

ских закономерностей. // *Фундаментальные исследования*, 2013. – № 10 Ч.9. С. 1899-1903.

13. Беззубцева М.М. Энергоэффективный способ электромагнитной активации // *Международный журнал экспериментального образования*. – 2012. – № 5. С. 92–93.

Фармацевтические науки

КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОМОЛЕКУЛ

Кодониди И.П., Бандура А.Ф., Манвелян Э.А., Сыса В.Ю., Сочнев В.С., Смирнова Л.П., Оганесян Э.Т., Савенко И.А., Сергиенко А.В., Арлыт А.В., Ивашев М.Н.

Пятигорский медико-фармацевтический институт, филиал ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, Пятигорск, e-mail: ivashev@bk.ru; ФГАОУ ВПО «Северо-Кавказский федеральный университет», Ставрополь

В современных условиях развития фармацевтики компьютерное прогнозирование и моделирование биомолекул является перспективным методом создания лекарственных средств.

В психиатрической практике и других сферах медицины используется большой спектр психотропных лекарственных средств, в том числе анксиолитические препараты. Однако вопросы эффективности и безопасности препаратов этой группы, являются весьма актуальными для современной фармакологии [1, 2, 3, 4, 5, 7, 9].

Цель исследования. Компьютерный прогноз и экспериментальное подтверждение психотропного действия новых производных 4-оксопиримидина и производных орто-бензоиламинобензойной.

Материал и методы исследования. Выборка виртуальных соединений, влияющих на функции нервной системы, для проведения молекулярного докинга осуществлялась с помощью логико-структурного подхода. Автоматизированный поиск расположения лигандов в активном центре фермента проводился с использованием программы Molegro Virtual Docker. Для этого в процессе докинга была выбрана пространственная область, ограничивающая поиск и включающая активный центр рецептора. При этом учитывалась конформационная подвижность молекул лигандов и наиболее важных аминокислот сайта связывания. В качестве белковой мишени для докинга использовали дофаминовый D₂- и ГАМК_A-рецептор, влияющие на медиаторные процессы в нервной системе и обуславливающие анксиолитические свойства соединений. Синтез ряда N-гетероциклических производных 4-оксопиримидина осуществлен реакцией циклоконденсации N-ацил-бета-кетоамидов с первичными гетериламинами в среде ледяной уксусной кислоты с добавлением ДМСО [3, 5, 8]. На основе логико-структурного подхода, также осуществлен отбор виртуальных производных о-бензоиламинобензойной кислоты и с использованием компьютерной про-

граммы PASS выявлены наиболее перспективные из них. Эти соединения подвергались процессу молекулярного докинга лиганд-рецептор программой Molegro Virtual Docker. В качестве белковой мишени для докинга использовали дофаминовый D₂-рецептор и ГАМК_A-рецептор, так как они принимают участие в регуляции нейробиохимических процессов в организме. Для оценки психотропной активности виртуальных соединений использовалась минимальная энергия образования лиганд-рецепторного комплекса. Синтез целевых соединений осуществлялся путем взаимодействия 2-фенилбензоксазина-4 с первичными аминами в среде уксусной кислоты при добавлении полярного апротонного растворителя диметилсульфоксида.

Строение полученных соединений подтверждено данными ¹H ЯМР-, ИК- и УФ-спектроскопии.

Экспериментальные исследования проводили на лабораторных животных (белые крысы) в соответствии с руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ под редакцией Р.У. Хабриева. Статистическую обработку материала проводили с использованием критерия Стьюдента [6].

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты молекулярного докинга свидетельствуют что все соединения производные 4-оксопиримидина могут образовывать устойчивые комплексы с D₂-дофаминовым и ГАМК_A-рецептором, а N-меркаптотриазолпроизводное 4-оксопиримидина предположительно обладает наибольшим влиянием на активность центральной нервной системы. Осуществленный синтез N-гетерилпроизводных 4-оксопиримидинов на основе гетериламинов показал, что значительное влияние на протекание реакций оказывают нуклеофильные свойства аминогруппы гетериламинов, зависящие от характера гетероатома и имеющихся заместителей. Сопоставление выходов соединений (PDMTz) и (PDMTzS), синтезированных на основе аминотриазолов, подтверждает наше предположение о дезактивирующем влиянии гетероатомов пиридинового типа. Как известно, степень взаимодействия неподеленной пары электронов аминогруппы с пи-электронной системой гетероцикла за счёт пи-сопряжения определяется соотношением индуктивного и мезомерного эффектов, что в свою очередь влияет на реакционную способность амина. Увеличение электронной плотности на атоме углерода, с которым связана аминогруппа, способствует повышению выхода вещества

(PDMTz) (выход составил 44%). В молекуле 3-амино-5-тиотриазола-1,2,4 аминогруппа находится в положении 3 и испытывает непосредственное влияние двух гетероатомов пиридинового типа. Что приводит к снижению выхода продукта (PDMTzS) до 21%. В аминe 3-амино-5-гидроксипиразола содержится один гетероатом азота пиридинового типа при одновременном присутствии электродонорной гидроксигрупп, что способствует увеличению реакционной способности и соответственно повышению выхода продукта (PDMDzOH) до 54%.

Изучение анксиолитической активности производных 4-оксопиримидина осуществлялось на модели конфликтной ситуации и методом «открытое поле». При проведении экспериментов для всех целенаправленно синтезированных соединений выявлен, выраженный антиконфликтный эффект. Это свидетельствует об анксиолитическом действии исследуемых веществ. Соединение лидером, обладающим наибольшим анксиолитическим эффектом является PDMpTzS, что хорошо согласуется с результатами молекулярного докинга. Результаты молекулярного докинга лиганд-рецептор, свидетельствуют, что все прогнозируемые структуры могут образовывать устойчивые комплексы с D_2 -дофаминовым и ГАМК_A-рецептором. Исходя из энергии взаимодействия прогнозируемых соединений с белковыми мишенями, можно предположить, что они обладают более высокой анксиолитической активностью, чем препарат сравнения – диазепам.

В ходе прогноза программой PASS более 300 структур, были выявлены наиболее перспективные производные орто-бензоиламинобензойной кислоты с остатками сульфаниламидов и дапсона. Полученные результаты позволяют предположить наличие у всех прогнозируемых структур активирующее влияние на дофаминовые рецепторы, ингибирование ГАМК-аминотрансферазы. В результате фармакологического эксперимента на модели «конфликтной ситуации» выявлено, что полученные соединения на основе о-бензоиламинобензойной кислоты в дозе 50 мг/кг повышают количество приемов воды опытными животными по сравнению с контрольными. Отчетливый антиконфликтный эффект был выражен у всех соединений (NcQPhS, NcQPhSN, и NcQPhD). Это свидетельствует о наличии анксиолитического действия у исследованных веществ, поскольку транквилизаторы устраняют чувство тревоги и страха и увеличивают число взятий воды. При исследовании в «открытом поле» установлено увеличение двигательной активности животных на фоне исследуемых соединений. Об усилении двигательной активности, а, следовательно, активирующем эффекте веществ, свидетельствовало и учащение вертикальных стоек. Важно

подчеркнуть, что на фоне введения соединений ограничивалось время первого подхода к полке, что можно расценивать как проявление возможных ноотропных свойств у испытуемых веществ.

Выводы

Осуществлен компьютерный прогноз биологической активности производных 4-оксопиримидина и подтвержден экспериментально на лабораторных животных эффекты синтезированных биомолекул на активность нервной системы.

Выявлено выраженное антиконфликтное действие производных о-бензоиламинобензойной кислоты, подтверждает результаты молекулярного конструирования структур, влияющих на центральную нервную систему. Установлено, что соединение-лидер, амидное производное о-бензоиламинобензойной кислоты, с фрагментом дапсона, обладает высокой психотропной активностью с возможным ноотропным эффектом.

Список литературы

1. Биологическая активность соединений из растительных источников / М.Н. Ивашев [и др.] // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 10. – Ч. 7. – С. 1482-1484.
2. Доза-эффект лантана никотината / Д.С. Пеньков [и др.] // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2013. – № 8-3. – С. 147-148.
3. Кодониди, И.П. Синтез N-замещенных производных 4-оксо-1,4-дигидропиримидина на основе нейрoактивных аминокислот и пептидов / И.П. Кодониди, Э.Т. Оганесян, Д.С. Золотых // *Новые направления в химии гетероциклических соединений: материалы междунар. конф. (1; 3-9 мая 2009; Кисловодск, Россия)*. – Ставрополь: ГОУ ВПО СГУ, 2009. – С. 405.
4. Моделирование патологических состояний кожи у крыс и мышей / Д.А. Бондаренко [и др.] // *Цитокины и воспаление*. – 2010. – Т.9. – № 4. – С. 28-31.
5. Поиск веществ с глутаматергической активностью в ряду производных 1,3-дiazинона-4 и их ациклических предшественников методом молекулярного докинга / Д.С. Пеньков [и др.] // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2012. – № 11. – С. 47-48.
6. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. – М.: Медицина, 2005. – 832 с.
7. Сулейманов, С.Ш. Юридические и этические аспекты применения лекарственных средств / С.Ш. Сулейманов // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. – 2007. – № 9. – С. 13-19.
8. Филимонов, Д.А. Прогноз спектров биологической активности органических соединений / Д.А. Филимонов, В.В. Пороиков // *Рос. химич. журн.* – 2006. – Т.50, № 2. – С. 66-75.
9. Эффекты некоторых лекарственных средств при экспериментальной хронической сердечной недостаточности. Высокотехнологические методы диагностики и лечения заболеваний сердца, крови и эндокринных органов: Тез. докл. науч.-практ. конф. с междунар. участием / К.Х. Саркисян, Г.М. Оганова, М.Н. Ивашев // *Бюллетень федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова*. – 2010. – № 2. – С. 205-206.