

КОМП'ЮТЕРНЕ ПРОГНОЗУВАННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ СЕРЕД ПОХІДНИХ 4-N(O)-ЗАМІЩЕНИХ ХІНАЗОЛІНІВ

Капустянський І. Ю., Коваленко С. М., Євсєєва Л. В.

Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна

Спрямований пошук нових біологічно активних сполук з певним видом біологічної активності – сучасний напрямок створення новітніх лікарських засобів.

Пошук може бути здійснений на основі комп'ютерного прогнозу спектру біологічної активності хімічних сполук.

Ефективність досліджень у цій області зростає у міру вдосконалення комп'ютерних технологій за прогнозом біологічної активності.

Властивості, виявлені таким чином базових структур, у подальшому оптимізуються шляхом синтезу та дослідження великої кількості їх аналогів.

Використання комп'ютерного прогнозування біологічної активності сполук за допомогою програми PASS C&T (Prediction of Activity Spectra for Substances) дозволяє оцінити загальний біологічний потенціал досліджуваних молекул.

Робота PASS заснована на аналізі залежності "структура / біологічна активність" для речовин з вибірки, що містить тисячі органічних молекул, які належать до різних хімічних класів і виявляють найрізноманітніші види біологічної активності (субстанції відомих лікарських засобів і досліджені фармакологічно-активні сполуки).

Хімічна структура представлена в PASS у вигляді оригінальних MNA дескрипторів (Multilevel Neighbourhoods of Atoms). Математичний алгоритм, що використовується в PASS, забезпечує можливість передбачити проявлення досліджуваною сполукою фармакологічних ефектів, виходячи з подібності хімічної структури. Результати прогнозу отримуються у вигляді оцінки ймовірностей наявності (P_a) і відсутності кожної активності (P_i), що мають значення від 0 до 1.

Нами було виконано прогнозування спектру біологічної активності 40 синтезованих нами сполук, що належать до класу 4-*O*-арил-, 4-*N*-алкіл- і 4-*N*-арилхіназолінів за допомогою програми PASS Professional.

За результатами проведеного комп'ютерного прогнозування для синтезованих 4-*O*-арил-, 4-*N*-алкіл- і 4-*N*-арилхіназолінів найбільш ймовірною виявилася протипухлинна активність ($P_a > 0.9$) і здатність інгібувати шляхи передачі сигналу ($P_a > 0.92$), причому найбільшу ймовірну активність серед синтезованих сполук виявили 4-*N*-арилхіназоліни.

Система PASS C&T дозволяє прогнозувати, але не може передбачити, чи стане конкретна речовина лікарським препаратом, оскільки це залежить від багатьох інших факторів. З метою подальшого відбору перспективних сполук вивчено фізико-хімічні властивості синтезованих речовин (розчинність, температура плавлення), за допомогою програми ACD/Labs обчислено деякі фізико-хімічні та молекулярні дескриптори. Проведено порівняння фізико-хімічних характеристик синтезованих речовин і критеріїв «правила п'яти» К.А. Ліпінського.

Сполуки, що показали високу вірогідність кіназної активності при проведенні комп'ютерного прогнозування та мали оптимальні фізико-хімічні властивості, зокрема параметр ліпофільності ($\log P$), були направлені для подальших біологічних досліджень.

Для відібраних 4-N(O)-заміщених хіназолінів проведені дослідження за умов «in vitro» на ізольованих гепатоцитах, які підтвердили наявність у 4-N-(ціаноарил)хіназолінів JNK-кіназної активності.