

Комп'ютерне прогнозування біологічної активності похідних 1,2,3,4-тетрагідро-2-піримідинонів за допомогою програми PASS

Наталія Сімурова, Олена Майборода, Анатолій Цимбал

Національний університет харчових технологій, Київ

simurova@rambler.ru

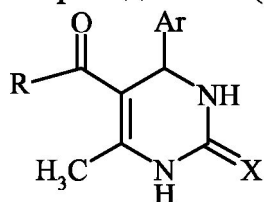
Вступ. Емпіричний шлях дослідження біологічної активності хімічних сполук малоефективний. В наш час число зареєстрованих органічних сполук становить близько 60 млн., а кількість досліджуваних біологічних мішеней становить кілька тисяч. Зрозуміло, що експериментальне тестування всіх хімічних сполук на всі можливі види біологічної активності практично неможливе. До того ж такий підхід не може гарантувати виявлення всіх видів біологічної активності, які характерні для кожної конкретної речовини. Реальну можливість комплексного дослідження біологічної активності речовин може забезпечити лише розвиток нових технологій комп'ютерного прогнозування. Цей напрямок виник наприкінці ХХ ст. на перетині органічної хімії, математичного моделювання та комп'ютерної хімії.

Матеріали та методи. Для прогнозування біологічної активності досліджуваних сполук застосовували комп'ютерну програму PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances - прогноз спектрів біологічної активності органічних сполук). Похідні 1,2,3,4-тетрагідро-2-піримідинонів(тіонів) одержували за реакцією Біджінеллі трьохкомпонентним синтезом з ароматичного або гетероциклічного альдегідів, сечовини (тіосечовини) та ацетооцтового естеру. Їх будову доведено методами ЯМР ^1H , ІЧ-спектроскопії, а склад елементним аналізом.

Результати. Сучасна версія комп'ютерної програми PASS прогнозує близько 4300 видів біологічної активності з середньою точністю 90 % на основі аналізу інформації про більш ніж 250 000 лікарських субстанцій і біологічно активних сполук.

Біологічна активність є результатом взаємодії речовини з біологічним об'єктом. Спектр біологічної активності – це якісна характеристика, що залежить тільки від структури молекули. Програма PASS ґрунтується на аналізі взаємозв'язків «структура-активність», результати прогнозу видаються користувачеві у вигляді списку потенційних видів активності з розрахунковими оцінками ймовірностей наявності (P_a) та відсутності кожного виду активності (P_i), які мають значення від 0 до 1.

Нами проведено дослідження за допомогою програми PASS заміщених 1,2,3,4-тетрагідро-2-піримідинонів (тіонів) загальної формули:



$X=O, S; R=CH_3, OC_2H_5$

Реакція Біджінеллі є багатокомпонентним синтезом, що дозволяє одержувати тетрагідропіримідини – клас органічних речовин з широким спектром біологічної активності.

Беручи до уваги значний практичний інтерес до зазначених гетероциклічних сполук, ми провели аналіз даної гетероциклічної системи з різними заміщеними арильними та гетерильними (фурил-, тіоніл-) замісниками в 4-му положенні тетрагідропіримідинового ядра.

Висновки. Проаналізувавши проведену роботу можна стверджувати, що програма PASS зручний інструмент, що дозволяє хіміку-синтетику з високою точністю прогнозувати структуру речовини, яка має необхідний вид активності, а також проаналізувати залежність цієї активності від виду та положення замісників в молекулі. Нами показано, що серед досліджуваних сполук є речовини, що проявляють противірусну, протитуберкульозну, протигрибкову, антигіпертензивну, антиаритмічну, антиекзематозну та деякі інші види активності. Використання PASS дозволяє вже на ранніх стадіях досліджень відібрати з можливих структур-кандидатів ті, що можуть володіти бажаними видами біологічної активності та з малою вірогідністю викликати небажані побічні ефекти. За допомогою цього методу, маючи в наявності невелику кількість хімічних сполук з визначеною активністю, можна передбачити необхідну структуру, різко обмеживши коло пошуків, що дозволить значно скоротити матеріальні витрати та термін виконання.

Література

1. Фильц О.А. Конструирование молекул с заданными свойствами с использованием библиотек структурных фрагментов / О.А. Фильц, В.В. Поройков // Успехи химии. - 2012. - Т. 81(2). - С.158-174.
2. Филимонов Д.А. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Д.А. Филимонов, В.В. Поройков // Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева. - 2006. - Т. L, № 2. - С.66-75.