

змін. Ця технологія вважається найбільш бажаною для застосування у виробництві харчових продуктів, тому що є дуже легкою, не потребує застосування хімічних реагентів, що можуть бути токсичними, і у разі втрати активності ферменту дуже легко підготувати новий препарат. Це проводиться шляхом десорбції відпрацьованого ферменту та подальшим нанесенням нової порції активного біокатализатора. Такі технології повинні сприяти здешевленню проведення технологічних процесів вироблення харчових продуктів функціонального призначення, що буде відбиватися на їх коштовності та доступності для широких прошарків населення.

**Список літератури:** 1. *Тривен М.* Иммуобилизованные ферменты - М:Мир, 1983. 213 стр. 2. Иммуобилизованные ферменты//Современное состояние и перспективы/ Под ред.*И.В.Березина, В.К.Антонова и К. Мартиника.* – М:Изд – во МГУ, 1976.Т1,2 296с.; 358с. 3.*Fuwa H.*//J.Biochem.-1954-41.-P.583-603. 4. *Шкутина И.В., Стоянова О.Ф., Лунина В.В.* Влияние ионной формы полиамфолита АНКБ -2 на иммобилизацию ферментов .Сорбционные и хроматографические процессы 2009. Т.9.Вып.2С. 247 – 253.

*Поступила в редколлегию 11.03.2011*

**УДК 661.77**

**С.А. ПЕТРОВ**, асп., НТУ «ХПИ»

**В.Б. ДИСТАНОВ**, канд. хим. наук, доц. НТУ «ХПИ»

**А.Г. БЕЛОБРОВ**, канд. техн. наук, проф., НТУ «ХПИ»

## **КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСАЗОЛ-5-ОНА КАК ОСНОВА ДЛЯ ПОИСКА И ОПТИМИЗАЦИИ СТРУКТУР НОВЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

В статье рассмотрены основы компьютерного моделирования биологической активности. Предоставлены данные прогноза возможной биологической активности новосинтезированных люминофоров в ряду производных оксазол-5-она. Проанализирована зависимость между структурой и биологическими свойствами, которая дает возможность приблизиться к целенаправленному синтезу биологически активных веществ, представляющих потенциальный интерес для применения в медицине и биологии.

У статті розглянуті основи комп'ютерного моделювання біологічної активності. Надано дані прогнозу можливої біологічної активності новосинтезованих люмінофорів в ряду похідних оксазол-5-ону. Проаналізовано залежність між структурою і біологічними властивостями, яка дає можливість наблизитися до цілеспрямованого синтезу біологічно активних речовин, що представляють потенційний інтерес для застосування в медицині та біології.

In the article the bases of in silico modeling of biological activity are discussed. The data of prognosis for possible biological activity of in new synthesized luminophores from the range of oxazol-5-one derivatives has been represented. The dependency between the structure and biological properties that gives the possibility to become closer to aim – directed synthesis of biologically active substances are of the potential interest for application in biology and clinics has been analyzed.

Исследование биологической активности органических соединений является одним из наиболее актуальных направлений в современной

биологической, медицинской и компьютерной химии. Однако изучение столь комплексного свойства сопряжено с целым рядом проблем, решение которых зависит от интенсивных теоретических и экспериментальных работ в области биохимии, молекулярной биологии, геномики, компьютерного моделирования, органического синтеза, медицины и фармакологии. Наибольшее практическое значение такие исследования имеют в области разработки новых лекарственных субстанций, которые в большинстве своём являются синтетическими молекулами. На ранних стадиях этого процесса особое внимание уделяется исследованию и компьютерному моделированию ключевых свойств физиологически активных веществ, а так же ряд ключевых фармакокинетических и фармакодинамических параметров. Такой подход позволяет сделать математически обоснованные предположения о фармакологической направленности и эффективности исследуемых структур [1].

Исследования зависимости между структурой химического соединения и проявляемой им биологической активностью опираются на основное положение структурной теории химии, утверждающее, что химическая структура определяет основные физико-химические свойства данного соединения. Это положение послужило основанием для выделения у химических соединений определенных факторов (дескрипторов) и установления связи, качественной (SAR) или количественной (QSAR), между ними и биологической активностью соединения. В качестве таких дескрипторов используются различные характеристики молекулы: топологические, квантовые параметры, а так же параметры, относящиеся к целой молекуле.

Определение множества дескрипторов для каждой молекулы и отбор наиболее значимых дескрипторов, вносящих наибольший вклад в биологическую активность, требуют использования специальных компьютерных программ.

При наличии достаточно богатой коллекции разнообразных химических соединений, страны СНГ обладают крайне ограниченными возможностями для их экспериментального тестирования, что требует тщательнейшего отбора потенциально перспективных веществ уже на ранних стадиях исследования. Такой отбор может быть осуществлен на основе компьютерного прогноза спектра биологической активности химических соединений [2].

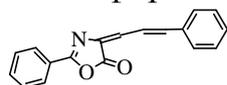
Под спектром биологической активности мы понимаем всю совокупность фармакологических эффектов, биохимических механизмов действия и видов специфической токсичности, которые вещество может проявить при взаимодействии с биологическими объектами. В рамках такого определения мы абстрагируемся от многих факторов, влияющих на количественные характеристики биологической активности (объект, доза, путь введения и т.д.), и рассматриваем биологическую активность как «внутреннее» свойство вещества, которое проявляется при соответствующих условиях в эксперименте или клинике. При этом биологическая активность определяется лишь качественным образом (наличие/отсутствие), что, конечно, является достаточно грубым описанием действительной ситуации, но в рамках такого приближения в аналитических и прогностических целях можно использовать значительный

объем информации о биологически активных соединениях, накопленный человечеством.

Программа, использованная в нашей работе, позволяет прогнозировать большое число вероятных видов биологической активности вещества на основе его структурной формулы с использованием единого описания химической структуры и универсального математического алгоритма установления зависимостей "структура-активность". Программа носит название PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), а ее современная версия прогнозирует 6825 видов биологической активности по структурной формуле химического вещества, включая основные и побочные фармакологические эффекты, механизмы действия, мутагенность, канцерогенность, тератогенность и эмбриотоксичность [1].

Целью нашей работы являлось изучение биологической активности новых эффективных люминофоров ряда производных оксазол-5-она. Применение люминофоров в биологии и медицине получило очень большое распространение. Области их использования и число новых методик биологических исследований, разработанных на их основе, растет необычайно быстро [3].

Из литературных источников известно, что производные оксазол-5-она нашли применение в качестве термоиндикаторов для визуальной и фотографической регистрации температур на ограниченных участках поверхности, а так же для определения температурных градиентов на больших участках в статическом и динамическом режимах, люминесцентной дефектоскопии электровакуумных приборов и получения люминесцентных меченых песков [4]. Соединения с двумя оксазолоновыми циклами, включёнными в единую цепь сопряжённых связей, обладающие интенсивной жёлто-зелёной и более длинноволновой люминесценцией, предложены как красители для полиэфирных волокон [5].



2-ò áí èè-4-òèí í àì í èèí èñàçí è-5-í í

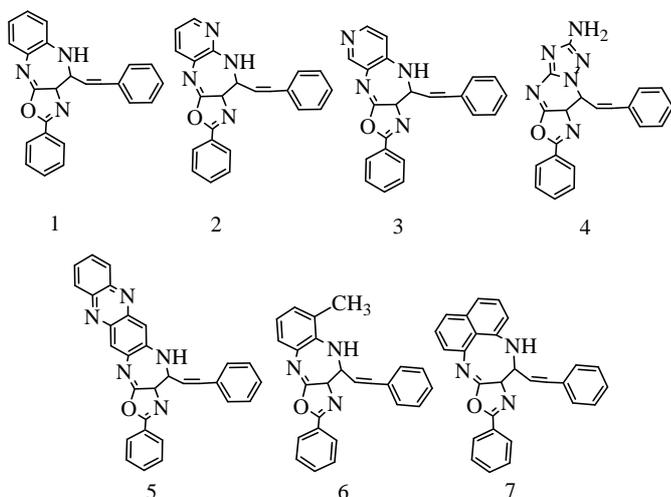


Рис. 1. 2-фенил-4-циннамоилоксазол-5-он и его производные

Во многих случаях оксазолы используются в качестве исходных и промежуточных продуктов в синтезе аминокислот и пептидов. Они часто служат исходными веществами для получения арилукусных кислот, которые в свою очередь, применяются в синтезе разных анальгетиков и других лекарственных веществ. Среди оксазол-5-онов найдены вещества, которые обладают интенсивной люминесценцией в достаточно широком диапазоне [6]. С целью поиска эффективных органических люминофоров и эффективных биологически активных веществ

нами получено 7 новых производные 2-фенил-4-циннамоилиденоксазол-5-она (Рис. 1), сведения о которых в литературных источниках нами не найдены.

Полученные производные обладают интенсивной люминесценцией в жёлто-зелёной области спектра. Структура полученные соединений подтверждена результатами УФ- и ПМР-спектроскопии.

При помощи компьютерной программы PASS были рассчитаны биологические активности производных оксазолонов.

Результаты прогноза указаны в виде таблицы с указанием названий вероятных видов активности с расчетными оценками вероятностей наличия, которые имеют значения от 0 до 100% (Табл. 1).

Таблица 1. Результаты прогноза биологической активности

Активность	Продукт							
	Исходный	1	2	3	4	5	6	7
Лечение рестеноза	87,00	60,70	39,40			57,30	45,60	
Лечение мукозита	78,80	58,60	48,10		54,20	51,80	48,00	51,80
Ингибитор убихинол-цитохром-С редуктазы	80,10							
Агонист целостности мембран	72,40		44,70					
Лечение атеросклероза		55,70				53,90	48,10	52,10
Неспецифический ингибитор сериновых протеаз		53,90	50,80	50,80	51,90	52,10	51,90	53,60
Противоопухолевая		52,80	45,60	59,00		62,80		51,00
Антиастматическая			45,10	51,60			41,40	
Цитотоксическая			40,40				44,10	56,90
Ингибитор $\square$ -глюкоронидазы		54,10	45,20			50,60	49,60	53,00
Антиаллергенный			45,00				40,00	
Аналог инсулина							43,00	
Ингибитор хлоридпероксидазы			40,20					

Как видно из таблицы в результате конденсации 2-фенил-4-циннамоилиденоксазол-5-она с о-диаминами, вероятность того что полученные продукты могут быть ингибитором убихинол-цитохром-С редуктазы и агониста целостности мембран исчезает. Введение 3,4-диаминопиридина подавляет такие механизмы воздействия вещества на организм как лечение рестеноза и мукозита. Лечение рестеноза не сохраняется у продуктов № 3,4,7. Лечение мукозита отсутствует у продукта № 3. При введение о-фенилендиамина, 2,3-диаминопирилина, 3,4-диаминопиридина, 2,3-диаминофеназина, и 1,8-диаминонафталина проявляется противоопухолевая

активность. По полученным результатам все представленные соединения с вероятностью выше 50% могут проявлять свойства неспецифического ингибитора сериновых протеаз. Кроме того, у полученных соединений выявлены следующие активности: антиастматическая, лечение атеро-склероза, цитотоксическая, ингибитор  $\beta$ -глюкоронидазы, антиаллергенная, аналог инсулина, ингибитор хлоридпероксидазы.

В результате выполненных исследований получены результаты компьютерного прогноза биологической активности производных оксазол-5-она. Было определено, что некоторые синтезированные соединения могут проявлять противоопухолевое, антиастматическое и антиаллергенное действия. Для углублённых исследований в качестве потенциального противоопухолевого средства предлагаются продукты № 3 и № 5, в качестве антиастматического средства - продукт № 3. Благодаря этим данным открывается перспектива дальнейшего исследования полученных соединений.

**Список литературы:** 1. *Поройков В.В.* Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного. Химия в России, 1999, № 2, С. 8-12. 2. *Молева В. И.* Прогноз биологической активности в ряду производных хинолина на основе выявления связей «химическая структура - противомикробная активность - токсичность» в вычислительном эксперименте - Харьков, Провизор, 1998 - С. 57. 3. *Красовицкий Б.М., Болотин Б.М.* Органические люминофоры. - М: Химия, 1984 – С. 255. 4. *Красовицкий Б.М., Лысова И.В., Колмогорова С.Н., Шилова Г.И., Афанасиади Л.М., Суров Ю.Н.* Люминесцентные азлактоновые красители для полиэфирных волокон - Иваново, Перспективы развития химии и технологии крашения и синтеза красителей, 1989 - С. 5-8. 5. *Красовицкий Б.М., Лысова И.В., Афанасиади Л.М.* Синтез и спектрально-люминесцентные свойства 2-арил-4-бензилиденоксазол-5-онов - Рига, Химия гетероциклических соединений, 1980, № 7 - С.909-911. 6. *Красовицкий Б.М., Юдашкин А.В., Лысова И.В., Афанасиади Л.М., Липкин А.Е.* 4-гетарилиден-2-ариллоксазол-5-оны - Рига, Химия гетероциклических соединений, 1979, № 12 - С.1624-1627.

*Поступила в редколлегию 12.03.2011*

**УДК 547.724**

**В.В. ШТАМБУРГ**, канд. хим. наук, старш. преподаватель, НТУ «ХПИ»

**А.А. АНИЩЕНКО**, канд. хим. наук, доц., ДНУ, г. Днепропетровск

**В.Г. ШТАМБУРГ**, док. хим. наук, проф., ГВУЗ «УГХТУ»,

г. Днепропетровск

**А.В. ПЛЕТЕНЕЦ**, асп., ДНУ, г. Днепропетровск

**А.А. ХАПАТЬКО**, студ., НТУ «ХПИ», г. Харьков

**А.В. МАЗЕПА**, канд. хим. наук, ст. научн. сотр., Институт физической химии им. А.В. Богатского НАН Украины, г. Одесса

### **СИНТЕЗ 2-ГИДРОКСИ-2(5'-МЕТИЛФУРИЛ-2')-1-АРИЛЭТАН-1-ОНОВ**

У разі взаємодії 2-метилфурану з 4-Х-фенілглюксалями (X = H, F, Cl, Br) at при кімнатній температурі селективно утворюються 2-гідрокси-2(5'-метилфурил-2')-1-арилетан-1-они.