

кофор, в среднем 17 на одно активное соединение. Несмотря на то, что ряд производных ГАМК является структурно-однородным, фармакофорное разнообразие его выше, что свидетельствует о наличии выраженных индивидуальных особенностей в механизмах противоишемического действия каждого из 27 изучаемых веществ.

При сравнении фармакофоров противоишемической активности двух рядов соединений выявлено 50 совпадающих QL-фармакофоров 2—4-го ранга.

Коэффициент фармакофорного сходства (процент совпадающих фармакофоров в общем числе фармакофоров данного ряда соединений) известных противоишемических препаратов с производными ГАМК составил 2,9 %; производных ГАМК с известными противоишемическими веществами — 29,2 %. Это свидетельствует о наличии у аналогов ГАМК, наряду с традиционными, специфических механизмов антиангинального действия. Данный факт также подтверждается существенно более высоким значением для производных ГАМК «контрастности» совпадающих фармакофоров — средней величины отношений байесовских частот встречаемости этих фармакофоров в классе активных и неактивных соединений. Для известных противоишемических препаратов этот показатель равен 1,47, а для производных ГАМК — 23,3. Таким образом, наличие фармакофора в структуре производного ГАМК приводит к более существенному повышению уровня противоишемической активности, чем в случае структурно-разнородных соединений.

При направленном дизайне новых высокоактивных структур совпадающие фармакофоры могут быть применены для усиления роли типичного механизма действия в противоишемической активности молекулярных комплексов производных ГАМК, тогда как в случае использования специфических фармакофоров следует ожидать увеличение вклада «индивидуальной» компоненты в противоишемический эффект конструируемого соединения.

На основании результатов выполненного исследования можно сделать следующие выводы.

1. ИТ «Микрокосм» позволяет эффективно прогнозировать уровень противоишемической активности в рядах структурно-разнородных и структурно-сходных химических соединений.

2. ИТ «Микрокосм» позволяет эффективно прогнозировать уровень противоишемической активности молекулярных комплексов производных ГАМК.

3. Сравнительный фармакофорный анализ в ИТ «Микрокосм» позволяет выявлять степень фармакофорного сходства между различными классами химических соединений, формировать гипотезы относительно возможных механизмов их фар-

макологического действия и проводить направленные дизайн новых высокоактивных веществ.

4. ИТ «Микрокосм» может быть рекомендована для оптимизации поиска веществ с высокой фармакологической активностью в рядах молекулярных комплексов структурно-сходных соединений.

УДК 615.2:541.452

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ИМИНОДИАНТАРНОЙ КИСЛОТЫ

**Т. И. Смирнова, В. Н. Марухленко,
Я. М. Халяпина**

Тверская государственная медицинская академия

Проведен прогноз биологической активности иминодиантарной кислоты.

Ключевые слова: иминодиантарная кислота, прогноз, биологическая активность.

Комплексоны — вещества, обладающие высокой хелатирующей способностью, в настоящее время широко используются в медицине, фармацевтике, пищевой промышленности в качестве антидотов, консервантов и компонентов лекарственных препаратов. Это, преимущественно, моноаминополикарбоновые или полиаминополикарбоновые кислоты, а также их комплексы с металлами.

Химические свойства и биологическая активность самых распространенных комплексонов — этилендиаминтетрауксусной кислоты (ЭДТУК) и нитрилотриуксусной кислоты (НТУК) достаточно хорошо изучены.

В меньшей мере известны и применяются комплексоны нового класса — производные дикарбоновых кислот.

Одним из наиболее перспективных, но мало исследованных комплексонов этого типа является иминодиантарная кислота (ИДЯК).

Прогнозирование уровня и характера биологической активности вещества возможно по рассмотрению состава и строения молекул, способности поглощаться теми или иными живыми организмами, предполагаемых продуктов его деградации в естественных условиях и вероятности их использования или утилизации живыми организмами.

Поскольку процессы внешнего обмена как многоклеточных, так и одноклеточных организмов начинаются сорбцией, представлялось логичным исследовать сорбцию ИДЯК на клеточном уровне под влиянием факторов, воздействие которых возможно в природных или производственных условиях, таких как магнитные поля.

Актуальность подобных исследований возрастает по мере увеличения числа магнитных,

электрических, электромагнитных устройств, приборов и установок, применяемых в медицинской практике, промышленности и быту, и в большей или меньшей мере влияющих на все живые организмы, которые оказались в границах создаваемых ими полей.

Исследование выполнено на одном из самых распространенных в лабораторной практике микроорганизмов — *Saccharomyces cerevisiae*.

Образцы водной взвеси 0,3 г пекарских дрожжей с добавлением 0,03 ммоль ИДЯК и ацетатного буфера (рН = 6) экспонировались в течение 30 минут в слабом постоянном магнитном поле (ПМП) индукцией $\approx 0,03$ Т с горизонтальной ориентацией силовых линий и ПМП индукцией $\approx 0,08$ Т с вертикальной ориентацией силовых линий. В качестве вариантов сравнения были взяты аналогичные образцы без воздействия ПМП, а также образцы растворов, содержащих в качестве сорбтива ЭДТУК.

Обнаружено, что ИДЯК из водного раствора сорбируется лучше ($90,3 \pm 0,3$ %), чем ЭДТУК — ($87,5 \pm 0,5$ %) от исходного количества. ПМП индукцией 0,03 Т слабо влияет на процесс сорбции; ПМП индукцией 0,8 Т усиливает этот процесс.

Параллельно методом восходящей тонкослойной бумажной хроматографии был проведен качественный анализ продуктов деструкции ИДЯК в водном растворе под воздействием УФ-излучения. В составе продуктов распада обнаружены: янтарная кислота и аминокислоты: α -аланин, серин. Все эти вещества в норме присутствуют в растениях, животных и микроорганизмах в качестве метаболитов и, следовательно, могут поглощаться из внешней среды. Также исследовано влияние ИДЯК на гликолитическую активность дрожжевых организмов как с экспозицией в магнитном поле, так и без нее. В опыте сравнивали объемы CO_2 , выделенного дрожжами в средах, содержащих глюкозу, глюкозу с добавкой ЭДТУК и глюкозу с добавкой ИДЯК при рН = 6 (ацетатный буфер). Обнаружено слабое, стимулирующее процесс гликолиза действие ЭДТУК и значительное стимулирующее действие ИДЯК.

Экспозиция в слабом ПМП оказалась фактором, дополнительно интенсифицирующим процесс окисления глюкозы дрожжами, причем максимальные объемы CO_2 отмечены в варианте опыта с использованием ИДЯК и экспозицией в ПМП индукцией 0,03 Т.

Результаты работы позволяют сделать вывод о том, что ИДЯК обладает по отношению к пекарским дрожжам биостимулирующим действием, изменяющимся в ПМП в зависимости от величины индукции. В плане практического использования ИДЯК — вещество, которое можно оценивать как успешную альтернативу самому известному из комплексонов — ЭДТУК.

УДК 577.15:547.472.3:007

РОЛЬ КОМПЬЮТЕРНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ОБРАБОТКИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ В ЭНЗИМОКРИСТАЛЛОМИКЕ (на примере термомодификации лактатдегидрогеназы)

А. Г. Соловьева, А. К. Мартусевич,
А. В. Бочкарева

*Нижегородский научно-исследовательский институт
травматологии и ортопедии Росмедтехнологий*

Выявлена роль компьютерных технологий обработки структурно-функциональной информации в энзимокристалломике.

Ключевые слова: энзимокристалломика, компьютерные технологии, лактатдегидрогеназа.

Современный научный подход, базирующийся на получении быстрой и объективной биоинформации, диктует необходимость применения компьютерных технологий. Особую значимость информатизация приобретает в плане включения ее как облигатного компонента в любой алгоритм интегрального мониторинга организма человека. Последние годы нами изучаются способы оценки метаболического статуса на основании комплекса физико-биохимических показателей (Мартусевич А. К. и др., 1999—2008; Соловьева А. Г., Зимин Ю. В., 2007). Поэтому создание единого алгоритма мониторинга биосред с привлечением компьютерных технологий, а также его реализация на примере термомодификации искусственной биосистемы и явились целью настоящего исследования.

Нами произведено изучение 38 препаратов частично очищенной лактатдегидрогеназы (ЛДГ), выделенной из печени здоровых белых лабораторных крыс-самцов линии Wistar массой 180—200 г. Навеску из 1 г печеночной ткани измельчали ножницами и гомогенизировали в 10 мл дистиллированной воды, центрифугировали в течение 15 мин при 6000 об/мин. Осадок отбрасывали, активность фермента определяли в надосадочной жидкости.

Следующим этапом модельного эксперимента являлась термомодификация ЛДГ. Для этого раствор, содержащий фермент, помещали в термостат при 60 °С на 15 мин, затем вынимали и оставляли при комнатной температуре на 15 мин. Аналогично исследовали активность ЛДГ. Были изучены каталитическая активность лактатдегидрогеназы и кинетические показатели протекания реакции, связанной с ее функционированием с учетом термоденатурации. Определение активности фермента производили спектрометрически по методу Г. А. Кочетова (1980) с использованием в качестве субстрата молочной кислоты (для проведения прямой реакции). Оценку активности фермента в обратной реакции также осуществляли