

Д.М. Бекзадаев, Р.А. Омарова
Казахский Национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

АНАЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА МЕТОДАМИ QSAR И ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА

Статья посвящена изучению одной из наиболее актуальных проблем – компьютерному моделированию лекарственных средств. Проведен расчет и анализ фармакологических свойств соединений, являющихся производными имидазола.

Ключевые слова: QSAR- моделирование, программа PASS, производные имидазола

Актуальность проблемы. К одной из главных задач фармацевтической индустрии относится постоянная потребность в создании новых безопасных, эффективных и качественных лекарственных препаратов. Однако этот процесс весьма дорогостоящий и требует больших временных затрат, связанных с разработкой лекарственного соединения и необходимостью проведения ряда экспериментов для оценки фармакологических свойств. Причиной этого является частые случаи отсутствия требуемой активности или высокая токсичность синтезируемых соединений, что представляет главную проблему при поиске и моделировании соединения-лидера, которое будет использовано в качестве основы для получения лекарственного препарата. Для успешного решения данной проблемы с минимальными затратами необходимо:

- определить молекулярные фрагменты, ответственные за фармакологическую активность и токсичность;
- провести моделирование и прогноз для требуемых соединений;
- осуществить выбор наиболее эффективных и наименее токсичных соединений для синтеза.

Перечисленные задачи достаточно легко решаются сегодня за счет активного внедрения в фармацевтический дизайн методов QSAR, которые позволяют моделировать первоначальное строение лекарственного вещества и проводить предварительное прогнозирование и расчет определенных фармакологических свойств, определять механизмы взаимодействия синтезируемого препарата с рецепторами в организме и вероятность различных видов токсичности и т.д.

Цель исследования: провести расчет фармакологических свойств производных соединений имидазола, которые позволят обнаружить зависимость определенных фармакологических и токсических эффектов от наличия и/или положения определенных функциональных групп в структуре соединений для поиска новых фармакологических эффектов.

Объектами исследования явились 18 производных соединений имидазола, часть из которых давно используется на практике, а часть из них только проходит доклинические и клинические испытания. Прогноз для всех соединений был проведен при помощи программы PASS на наличие фармакологических свойств.

Данная программа относится к типу программ 3D-QSAR и создана для прогнозирования вероятности наличия фармакологических эффектов, механизмов действия и токсичности. Принцип работы программы PASS основан на зависимости «структура-активность», построенной на сравнении структуры исследуемого вещества с веществами, входящими в состав обучающей выборки, которая постоянно расширяется и насчитывает более 50000 разнообразных лекарственных химических веществ. Химическая структура отображается в PASS с помощью оригинальных MNA дескрипторов (Multilevel Neighbourhoods of Atoms) [1]. Кроме того, данная программа способна осуществлять прогноз более 500 фармакологических эффектов, механизмов действия и разнообразных видов токсичности. Результаты прогноза всех типов биологической активности отображаются в PASS в виде списка, составленного из названий рассчитанных активностей и соответствующих им вероятностей P_a и P_i для требуемого соединения: P_a - «быть активным» и P_i - «быть неактивным» [2]. P_a и P_i имеют значения от 0 до 1. Каждая из этих вероятностей рассчитана независимо, потому в программе используется их соотношение (P_a к P_i). Чем больше значение величины P_a и чем меньше значение величины P_i для каждого вида активности в полученных расчетах, тем больше шанс на реальное наличие данной активности в анализируемом препарате. Программа позволяет предсказать и подтвердить как наличие, так и отсутствие конкретных фармакологических эффектов. Следует учитывать, что полученные расчеты активностей не являются утверждением, а лишь прогнозом - расчеты могут помочь определить имеется ли определенная/требуемая биологическая активность у конкретного химического вещества и дают предварительную оценку результатов испытаний. Однако результаты, полученные с помощью PASS C&T, не могут стопроцентно утверждать, что анализируемое вещество может быть использовано в качестве лекарственного препарата [3].

Обсуждение результатов.

Расчет фармакологических свойств производных имидазола показал следующие результаты: к свойствам, которые характерны для всей группы соединений относятся противобактериальное, противогрибковое и антисеборейное. Данные свойства уже подтверждены клинически для части выбранных соединений и успешно используются на практике в течение длительного времени (клотримазол, метронидазол, миконазол и др.). К неподтвержденным свойствам с высокими значениями прогноза, которыми обладает большая часть отобранных соединений, относятся:

- кардиотонический эффект;
- фибринолитический эффект;
- лечение болезни Крона;
- повышение чувствительности к препаратам химиотерапии;
- регуляция липидного обмена и др.

Анализ расчета соединения №1 (азанидазол) показал, что его наиболее выраженными фармакологическими свойствами являются – лечение болезни Крона ($P_a=0,741$) и повышение чувствительности к препаратам химиотерапии ($P_a=0,689$). Кроме того, оно может проявлять повышение чувствительности к препаратам химиотерапии ($P_a=0,487$).

Анализ расчета соединения №2 (бифоназол) показал, что наиболее выраженными новыми фармакологическими свойствами являются повышение чувствительности к препаратам химиотерапии ($P_a=0,815$), антисеборейный эффект ($P_a=0,859$) и регуляция липидного обмена ($P_a=0,625$).

По результатам анализа данных расчета соединения №3 (бутоконазол) наиболее выраженными фармакологическими свойствами являются – антисеборейный эффект ($P_a=0,617$) и регуляция липидного обмена ($P_a=0,434$).

Результаты расчета фармакологических свойств соединения №4 (клотримазол) показали его способность выступать в качестве кардиотонического ($P_a=0,805$) и антисеборейного ($P_a=0,837$) средства. К остальным ярко выраженным свойствам данного соединения следует отнести фибринолитическое ($P_a=0,552$) и способность лечения бессонницы ($P_a=0,411$).

Результаты расчета фармакологических свойств соединения №5 (эконазол) выявили его антисеборейный ($P_a=0,815$) и фибринолитический ($P_a=0,704$) эффект. К остальным ярко выраженным свойствам данного соединения относятся кардиотонический ($P_a=0,516$) эффект и способность к регуляции липидного обмена ($P_a=0,460$).

Расчет фармакологических свойств соединения №6 (фентиконазол) выявили его кардиотонический ($P_a=0,805$) и антисеборейный ($P_a=0,726$) эффекты. Дополнительные эффекты с высоким значением вероятности: фибринолитический ($P_a=0,552$), кардиотонический ($P_a=0,429$) и лечение бессонницы ($P_a=0,415$).

Результаты расчета фармакологических свойств соединения 7 (флутримазол) выявили его следующие основные свойства: кардиотоническое (Pa=0,428), и антисеборейное (Pa=0,609).

Результаты расчета фармакологических свойств соединения 8 (изоконазол) выявили следующие свойства: антисеборейное (Pa=0,815) и фибринолитическое (Pa=0,678). К остальным ярко выраженным свойствам данного соединения следует отнести: кардиотоническое (Pa=0,454) и регуляцию липидного обмена (Pa=0,452).

По результатам расчета фармакологических свойств соединения 9 (кетокконазол) было выявлено повышение чувствительности к препаратам химиотерапии (Pa=0,625).

Результаты расчета фармакологических свойств соединения 10 (метронидазол) показали, что наиболее выраженными свойствами являются: повышение чувствительности к препаратам химиотерапии (Pa=0,647), повышение чувствительности к препаратам радиотерапии (Pa=0,530) и лечение болезни Крона (Pa=0,838).

Результаты расчета фармакологических свойств соединения 11 (миконазол) позволили выявить, что соединение 11 проявляет следующие свойства: кардиотоническое (Pa=0,500) и фибринолитическое (Pa=0,676), а также антисеборейное (Pa=0,815) свойство и способствует регуляции липидного обмена (Pa=0,460).

По результатам расчета соединение 12 (омоконазол) проявляет в основном антисеборейное (Pa=0,843).

Результаты расчета фармакологических свойств соединения 13 (орнидазол) показали его способность повышать чувствительность к препаратам химиотерапии (Pa=0,647) и радиотерапии (Pa=0,530), а также способствовать лечению болезни Крона (Pa=0,711).

Результаты расчета фармакологических свойств соединения 14 (оксиконазол) показали его антисеборейный эффект (Pa=0,647) и повышение чувствительности к препаратам химиотерапии (Pa=0,536).

Результаты расчета фармакологических свойств соединения 15 выявили следующие свойства: повышение чувствительности к препаратам химиотерапии (Pa=0,661), повышение чувствительности к препаратам радиотерапии (Pa=0,498), лечение болезни Крона (Pa=0,704).

Результаты расчета фармакологических свойств соединения 16 позволили установить, что данное соединение обладает фибринолитическим эффектом (Pa=0,606).

Основные свойства соединения 17 – повышение чувствительности к препаратам химиотерапии (Pa=0,678), повышение чувствительности к препаратам радиотерапии (Pa=0,447), лечение болезни Крона (Pa=0,883).

Результаты расчета фармакологических свойств соединения 18 показали, что оно обладает крайне малым числом новых фармакологических эффектов.

Таким образом, виртуальный скрининг фармакологической активности с помощью компьютерной программы PASS позволил выделить из 18 соединений 11, которые могут представлять наибольший интерес для дальнейшего изучения их новых фармакологических свойств. К этим соединениям относятся: №1, №2, №4, №5, №7, №8, №10, №11, №13, №15, №17.

Выводы.

Проанализировав строение отобранных соединений и полученные прогнозы фармакологических свойств и токсичности, удалось установить следующее:

1. за наличие прогнозируемого эффекта лечения болезни Крона и более высокие значения эффекта повышения чувствительности к радио- и химиопрепаратам отвечает группа O=N-OH; при ее отсутствии эффект лечения болезни Крона не отмечается и значения чувствительности к радио- и химиопрепаратам сильно уменьшаются. Однако, данная группа способствует прогнозу наибольшего числа токсических эффектов с самыми высокими значениями;
2. если в структуре молекулы производного имидазола содержатся только атомы хлора (3 или 4) и 1 атом кислорода, то это обеспечивает наибольшую вероятность фибринолитического эффекта и сохраняет на высоком уровне показатели прогноза эффекта регуляции липидного обмена;
3. наличие атома серы в цикле вблизи атома в высоком отрицательном зарядом (хлор) значительно снижает значения токсических эффектов, однако также исключает ряд эффектов из прогноза.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Poroikov V. Predictive Toxicology / Poroikov V., Filimonov D. // Taylor & Francis – 2005. - P. 459-478.
- 2 Садым А.В. Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений // Химико-фармацевтический журнал. – 2010. – №36(10). – С. 21-26.
- 3 <http://www.chem.msu.ru/gus/journals/xr/chel.html> -Поройков В.В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного.

Д.М.Бекзадаев, Р.А.Омарова

С.Ж. Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медицина Университеті

ВИРТУАЛДЫ СКРИНИНГ ЖӘНЕ QSAR ӘДІСТЕМЕЛЕРІ АРҚЫЛЫ ИМИДАЗОЛ ТУЫНДЫЛАРЫН ТАЛДАУ

Түйін: Мақалада ең өзекті мәселелердің бірі - дәрілік заттарды компьютерлік модельдеуге арналған. Имидазол туындылары болып табылатын қосылыстардың фармакологиялық қасиеттерін есептеу және талдау жүргізіледі.

Түйінді сөздер: QSAR-модельдеу, PASS бағдарламасы, имидазол туындылары

D.M.Bekzadayev, R.A.Omarova

Asfendiyarov Kazakh National medical university

ANALYSIS OF DERIVATIVES OF IMIDAZOLE BY QSAR METHODS AND VIRTUAL SCREENING

Resume: The article is devoted to the study of one of the most urgent problems - computer modeling of medicines. The calculation and analysis of the pharmacological properties of compounds that are imidazole derivatives are carried out.

Keywords: QSAR-modeling, PASS program, imidazole derivatives