

Қ.Ж. ПИРӘЛИЕВ, Т.Қ. ЫСҚАҚОВА, А.Е. МАЛМАҚОВА, Е.Б. ТОЛЫСБАЕВ

(«А.Б.Бектұров атындағы Химия ғылымдары институты»АҚ, Алматы қ.,
Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-түрік университеті, Түркістан қ.)

3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАННЫҢ ЖАҢА ТУЫНДЫЛАРЫНЫҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН БОЛЖАУ

Аннотация

Синтезделген биспидин туындыларының фармакологиялық белсенділігін болжау үшін PASS бағдарла-масы қолданылды.

Жаңа 3,7-диорынбасқан 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонандардың анальгетикалық, жергілікті жансыздан-дырғыш, иммунитетті ынталандыратын және иммунитетті қалпына келтіретін қасиеттерінің болу ықтимал-дылығы өте жоғары екендігі көрсетілді.

Тірек сөздер: биологиялық белсенділік, «құрылым-белсенділік», 3-(3-этоксипропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он туындылары.

Ключевые слова: биологическая активность, «структура – активность», производные 3-(3-этоксипропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она.

Key words: biological activity, «structure–activity», derivatives of 3-(3-ethoxypropyl) -3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one.

Қазіргі кезде жаңа дәрілік заттарды іздестіру мен ойлап табу сияқты бағыттар қарқынды дамып жатыр: химиялық қосылыстар биологиялық белсенділіктің қажетті түрлерінің бірнешеуіне ғана тестіленіп, әрі олардың аналогтарын синтездеу мен зерттеу жолы арқылы анықталған негізгі құрылымдардың қасиеттері үйлесімделеді. Сонымен қатар зерттелуге таңдалған бағытқа қосымша зерттелетін затқа тән биологиялық белсенділіктің көптеген түрлері әлі де зерттелмеген болып табылады. Бірақ әрбір қосылыс биологиялық белсенділіктің бірнеше түрін көрсетуге қабілетті. Олардың кейбіреулері уыттылық сияқты кері әсерлер салдарынан анықталса, ал басқалары жаңа тағайындалған дәрілік препарат тіркеуіне негіз болады [1].

Дәрілік препараттарды іздестіру стратегиясы белгілі препараттар мен нысанаға әсер ету туралы жинақталған мәліметтерге байланысты болады. Максималды және арнайы

биологиялық белсенділіктерге ие қосылыстар іздестіру стратегиясы (әсіресе, компьютерлік) бастапқы мәліметтердің болуына тәуелді [2–4].

Биологиялық белсенділік қосылыстың биологиялық нысанмен әсерлесуінің нәтижесі болып табылады. Ол заттың (молекулалық құрылымы мен физика-химиялық қасиеттері), биологиялық нысанның (түрі, жынысы, жасы) мен әсер ету тәсілінің (енгізу жолы, мөлшері) сипаттамаларына тәуелді болады. Белгілі эксперименттер ерекшеліктерін ескермеген кейбір жағдайларда заттың биологиялық нысанмен әсерлесуі кезінде пайда болатын жалпы биологиялық нәтижелер кешенін заттың биологиялық белсенділігінің аймағы деп атайды. Бұл –заттың молекулалар құрылымына ғана тәуелді затты сапалық сипаттайтын қасиеті.

Бастапқа зат белсенділігі әлсіз және таңдамалы емес болса да, ең алдымен қосылыс – көшбасшы қажетті биологиялық белсенділікті болуы керек, әрі бұл таңдаудың бастапқы критерийі болуы шарт [5].

Эксперименталды түрде нақты уақыт кезеңінде перспективті болашақ дәрілердің бір немесе бірнеше биологиялық нысандар әсеріне қатысты бағытталған қазіргі заманғы кең ауқымды скрининг мүмкіндіктерін ескергеннің өзінде бірде-бір химиялық қосылысты барлық белгілі белсенділік түрлеріне зерттеу мүмкін емес. Заттардың биологиялық белсенділігін кешенді зерттеудің шынайы мүмкіндігін компьютерлік болжаудың жаңа технологияларының дамуы қамтамасыз етеді. Олардың көмегімен химиялық қосылыстардың мүмкін болатын белсенділік түрлерін болжап, болжам нәтижелеріне сәйкес зерттелетін заттарды тестілеуден өткізеді. Қазіргі кезде молекулалық үлгілеу мен «құрылым-белсенділік» (Structure–Activity Relationships–SAR) компьютерлік әдістерінің үлкен бөлігі «лиганд-рецептор» (бір молекула-нысана) әсерлесуін зерттеу мен бір кішкене химиялық класс ішінде «құрылым-белсенділік» (Quantitative Structure–Activity Relationship–QSAR) арасындағы сандық қатынас негізінде негізгі құрылымдар қасиеттерін үйлесімділеу үшін қолданылады [6].

В.Н. Орехович атындағы Биомедицина химиясының ғылыми зерттеу институтында әртүрлі биологиялық белсенді көп көлемді химиялық заттарды жаттықтырушы іріктеуіш қолданып, «құрылым-белсенділік» арасындағы байланыс сараптамасына негізделген PASS (*Prediction of Activity Spectra for Substances —органикалық қосылыстардың биологиялық белсенділігі аймақтарын болжау*) компьютерлік жүйесі жасалып, дамытылуда.

PASS-тың негізгі міндеттері:

- биологиялық белсенділікті болжау;
- химиялық қосылыстар құрылымын сипаттау;
- «құрылым-белсенділік» - SARbase арасындағы байланыс туралы мәліметтер мен білім базасы;
- биологиялық белсенділік аймағын болжау алгоритмі.

PASS-та биологиялық белсенділік химиялық қосылыстардың биологиялық белсенділігі аймағы түрінде келтірілген. Әр қосылыс үшін әртүрлі жағдайларда көрсетуі мүмкін белсенділік түрлерінің тізімі бар. Осы кезде біз «кінәсіздік презумпциясы» қағидасына сүйенеміз: PASS-та зат өз аймағында көрсетілмеген биологиялық белсенділік түрлеріне ие болмайды деп қабылданады. Бірақ заттың кейбір белсенділігі туралы

ақпараттар қол жетімді көздерден табылмаған немесе биологиялық белсенділікке ие, бірақ бұл белсенділікке сынап көрілмеген жағдайлар да болуы мүмкін. Бұл болжам PASS алгоритмі қолданылуының статистикалық тұрақтылығына байланысты «құрылым-белсенділік» арасындағы байланыс сараптама нәтижелері мен осының негізінде орындалатын болжамдарға қатты әсер етпейді.

Бір айта кетерлігі, PASS көмегімен органикалық қосылыстардың объективтік жіктелуінің кез келген әдісі қолданылуы мүмкін. Егер сәйкес кластар шынымен молекулалар құрылымының ерекшеліктерімен анықталса, онда осы кластарға санау болжамы толық сәтті болады. Мысалы, PASS бойынша кейбір сандық бірліктер мәндері «белсенділік» ретінде қарастырылады: егер бірлік мәні осы интервалда жатса, зат «белсенді» және басқа жағдайларда «белсенді емес» болады. Сондықтан PASS-тың қолданылу аумағы биологиялық белсенділік аймағы болжамы бойынша қолданылуынан да өте кең ауқымды.

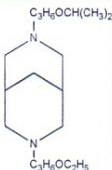
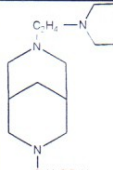
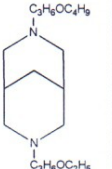
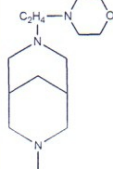
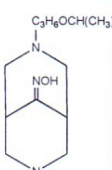
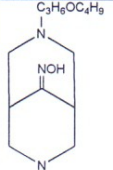
PASS-та биологиялық белсенділік аймағын болжау нәтижелері сәйкес белсенділіктер мен ықтималдылықтары P_a «белсенді болу» («to be active») мен P_i «белсенді болмау» («to be inactive») реттелген аттар тізімі ретінде ұсынылады. Реттелу P_a - P_i түрлілігінің азаюымен орындалып, белсенділіктің ықтимал түрлері болжанған аймақтың бас жағында орналасады. Болжанған белсенділік аймақ кез келген тандаумен сарапталады, бірақ жасырын түрде белсенділіктер кіргізіледі, олар үшін $P_a > P_i$ болады. PASS бағдарламасы үшін орташа дәлдік 85%-ға жуық болғандықтан, оны практикада толықтай қолдануға болады [6].

PASS бағдарламасы бойынша биспидин туындыларының жаңа туындыларын болжау үшін, олардың мүмкін болатын, фармакологиялық белсенді түрлеріне іздестіру жүргізілді.

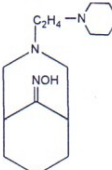
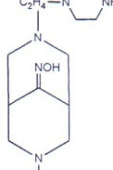
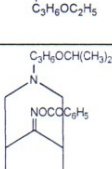
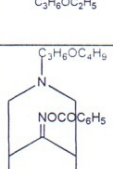
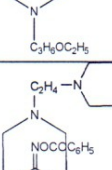
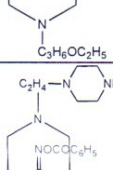
Кестеде PASS бағдарламасының синтезделген 3-(3-этоксипропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он туындыларына қолданылу нәтижелері келтірілген.

Кестеден көрініп тұрғандай, жаңа 3-(3-этоксипропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он туындыларының анальгетикалық және жергілікті жансыздандырғыш қасиеттерінің болу ықтималдылығы 19-63% құрайды, ал иммунитетті қалыпты жағдайға келтіретін және ынталандыратын белсенділігі 20-44% болады деп болжанылды. 3,7-диалкоксилкил орынбасқан биспидин қатарында анестезирлеуші белсенділік жоғары болады деп жорамалданады.

Кесте – 3-(3-Этоксипропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-он туындыларының ықтимал биологиялық белсенділігі

Қосылыс	P_a	P_i	Белсенділік	Қосылыс	P_a	P_i	Белсенділік
	0,629 0,510 0,444	0,005 0,004 0,018	Anesthetic Anesthetic local Immunomodulator		0,419 0,332 0,240 0,346	0,016 0,014 0,097 0,048	Anesthetic Anesthetic local Anesthetic general Immunomodulator
	0,625 0,554 0,477	0,005 0,004 0,024	Anesthetic Anesthetic local Immunomodulator		0,580 0,509 0,451 0,411 0,165	0,006 0,004 0,027 0,025 0,159	Anesthetic Anesthetic local Anesthetic general Immunomodulator Immunostimulant
	0,352 0,289 0,322 0,175	0,026 0,020 0,058 0,149	Anesthetic Anesthetic local Immunomodulator Immunostimulant		0,342 0,321 0,303 0,192	0,028 0,015 0,069 0,136	Anesthetic Anesthetic local Immunomodulator Immunostimulant

Кестенің жалғасы

	0,315 0,290 0,242 0,285	0,035 0,020 0,096 0,079	Anesthetic Anesthetic local Anesthetic general Immunomodulator		0,186 0,156 0,253 0,312	0,077 0,062 0,091 0,064	Anesthetic Anesthetic local Anesthetic general Immunomodulator
	0,609 0,523 0,173 0,347	0,005 0,004 0,167 0,047	Anesthetic Anesthetic local Anesthetic general Immunomodulator		0,595 0,571 0,280 0,328	0,006 0,004 0,079 0,056	Anesthetic Anesthetic local Anesthetic general Immunomodulator
	0,553 0,526 0,253 0,312	0,008 0,004 0,091 0,064	Anesthetic Anesthetic local Anesthetic general Immunomodulator		0,390 0,345 0,233	0,020 0,013 0,120	Anesthetic Anesthetic local Immunomodulator

ӘДЕБИЕТ

1 Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений// Рос. хим. ж.(Ж.рос.хим.об-ва им. Д.И.Менделеева).2006. Т.1. № 2. С. 66-75.

2 Зефирова О.Н., Зефиров Н.С. Медицинская химия (Medicinal chemistry). II. Методологические основы создания лекарственных препаратов. Вестн. Моск. Ун-та. Сер.2. Химия. 2000. Т. 41. № 2. С. 103-108.

3 Зефирова Н.С., Зефирова О.Н. Рациональный дизайн лекарств// Химия и жизнь. 2004. № 11. С. 6-9.

4 Основы комбинаторного синтеза//<http://www.chem.isu.ru/leos/base/comb/comb01.html>

5 Кубиньи Г.В. В поисках новых соединений-лидеров для создания лекарств// Рос. хим. ж. (Ж.рос.хим.об-ва им. Д.И.Менделеева). 2006. Т.Л. № 2. С. 5-17.

6 Радченко Е.В., Палюлин В.А., Зефирова Н.С. Локальные молекулярные характеристики в анализе количественной связи «структура - активность»// Рос. хим. ж. (Ж.рос.хим.об-ва им. Д.И.Менделеева). 2006. Т.Л. № 2. С. 76-85.

REFERENCES

1 Filimonov D.A., Porojkov V.V. *Ros. him. zh. (Zh.ros.him.ob-vaim. D.I.Mendeleeva)*, **2006**, 2, 66-75 (in Russ.).

2 Zefirova O.N., Zefirov N.S. *Vestn. Mosk. Un-ta. Ser.2. Himija*, **2000**, 41, 103-108 (in Russ.).

3 Zefirov N.S., Zefirova O.N. *Himija i zhizn'*, **2004**, 11, 6-9 (in Russ.).

4 *Osnovy kombinatornogo sinteza*. <http://www.chem.isu.ru/leos/base/comb/comb01.html>

5 Kubin'i G. V. *Ros. him. zh. (Zh.ros.him.ob-vaim. D.I.Mendeleeva)*, **2006**, 2, 5-17. (in Russ.).

6 Radchenko E.V., Paljulin V.A., Zefirov N.S. *Ros. him. zh. (Zh.ros.him.ob-va im. D.I.Mendeleeva)*, **2006**, 2, 76-85 (in Russ.).

Резюме

К.Д. Пралиев, Т.К. Искакова, А.Е. Малмакова, Е.Б. Толысбаев

(АО «Институт химических наук им.А.Б.Бектурова», г.Алматы

Ахмет Ясауи атындағы Халықаралық Қазақ-түрік университеті)

ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ

3,7-ДИАЗАБИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНА

Программа PASS была использована для прогнозирования фармакологической активности синтезированных производных биспидина.

Было показано, что вероятность появления анальгетических, местоанестезирующих, иммуностимулирующих и иммуномоделирующих свойств новых производных 3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она достаточно высока.

Ключевые слова: биологическая активность, «структура – активность», производные 3-(3-этоксипропил)-3,7-диазабицикло[3.3.1]нонан-9-она.

Summary

K.D. Praliev, T.K. Iskakova, A.Ye. Malmakova, Ye.B. Tolysbaev

(JSC “ A.B. Bekturov Institute of Chemical Sciences”, Almaty
International Kazakh-Turkish University named after AkhmetYasawi, Turkistan)

PREDICTION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF NEW DERIVATIVES OF
3,7-DIAZABICYCLO[3.3.1]NONANES

To predict of pharmacological activity of new synthesized bispidine derivatives the programme PASS was used.

It was shown that the possibility of appearance of an analgesic, local anesthetic, immunostimulator and immunomodulator properties among a new derivatives of 3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one is very high.

Key words: biological activity, «structure–activity», derivatives of 3-(3-ethoxypropyl)-3,7-diazabicyclo[3.3.1]nonan-9-one.

Поступила 06.11.2013 г.