

Зефирова О. Н., Нуриева Е. В., Баранова Т. Ю., Трофимова Т. П., Мандругин А. А., Зык Н. В.,
Проскуряков С. Я., Федосеев В. М., Зефилов Н. С.

**О НЕКОТОРЫХ ПРИМЕРАХ "РАЦИОНАЛЬНОГО" СОЗДАНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
ВЕЩЕСТВ**

Адрес статьи: www.gramota.net/materials/1/2008/5/25.html

Статья опубликована в авторской редакции и отражает точку зрения автора(ов) по рассматриваемому вопросу.

Источник

Альманах современной науки и образования

Тамбов: Грамота, 2008. № 5 (12). С. 61-63. ISSN 1993-5552.

Адрес журнала: www.gramota.net/editions/1.html

Содержание данного номера журнала: www.gramota.net/materials/1/2008/5/

© Издательство "Грамота"

Информация о возможности публикации статей в журнале размещена на Интернет сайте издательства: www.gramota.net

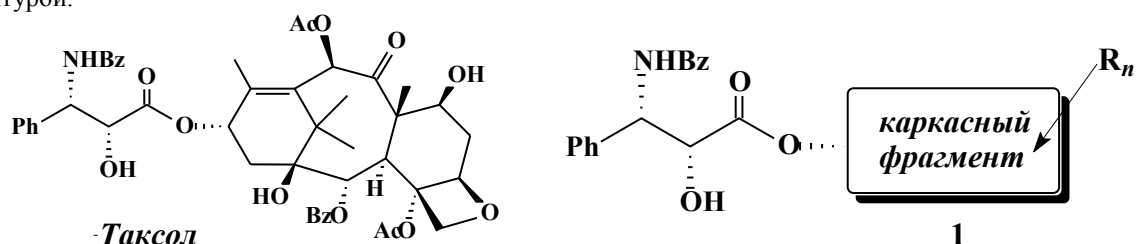
Вопросы, связанные с публикациями научных материалов, редакция просит направлять на адрес: almanac@gramota.net

О НЕКОТОРЫХ ПРИМЕРАХ «РАЦИОНАЛЬНОГО» СОЗДАНИЯ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ*

Зефирова О. Н., Нуриева Е. В., Баранова Т. Ю., Трофимова Т. П., Мандругин А. А.,
Зык Н. В., Проскуряков С. Я., Федосеев В. М., Зефиров Н. С.
Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова

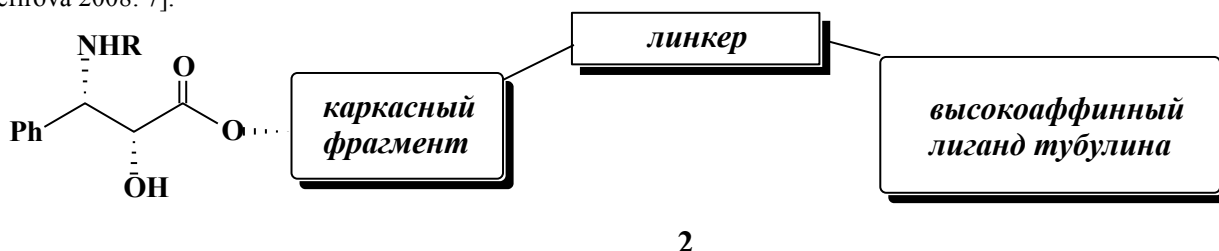
Процесс поиска физиологически активных веществ (ФАВ) в настоящее время включает в себя значительную долю «рациональности». Эта рациональность подразумевает использование для создания ФАВ методов компьютерного молекулярного моделирования, учет эмпирических закономерностей *структура–активность* или применение различных приемов модификации структуры для оптимизации ее свойств. К таким приемам относятся, в частности, *биоизостерическая замена* атомов или группировок, *ограничение конформационной подвижности* молекул, создание *пролекарств* и *двойных лекарств*. В последние годы на химическом факультете МГУ имени М.В. Ломоносова проводятся работы по использованию перечисленных приемов для дизайна ФАВ.

В рамках этих исследований была проведена серия работ по созданию потенциальных биоизостерических аналогов известного противоракового препарата *таксола* с очень «упрощенной» структурой.



Действие таксола основано на его способности вызывать неконтролируемую полимеризацию белка тубулина до стабильных микротрубочек (и блокировать, таким образом, клеточное деление). Дизайн структурно более простых аналогов таксола является важной задачей и вызван необходимостью получения этого соединения из природных источников.

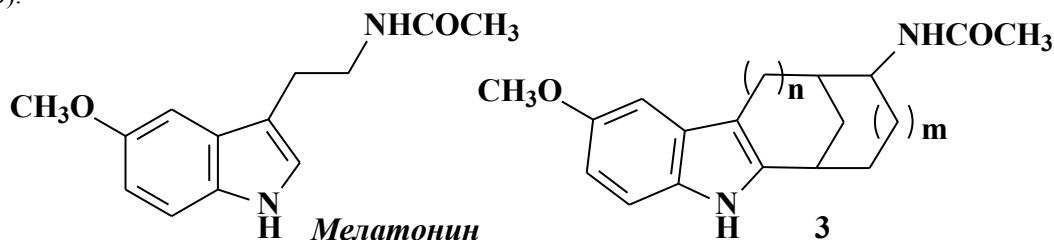
При создании соответствующих структур мы базировались на гипотезе о том, что основная функция полициклического скелета таксола состоит в обеспечении определенного пространственного расположения важных для связывания с тубулином заместителей. В таком случае полициклический скелет, в принципе, может быть заменен структурно «более простым» фрагментом, в качестве которого мы предложили адамантановый или бицикло[3.3.1]нонановый каркасы (модель 1) [Зефирова 2002: 3; Аверина 2002: 1]. Мы осуществили синтез ряда структур, соответствующих модели 1. Все они проявили цитотоксичность в микромолярном интервале концентраций и оказались способными вызывать небольшую агрегацию тубулина, но не полимеризацию его до микротрубочек [Зефирова 2008: 8]. Поскольку причиной этого может быть малый размер и недостаточная «жесткость» молекулы, мы сделали попытку присоединить полученные структуры к известному аффинному лиганду тубулина, создав потенциальное ФАВ двойного действия. Одно соединение (общая модель 2) проявило очень высокую аффинность к тубулину и цитотоксичность [Зефирова 2008: 7].



Другая серия наших исследований по рациональному созданию ФАВ посвящена синтезу потенциальных аналогов природного гормона мелатонина (N-ацетил-5-метокситриптамина). Такие соединения могут быть потенциальными «хронобиотиками», то есть соединениями, регулирующими время суточных («циркадных») ритмов. Двумя основными приемами создания химических соединений, воздействующих на мелатониновые рецепторы, являются введение заместителей в положение 2 молекулы мелатонина и ограничение конформационной подвижности боковой цепи мелатониновой структуры. В рамках рассматриваемой работы нами разрабатывается идея об объединении двух этих приемов и создании оригинального структурного класса потенциальных «конформационно ограниченных» аналогов мелатонина

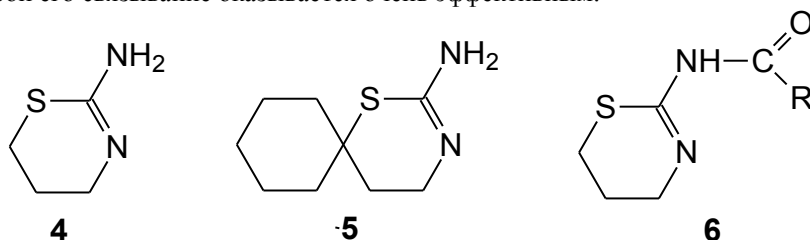
* Работы выполнены при финансовой поддержке грантов РФФИ (проекты № 07-03-12110-офи_а; № 06-03-32843а, № 08-03-00929), грантов НШ и ОХМ РАН.

на основе индольных производных, конденсированных с замещенными бициклическими каркасами (общая формула 3).



На данном этапе нами полностью реализованы многостадийные схемы синтеза соединений типа 3 с бицикло[3.3.1]нонановым ($n=m=1$) и бицикло[3.2.1]октановым ($n=1, m=0$) каркасами [Баранова 2007: 2; Zefirova 2007: 9]. Активность этих соединений изучается в настоящее время.

Ряд исследований был проведен нами в рамках программы по созданию эффективных ингибиторов фермента NO-синтазы (NOS) как потенциальных антигипотензивных средств и радиопротекторов. Этот фермент, существующий в организме человека в виде трех изоформ, регулирует выработку нейромедиатора оксида азота (NO). Известным ингибитором NOS является 2-амино-5,6-дигидро-4H-1,3-тиазин (4), для которого в экспериментах *in vivo* было продемонстрировано кратковременное антигипотензивное и радиопротекторное действие. С целью увеличения продолжительности этого действия мы попытались создать более липофильные производные тиазина 4. Сначала мы синтезировали его аналог с дополнительным циклогексановым фрагментом (соединение 5), поскольку, согласно данным компьютерного моделирования, возможна такая ориентация спиро-тиазина 5 в каталитическом центре фермента, при которой его связывание оказывается очень эффективным.



Однако, тестирование полученного 2-амино-1-тиа-3-аза-спиро[5.5]додец-2-ена (5) радиометрическим методом *in vitro* по отношению к двум изоформам NOS (индуцибельной и нейрональной) показало, что это соединение проявляет меньшую ингибирующую активность, чем тиазин 4 (рис. 1) [Левцова 2007: 4].

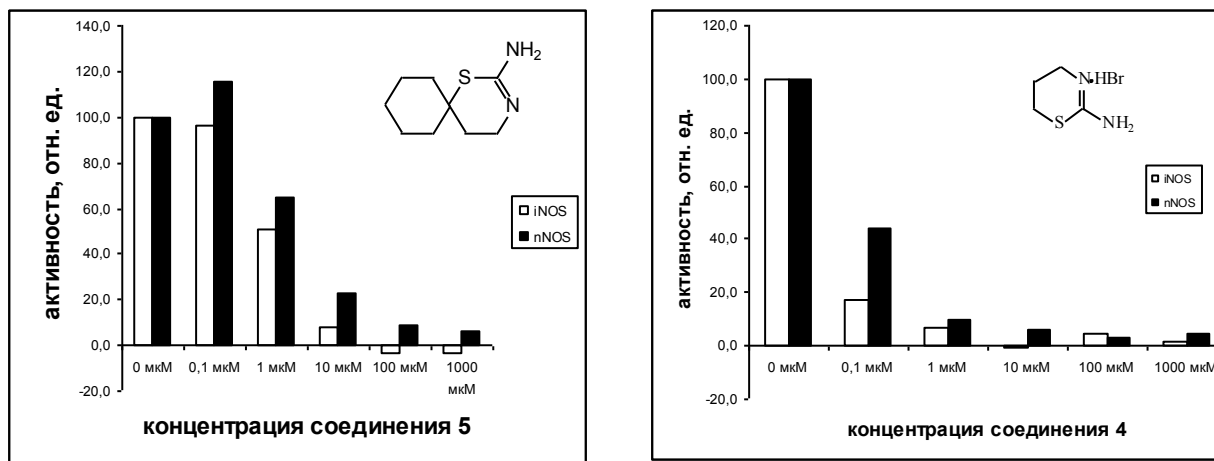


Рис. 1. Зависимости активности изоформ NO-синтазы от концентрации тестируемого соединения 5 и базового тиазина 4

Поэтому с целью увеличения продолжительности антигипотензивного действия базового тиазина 4 мы предложили синтезировать такие его липофильные аналоги, которые могли бы выступать в качестве пролекарств (т.е. соединений, претерпевающих биотрансформацию перед тем как произвести фармакологический эффект, и неактивных или малоактивных до биотрансформации). Нами был синтезирован ряд N-ацильных производных тиазина 4 со структурно разнообразными заместителями (общая формула 6).

Все синтезированные соединения, как и ожидалось, оказались малоактивными *in vitro*, но в экспериментах *ex vivo* по оценке их влияния на выработку оксида азота (NO) в печени мышей, некоторые ацильные производные (например, 6, R=CH₃, Ph) показали такой же эффект, как и базовый тиазин (ED₅₀ = 3

мкмоль/кг) [Трофимова 2008: 6]. Исследование антигипотензивной активности этих соединений, проведенное *in vivo* на крысах, в том числе и на модели септического шока, показало, что антигипотензивный эффект структуры **6**, R=CH₃ приблизительно вдвое более длителен по сравнению с таковым для тиазина **4**. То есть, производное **6**, R=CH₃ действительно оказалось эффективным (и нетоксичным) пролекарством базового тиазина, и стало предметом патентной заявки в качестве потенциального антигипотензивного средства [Мандругин 2007: 5].

Итак, представленные примеры показывают, что рациональные подходы могут быть с успехом использованы для создания соединений с заданной физиологической активностью.

Список литературы

- Аверина Н. В., Лапина Т. В., Зефирова О. Н.** Синтезы веществ с потенциальной противоопухолевой активностью. II. Синтез 1-ацетиламино-4-оксагомоадамantan-5-она с помощью реакции Риттера // Вестн. Моск. ун-та. Серия 2. Химия. - 2002. - Т. 43. - № 4. - С. 244–246.
- Баранова Т. Ю., Зефирова О. Н., Аверина Н. В., Боярских В. В., Борисова Г. С., Зык Н. В., Зефиров Н. С.** Синтетические подходы к созданию производных индола, конденсированных с бицикло[3.3.1]нонановым каркасом // ЖОрХ. - 2007. - Т. 43. - № 8. - С. 1201–1206.
- Зефирова О. Н., Селюнина Е. В., Аверина Н. В., Зык Н. В., Зефиров Н. С.** Синтетические подходы к созданию физиологически активных полициклических соединений. I. Синтез 1,4-дизамещенных адамантанов с аминокислотным фрагментом // ЖОрХ. - 2002. - Т. 38. - № 8. - С. 1176–1180.
- Левцова А. А., Чупахин В. В., Прошин А. Н., Пушин А. Н., Трофимова Т. П., Зефирова О. Н.** Создание потенциальных ингибиторов синтазы оксида азота на основе производных 2-амино-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазина // Вестн. Моск. ун-та. Серия 2. Химия. - 2007. - Т. 48. - № 5. - С. 299–301.
- Мандругин А. А., Проскуряков С. Я., Трофимова Т. П., Зефиров Н. С., Верховский Ю. Г., Зефирова О. Н., Федосеев В. М.** Антигипотензивное средство. Патент РФ №20071049993/15(005391) от 09.02.2007.
- Трофимова Т. П., Зефирова О. Н., Мандругин А. А., Федосеев В. М., Перегуд Д. И., Онуфриев М. В., Гуляева Н. В., Проскуряков С. Я.** Синтез и изучение NOS-ингибирующей активности N-ацильных 2-амино-5,6-дигидро-4Н-1,3-тиазина // Вестн. Моск. ун-та. Серия 2. Химия. - 2008. - Т. 49. (в печати).
- Zefirova O. N., Nurieva E. V., Lemcke H., Ivanov A. A., Weiss D. G., Kuznetsov S. A., Zefirov N. S.** Design, Synthesis and Bioactivity of Putative Tubulin Ligands with Adamantane Core. II. Simplified Colchitaxel Analogues // Bioorg. Med. Chem. Lett. 2008 (in press).
- Zefirova O. N., Nurieva E. V., Lemcke H., Ivanov A. A., Zyk N. V., Weiss D. G., Kuznetsov S. A., Zefirov N. S.** Design, Synthesis and Bioactivity of Simplified Taxol Analogues on the Basis of Bicyclo[3.3.1]Nonane Derivatives // Mendeleev Communications. 2008 (in press).
- Zefirova O. N., Potekhin K. A., Touchin A. I., Averina N. V., Baranova T. Yu., Zyk N. V., Zefirov N. S.** Molecular and Crystal Structure of Indole Derivatives Fused with Substituted Bicyclo[3.3.1]Nonane // Structural Chemistry. - 2007. - Vol. 18. - P. 457–460.

РЕДКИЕ ЛЕСНЫЕ СООБЩЕСТВА ПРИРОДНОГО ПАРКА «САМАРОВСКИЙ ЧУГАС»

*Зотеева Е. А., Петров А. П., Капралов А. В.
Уральский государственный лесотехнический университет*

Большую часть территории западной Сибири охватывает Западно-сибирская макрорегиональная провинция [Коропачинский, Встовская 2002], характерной особенностью которой является слабопересеченный рельеф и небольшие абсолютные высоты. Равнинный рельеф и огромные размеры низменности обуславливают четко выраженную зональность распределения растительности. Здесь в бореально-лесной области господствуют формации темнохвойной тайги (пихтово-кедровая, елово-кедровая, кедровая и пихтовая). Интразональными растительными сообществами являются моховые и долинные гипновые болота. Заболоченность территории, в среднем, около 40%, а на Обь-Иртышском водоразделе «заозеренность» и заболоченность достигает 80-90%. Своеобразным островом недалеко от слияния Иртыша с Обью среди плоской равнины (ширина долины Оби и Иртыша здесь от 20 до 50 км, а притоков – до 15-35 км) возвышаются на 110-120 м так называемые Ханты-Мансийские холмы, которые с прилегающими к ним территориями общей площадью 6839 га, входят в природный парк «Самаровский чугас» («чугас» по понятиям иртышских хантов – одинокий остров, возвышающийся над низкой поймой реки и покрытый таежным лесом)

Лесные массивы природного парка «Самаровский чугас» представляют уникальное явление на фоне зональной среднетаежной лесной растительности. Разнообразие почвенного покрова, обусловленного процессами формирования «чугаса» (наличие азональных дерновых почв под лесными массивами), «отепляющее» влияние вод Оби и Иртыша (среднемесячная температура воды летом оказывается на 2-4 градуса выше температуры воздуха [Крылов, Крылов, 1969]), высокая лесистость территории (94,4%) являются причинами флористического биоразнообразия парка как на видовом, так и фитоценологическом уровнях, и привели к формированию растительных сообществ с участием видов древесных растений, более