

linked to the PI3K/PTEN/Akt/TSC signaling pathway, it is the main cause for development of a wide variety of cancers and other diseases.

m-TOR – фосфатидилинозитолкиназа зависимая протеин киназа. mTOR состоит из двух разных комплексов, называемых комплекс 1 (mTORC1) и комплекс 2 (mTORC2). Из-за их различного состава белков, mTOR комплексы имеют существенные различия в их чувствительности к рапамицину, в способах интегрирования верхних сигналов, в субстратах, которые их регулируют, а также в биологических процессах,

находящиеся под их контролем. Рост и пролиферация клеток контролируется сигнальными сетями в ответ на сигналы окружающей среды, такие, как питательные вещества, факторы роста, гормоны, внутри- и внеклеточный энергетический статус и стрессовые условия. Протеинкиназа TOR (мишень для рапамицина) является эволюционно консервативным регулятором в этих сигнальных сетях. mTOR связан с путем сигнализации PI3K/PTEN/Akt/TSC, это является основной причиной развития рака и других заболеваний.

З.М. Пулатова, П.С. Лымарев, Г.Т. Осмоналиева, Р.К. Сарымзакова
КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСА НА
ОСНОВЕ ПИРИДОКСИНА, ГЛИЦИНА И ЖЕЛЕЗА

(Кыргызский Национальный Университет им. Ж. Баласагына, Бишкек, Кыргызстан)

С помощью компьютерной программы Pass (Prediction of Activity Spectra for Substances) проведен прогноз спектра биологической активности комплекса на основе пиридоксина, глицина и железа. Показано, что данная компьютерная программа проявляет замечательную прогностическую способность, что подтверждено экспериментально.

Как известно, большое число синтетических физиологических активных веществ не входят в клиническую практику из-за их высокой общей токсичности, слабой водной растворимости, мутагенности, терратогенности, вредного действия продуктов распада на организм и целого ряда других отрицательных факторов. Сложилась традиция, поиск новых лекарственных средств осуществляют путем скрининга больших массивов вновь синтезируемых соединений, отбирая для углубленных медико-биологических исследований лишь наиболее эффективные по целевому назначению и наименее неблагоприятные по их побочному воздействию на организм.

При этом значительная часть новых соединений выходит из поля зрения фармакологов и попадает в разряд неперспективных для медицины и ветеринарии, как правило, к ним затем не возвращаются. Поэтому актуальным представляется поиск путей целенаправленной химической модификации молекулярной структуры известных лекарственных препаратов и новых физиологически активных соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами [1-4].

В последние годы при прогнозировании свойств физиологически активных веществ все более широкое применение находит использование математических методов и компьютерных технологий в решении проблемы установления связи между структурой вещества

и прогнозированием свойств (физиологических, фармакологических) новых синтезированных соединений [5]. Примером таких новых синтезированных соединений могут послужить комплексы на основе пиридоксина, аминокислот и железа.

Несмотря на то, что смешаннолигандные комплексы с аминокислотами и витаминами хорошо изучены, остается много вопросов, связанных с их структурными особенностями и физико-химическими характеристиками, которые могут играть существенную роль в их активности. Структурные особенности молекул можно оценить с помощью расчетных программ по исследованию биологической активности органических соединений, основанных на разнообразных методах квантовой химии представленных в таблице 1.

В последнее время и физико-химические свойства становятся возможными оценить непосредственно из структурной формулы соединения с помощью, так называемых дескрипторов. Сравнение структурных и физико-химических параметров синтезированных соединений, полученных из расчетов, может помочь оценить вклад той или иной физико-химической характеристики в проявляемую активность и глубже понять механизм действия препарата.

Из всех представленных в таблице 1 компьютерных программ, наиболее используемой и способной предсказать большое количество биоактивностей с точностью до 98% является программа PASS [6].

Таблица 1

Расчетные программы по исследованию биологической активности органических соединений и методы на которых они основаны

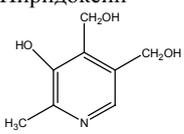
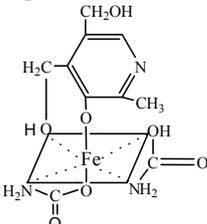
Название метода по расчету биологической активности	Программы, основанные на этом методе (расчетные программы)
Дескрипторный метод описания структуры молекул (Полуэмпирический метод молекулярных орбиталей Хюккеля-MOX)	CNDO; INDO; AM1; PM3. Наиболее используемые: GAUSSIAN; Huper Chem; PASS; MNDO
Регрессионные модели биологической активности: а) Метод наименьших квадратов б) Эмпирические константы заместителей Уравнение Гаммета и Тафта в) Аддитивная модель Фри-Вильсона г) Метод Хенча. Оценка липофильности	EXEL; CurveExpert; STATISTICA; ORIGIN; HuperChem; ACDLabs; DRAGON.
Статистические методы классификации молекул по их биологической активности а) Логико-комбинаторный подход б) Кластерный анализ в) Линейный дискриминационный анализ	STATISTICA

Программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) позволяет на основании структуры соединения количественно оценить вероятность наличия у него активности «Pa» и неактивности «Pi» различных видов биологических взаимодействий. Чем больше отношение Pa/Pi соответственно, тем больше вероятность наличие данной активности у испытуемого соединения. Если величина Pa близка к единице, то вещество может оказаться

близким аналогом известных препаратов. Базовые структуры лекарств, обладающие существенной новизной, целесообразно отбирать из массива доступных веществ соединения с $P_a < 0,7$. Риск получения отрицательного результата в эксперименте тем больше, чем меньше величина P_a , однако и новизна такой структуры (при подтверждении прогноза в эксперименте) будет более высокой [7].

Таблица 2

Компьютерный прогноз биологической активности синтезированных соединений

№	Название соединения	Антигипоксическая активность (Pa/Pi)	Антианемическая активность (Pa/Pi)	Спазмолитик (Pa/Pi)	Иммуностимулянт (Pa/Pi)	Токсичность (Pa/Pi)	Тератоген (Pa/Pi)
1	Глицин <chem>NH2-CH2-COOH</chem>	17,6	2,16	5,95	-	8,45	12,5
2	Пиридоксин 	2,27	2,64	6,21	-	19,2	5,10
3	Диглицинато-пиридоксинат железа 	19,9	3,42	6,58	1,30	1,97	1,83

С помощью данной программы мы оценили биологическую активность соединений известных как смешаннолигандные комплексы биометаллов на основе аминокислот и витаминов. А точнее произвели компьютерный прогноз спектра биологической активности одного из представителей данного класса

соединений – диглицинатопиридоксината железа, синтезированного нами в НАН КР. Для сравнения биоактивности мы также провели компьютерный прогноз исходных веществ пиридоксина и глицина, на основе которых нами был синтезирован комплекс. Некоторая часть

данных полученных в процессе прогноза биоактивности представлены в таблице 2.

Анализируя расчеты компьютерных прогнозов образцов исходных компонентов – пиридоксина, глицина и синтезированного на их основе комплекса диглицината-пиридоксинат железа представленных на Рисунке 1, можно сделать вывод, что каждый из них представляет биологическое активное соединение. Как видно они могут проявлять антигипоксическую, антианемическую спазмолитическую активность и будут являться иммуностимуляторными препаратами.

Отметим, что с появлением в смешаннолигандных соединениях координационных связей с металлом спектр биологического действия увеличивается, указанные активности проявляются в большей степени. Также важно отметить, что в синтезированном смешаннолигандном комплексе, относительно исходных веществ – пиридоксина и глицина, наблюдается уменьшение значения общей токсичности, что имеет огромное благоприятное значение для лекарственного препарата.

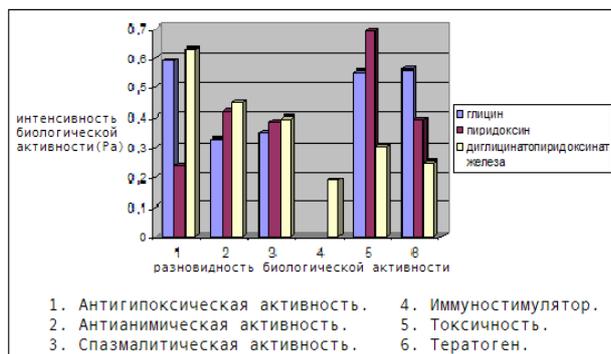


Рисунок 1 - Диаграмма сравнения значений биологической активности пиридоксина, глицина и синтезированного на их основе комплекса (диглицинатапиридоксината железа)

Таким образом, проведенный нами биологический скрининг позволил выявить практически полезные свойства синтезированных соединений, что может служить основой фармацевтических и других технологий в первую очередь в Кыргызской Республике. Например, были проведены биологические испытания для смешаннолигандного соединения железа с пиридоксином и глицином. До начала и в конце опыта определяли: вес, поведение, прием пищи, общий анализ крови, число выживших животных. Было сделано заключение [8], что данный препарат оказывает определенное

моделирующее действие на систему белой и красной крови, увеличивая число эритроцитов и продолжительность жизни сегменто-ядерных нейтрофилов, а также повышает устойчивость животных к гипоксии и данный препарат обладает антигипоксическими свойствами. Эти выводы были сделаны нами на основе практического биологического испытания смешаннолигандного соединения $Fe(Gly)_2B_6$ на крысах в ЦНИЛЕ.

Как видно из рисунка 1 $Fe(Gly)_2B_6$ обладает антигипоксической активностью (0,627). Отсюда можно сделать вывод, что программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) показывают замечательную прогностическую способность, что подтвердилось экспериментально.

1. Гуревич П.А., Сатарова Л.Ф., Струнин Б.П. Введение в химию биологически активных соединений. – Казань: КГТУ, 2008. – С.15-17.

2. Целенаправленный синтез биологически активных соединений на основе углеводов. / Джаманбаев Ж.А., Эрназарова Б.К. // Вестн. ЖАГУ. – Жалал-Абад.- 2002 – Сер.Аграрно-биологические науки. – №1 С.81-84.

3. Синтез и биологическая активность N-N (β -D-галактопиранозилкарбамоил) диэтилендиамина. / Джаманбаев Ж.А., Эрназарова Б.К., Дермугин В.С. // Вест. КНУ.-2002.-Сер 3.Вып I. С. 99-102.

4. Djamanbaev J.A. Sugar carbamides // Works of scientist of the Institutes of the Division of Chemical-Technological, Medical-Biological and Agricultural Sciences of the National Academy of Sciences of the Kyrgyz Republic.- Bishkek.-2004.-P.3-14.

5. Сарымзакова Р.К. Корреляция активности N-производных гликозилтиомочевин с их структурной методами квантовой химии // Вестник КазНУ. – 2004. -№2 (34). –С.73.

6. Поройков В.В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного // Химия в России. – 1999. – №2. – С.8-12.

7. Глориозова Т.А., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Поройков В.В. Тестирование компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS на выборке новых химических соединений // Хим.-фарм. журнал. – 1999. - №12. – С.32-39.

8. Пулатова З.А., Осмоналиева Г.Т., Сарымсакова Р.К. Закономерности комплексообразования соединений биометаллов с пиридоксином и метионином.- Вестник КНУ.-2010

Pass (Prediction of Activity Spectra for Substances) компьютерлік бағдарлама жәрдеммен пиридоксин, глицин және темір негізінде кешеннің биологиялық белсенділігі спекторына болжау жүргізілген. Осы компьютерлік бағдарлама айтарлықтау болжамды қабілет көрсете алатыны дәлелденген.

Prognose of the specter of biological activity of complex on the base of piridoksin, glicine and iron was conducted with the help of Pass (Prediction of Activity Spectra for Substances) computer program. The given computer program showed great for casting prognosal ability which was confirmed by experiments.