

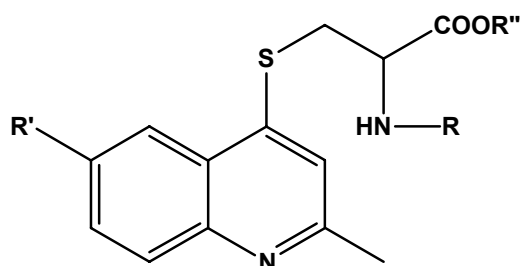
МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДИЗАЙН БІОРЕГУЛЯТОРІВ СЕРЕД S-(2-МЕТИЛХІНОЛІН-4-ІЛ) ЗАМІЩЕНИХ L-ЦИСТЕЇНУ

Лабенська І.Б., Корнет М.М., Бражко О.А., Омелянчик Л.О.

Запорізький національний університет, Labenska@rambler.ru

Пошук нових біологічно активних речовин на основі природних та синтетичних субстанцій базується на емпіричному відборі потрібної сполуки серед багатьох споріднених відносно необхідного фармакологічного ефекту. З метою оптимізації даного процесу використовують сучасні комп'ютерні технології, зокрема комп'ютерну програму PASS (Prediction Activity Spectra for Substances), яка заснована на моделюванні зв'язку хімічна структура – біологічна активність для речовин навчальної вибірки. Математичний алгоритм, що використовується у програмі, забезпечує отримання статистично стійких результатів прогнозу, незважаючи на деяку неповноту як у відношенні обсягу всіх хімічних класів речовин з конкретним видом активності, так і у вивченні кожної окремої речовини на всі види активності [1].

Метою нашої роботи є комп'ютерне прогнозування біологічної активності структурних аналогів “Хінотіну”, антиоксиданта з церебропротекторною дією [2], зокрема естерів S-(2-метилхінолін-4-іл)заміщених L-цистеїну.



R = H, CH₃, CH₂Cl, C₆H₅, CO-(CH₂)₂-COOH,

R' = H, CH₃O, C₂H₅O, Br, Cl, F

R'' = CH₃, C₃H₇-i

Аналіз результатів комп'ютерного прогнозу вказує на перспективність пошуку антиоксидантної, антипротеолітичної, антитромботичної, мембранопротекторної, гепатопротекторної та інших видів активності у ряду даних сполук і відсутності для них токсичності, терато- та канцерогенності, ембріотоксичності. Привертає увагу наявність комбінованої дії сполук, а саме варіанти поєднання нижченаведених ефектів.

Таблиця 1- Діапазон біологічної активності досліджуваних естерів

№	Вид біологічної дії	Межі вірогідної наявності дії (Pa)	Межі вірогідної відсутності дії (Pi)
1	Антиоксидантна	0,412 – 0,613	0,022 – 0,081
2	Гепатопротективна	0,303 – 0,527	0,016 – 0,198
3	Мембранопротективна	0,433 – 0,513	0,015 – 0,060
4	Кардіопротективна	0,594 - 0,671	0,152 – 0,193
5	Протитромботична	0,425 – 0,795	0,068 – 0,094
6	Протизапальна	0,036 – 0,520	0,007 – 0,012

Біологічна активність досліджених сполук залежить від природи замісників у 6-му положенні хінолінового циклу та в карбокси- й аміногрупі.

Використання даного методу надало можливість встановити найбільш перспективні сполуки й визначити оптимальні тести для дослідження їх біологічного потенціалу.

- 1) Zotchev S., Stepanchikova A., Sergeyko A., Sobolev B., Filimonov D., Poroikov V. Rational Design of Macrolides by Virtual Screening of Combinatorial Libraries Generated through in Silico Manipulation of Polyketide Synthases.// J Med. Chem.- 2006- V.49.-P. 2077-2087.
- 2) Пат. 28789 Україна, МКИ⁴ С 07 Д 215/04, А61 К 31/435. 2-Метил-6-метоксигіноліл-4-тіоацетат натрію, що проявляє проти ішемічну активність: Пат. 28789 Україна, МКИ⁴ С 07 Д 215/04 Л. О. Омельянчик, О. А. Бражко, І. Ф. Бєленічев, М. П. Завгородній (Україна).-№97094717; Заявл. 23.09.1997; Опубл. 29.12.1999. - Бюл. №8.-бс.

**КОМП'ЮТЕРНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ЗВ'ЯЗУВАННЯ ФЕРУМ(II) ПОРФІРИНУ
З МОЛЕКУЛОЮ КИСНЮ МЕТОДОМ ТЕОРІЇ ФУНКЦІОНАЛУ
ГУСТИНИ ВЗЛУР ТА МЕТОДОМ РМЗ**

Мінаєв Б.П., Мінаєва В.О., Шевченко О.В.¹

Черкаський національний університет імені Богдана Хмельницького

¹Черкаський державний технологічний університет

Амінокислоти у проксимальному та дистальному положення гему визначають характерні особливості різних класів гемпротейнів, наприклад як зв'язок гемоглобіну і міоглобіну з молекулою кисню. Так, у пероксидазі, зв'язуючи O₂ протеїнах – гемоглобіні і міоглобіні у проксимальному положенні знаходиться гістидин. В електротранспортних протеїнах (цитохромах) білок координується до гему метіоніном, лізином, гістидином. Оксидази (наприклад, цитохром Р450) і каталаза містять, відповідно, цистеїн и тирозин. Теоретичне дослідження зв'язку з O₂ у моделях ферум(II) порфіринів являє собою одну із важливих проблем біохімії гемоглобіну, міоглобіну і цитохромів, оскільки дозволяє виявити вплив спін-орбітальної взаємодії та спинові стани ферум(II) порфіринів на природу дії цих гемпротейнів. Прямий розрахунок активаційного бар'єру для реакції зв'язування O₂ з Fe(II)P та коливальних частот цих фрагментів вимагає точного розрахунку функції потенціальної енергії всієї системи при зміщенні ядер із рівноваги в залежності від повного спіну. Сучасний метод ТФГ дозволяє розрахувати цю залежність з досить великою точністю, що передає всі деталі силового поля молекули для різних спинових станів.

В даній роботі проведено вивчення механізму взаємодії молекули O₂ з білковим оточенням у дистальному положенні гема. Роль проксимальної ділянки гема приділяється менше уваги, проте вона являється не менш важливою. В синтетичних моделях гемових комплексів проксимальний ліганд може достатньо просто варіювати, при цьому його властивості, такі як рКа, значно впливають на зв'язування O₂ з залізом. В роботі [1] показано, що деформація проксимального гістидина являється важливим фактором в зниженні подібності до O₂ у триплетному стані гемоглобіна. Гістидин в проксимальному положенні міоглобіну і гемоглобіну координується до атома заліза гему імідазольним кільцем. Відомо, що широкий круг невеликих органічних молекул може заміщувати даний імідазол просто додаванням надлишку відповідних речовин у розчин міоглобіну. Так, наприклад, додавання піридину і метилзаміщених імідазолів приводить до важливих змін ЯМР спектрів і кінетики зв'язування молекул O₂ міоглобіном, при цьому не спостерігається значних змін у спектрах поглинання УФ випромінювання. Однак слід відмітити, що обмін лігандами являється повністю зворотнім, і при додаванні надлишку імідазолу спектри змінюються до початкового стану.

Заміщення проксимального гістидина екзогенними лігандами дозволяє получать велику різноманітність стандартних протеїнів. Дана методика простіша, чим хімічне і біосинтетичне введення ненатуральних амінокислот. З її допомогою можна цілеспрямовано змінювати розмір, хімічні і фізичні властивості гемпротейнів. Можливість одержання штучних білків з різними лігандами також дозволяє цілеспрямовано синтезувати речовини з заданими властивостями, що може бути корисним для створення кровозамінювачів, штучних