

## Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

### Функциональная активность рацематов и полученных гидролитическим разделением энантиомеров сложных эфиров

#### 3-гидрокси-1,4-бенздиазепин-2-она

Шестеренко Е.А.<sup>1</sup>, Тёсса Н.В.<sup>2</sup>, Герасимик А.С.<sup>3</sup>, Юрпалова Т.А.<sup>4</sup>

1 - ФХИ им. А.В. Богатского НАН Украины, отдел медицинской химии, 2 - ОНПУ, ХТФ, 3 - ОНПУ, ХТФ, 4 - ФХИ им. А.В. Богатского НАН Украины, отдел медицинской химии, Одесса, Украина

E-mail: shesterenkoE@mail.ru

Карбоксилэстераза (К.Ф. 3.1.1.1) печени свиньи является одним из наиболее изучаемых и активных энзимов для стереоселективного гидролиза и синтеза обширного ряда ациклических, карбоциклических и гетероциклических соединений. Однако число опубликованных исследований, посвященных изучению ферментативного энантиоселективного гидролиза сложных эфиров 3-гидрокси-1,4-бенздиазепин-2-она, потенциальных анксиолитических и снотворных средств, крайне ограничено.

Известно, что энантиомеры БАВ, обладая подобными химическими и физическими свойствами, имеют существенные отличия в фармакологической активности, что обусловлено уникальной способностью живого организма включать их в те или иные метаболические и рецепторные процессы. Поэтому получение и детальное исследование энантиомеров лекарственных веществ является актуальной задачей.

С помощью выделенной микросомальной фракции в разработанных условиях осуществлен стереоселективный гидролиз 3-ацетоки-(**1**), 1-метил-3-ацетокси-(**2**) и 1-этил-3-ацетокси-7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,4-бенздиазепин-2-она (**3**) с 50 % степенью трансформации. Образующиеся в результате гидролиза соответствующие 3-гидроксипроизводные **4-6** подвергаются рацемизации в процессе гидролиза, что согласуется с данными литературы, однако были получены энантиомеры субстратов **1а-3а** и установлены их молекулярные и кристаллические структуры.

Показано, что все выделенные соединения являются S-энантиомерами, что свидетельствует о большей специфичности карбоксилэстеразы микросомальной фракции печени свиньи к R-энантиомерам исследуемых соединений.

Методом радиолигандного анализа изучен аффинитет выделенных S-энантиомеров сложных эфиров 3-гидрокси-1,4-бенздиазепин-2-она **1а-3а** и их рацематов **1-3** к центральным бенздиазепиновым рецепторам (ЦБДР). Изучение сродства субстратов проводилось, используя способность S-энантиомеров и рацематов конкурентно вытеснять радиолиганд [<sup>3</sup>H]флумазенил из мест его специфического связывания с ЦБДР.

Установлено, что S-энантиомеры **1а-3а** имеют в 1,4-2,1 раза больший аффинитет к ЦБДР по сравнению с соответствующими рацематами.

Исследование ГАМК-сдвига показало, что рацематы **1-3** являются полными агонистами ЦБДР, в то время как S-энантиомеры **1а-3а** - частичные агонисты, что может означать их большую селективность и отсутствие нежелательных фармакологических эффектов.