

5. Застосування програми PASS для прогнозування потенційної біологічної активності заміщених 1,2,3,4- тетрагідро-2-піримідинонів

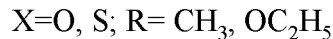
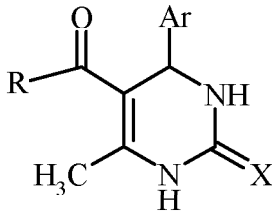
Анатолій Цимбал, Валентин Моцар, Наталія Сімурова
Національний університет харчових технологій

Вступ. Щорічно хіміки синтезують, виділяють і характеризують більше 500 тисяч нових речовин. На початку 2013 р. кількість органічних сполук складала понад 27 млн. І більшість з них проходять первинні випробування на виявлення спектру біологічної активності. Проте цей підхід не гарантує виявлення всіх видів біологічної активності, які характерні для кожної конкретної речовини. Деякі з них виявляються пізніше як побічні токсичні ефекти. Реальну можливість комплексного дослідження біологічної активності речовин може забезпечити розвиток нових технологій комп'ютерного прогнозування. Цей напрямок виник на перетині органічної хімії, математичного моделювання та комп'ютерної хімії.

Матеріали та методи. Для виявлення можливої біологічної активності досліджуваних сполук застосовували комп'ютерну програму PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances - прогноз спектрів біологічної активності органічних сполук). 4-Арил-5-ацил-6-метил-1,2,3,4- тетрагідро-2-піримідинони (тіони) та 4-арил-5-карбетокси-6-метил-1,2,3,4- тетрагідро-2-піримідинони (тіони) синтезовані за реакцією Біджінеллі, їх будову доведено методами ЯМР ¹H, ІЧ-спектроскопії, а склад елементним аналізом.

Результати. Біологічна активність є результатом взаємодії речовини з біологічним об'єктом. Вона залежить від характеристик речовини (структури молекули, фізико-хімічних властивостей), біологічного об'єкту та способу дії. Спектр біологічної активності – це якісна характеристика, що залежить тільки від структури молекули. Комп'ютерна система PASS ґрунтується на аналізі взаємозв'язків «структура-активність». Її основними складовими є: представлення біологічної активності; опис структури хімічних сполук; база даних про взаємозв'язок «структура-активність»; алгоритм прогнозу біологічної активності.

За допомогою програми PASS нами досліджувались заміщені 1,2,3,4- тетрагідро-2-піримідинони (тіони) загальної формули:



При комп'ютерному аналізі взаємозв'язку «структура-активність» як правило використовують дескриптори хімічної структури. Дескриптор - це будь-який параметр, який може характеризувати структуру хімічної сполуки (функціональні групи, наявність гетероатомів, молекулярна маса, електронні ефекти в молекулі, тощо). Для молекули 2-тетрагідропіримідонів це шестичленне кільце, що включає ненасичений зв'язок, два гетероатоми та замісники в 4,5 та 6 положеннях гетероциклу. Стереохімічні особливості молекул програмою PASS не враховуються, що обумовлено неможливістю забезпечити повноту інформації для достатньо великої вибірки.

Висновки. Використання PASS дозволяє вже на ранніх стадіях досліджень відібрати з можливих структур-кандидатів ті, що можуть володіти бажаними видами біологічної активності та не 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.

В результаті застосування комп'ютерної системи PASS до ряду синтезованих 2-тетрагідропіримідонів (тіонів) виявлено можливу біологічну активність (антивірусну, протипухлинну і антигіпертензивну властивість).

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.