
104. H.Z.Malina. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **265**, 600 (1999)
105. H.Z.Malina, B.E.Frueh. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **310**, 646 (2003)
106. L.M.Taylor, J.A.Aquilina, J.F.Jamie, R.J.W.Truscott. *Exp. Eye Res.*, **74**, 503 (2002)
107. J.A.Aquilina, R.J.W.Truscott. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **276**, 216 (2000)
108. J.A.Aquilina, R.J.W.Truscott. *Biochim. Biophys. Acta*, **1596**, 6 (2002)
109. B.Garner, S.Vazquez, R.Griffith, R.A.Lindner, J.A.Carver, R.J.W.Truscott. *J. Biol. Chem.*, **274**, 20847 (1999)
110. P.G.Hains, J.Mizdrak, I.M.Streete, J.F.Jamie, R.J.W.Truscott. *FEBS Lett.*, **580**, 5071 (2006)
111. L.M.Taylor, J.A.Aquilina, R.H.Willis, J.F.Jamie, R.J.W.Truscott. *FEBS Lett.*, **509**, 6 (2001)
112. I.M.Streete, J.F.Jamie, R.J.W.Truscott. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **45**, 4091 (2004)
113. A.Korlimbinis, R.J.W.Truscott. *Biochemistry*, **45**, 1950 (2006)
114. N.R.Parker, A.Korlimbinis, J.F.Jamie, M.J.Davies, R.J.W.Truscott. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **48**, 3705 (2007)
115. O.A.Snytnikova, A.Z.Fursova, E.I.Chernyak, V.G.Vasiliev, S.V.Morozov, N.G.Kolosova, Y.P.Tsentalovich. *Exp. Eye Res.*, **86**, 951 (2008)

116. J.A.Aquilina, J.A.Carver, R.J.W.Truscott. *Biochemistry*, **39**, 16176 (2000)
117. J.A.Aquilina, R.J.W.Truscott. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **285**, 1107 (2001)
118. B.Garner, D.C.Shaw, R.A.Lindner, J.A.Carver, R.J.W.Truscott. *Biochim. Biophys. Acta*, **1476**, 265 (2000)
119. N.R.Parker, J.F.Jamie, M.J.Davies, R.J.W.Truscott. *Free Radic. Biol. Med.*, **37**, 1479 (2004)
120. S.Vazquez, N.R.Parker, M.Sheil, R.J.W.Truscott. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **45**, 879 (2004)
121. A.Korlimbinis, J.A.Aquilina, R.J.W.Truscott. *Exp. Eye Res.*, **85**, 219 (2007)
122. J.Mizdrak, P.G.Hains, R.J.W.Truscott, J.F.Jamie, M.J.Davies. *Free Radic. Biol. Med.*, **44**, 1108 (2008)
123. P.S.Sherin, Yu.P.Tsentalovich, O.A.Snytnikova, R.Z.Sagdeev. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.*, doi: 101016/j.jphotobiol. 2008.07.006

PHOTOCHEMICAL AND THERMAL REACTIONS OF KYNURENINES

Yu.P.Tsentalovich, O.A.Snytnikova, R.Z.Sagdeev

*International Tomography Centre, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences
3a, Ul. Institutskaya, 630090 Novosibirsk, Russian Federation, Fax +7(383)333–1399*

Kynurenine and its derivatives are present in the lens of the human eye, where they perform the function of UV filters. Photochemical and thermal reactions of these compounds, which can result in irreversible modification of the lens proteins, and play an important role in the cataract development, are considered. Bibliography — 123 references.

Received 28th May 2008