

УДК 615.072
МРНТИ 31.21.21
DOI 10.56525/OAJB1571

**ШЫҒЫС ҚАЗАҚСТАН ӨңІРІНДЕ
ӨСЕТІН VERBASCUM ORIENTALE
ӨСІМДІГІНЕН БӨЛІНГЕН
ФЛАВОНОИДТАРДЫҢ БИОЛОГИЯЛЫҚ
БЕЛСЕНДІЛІГІН PASS ПРОГРАММАСЫ
АРҚЫЛЫ БОЛЖАУ**

КЕҢЕСХАНОВА С. Ж.

С.Аманжолов атындағы Шығыс Қазақстан университеті
Өскемен, Қазақстан
e-mail: keneskhanovasabina@mail.ru

МУКАЖАНОВА Ж. Б.

С. Аманжолов атындағы Шығыс Қазақстан университеті
Өскемен, Қазақстан
e-mail: mukazhanovazhb@mail.ru

ИБРАЕВА М. М.*

Есенов университеті, Ақтау, Қазақстан.
e-mail: manshuk.ibrayeva@yu.edu.kz

Корреспондент автор: manshuk.ibrayeva@yu.edu.kz

Аңдатпа. Хемогеномиканы ғылымның жаңа көпсалалы саласы, оның түпкі мақсаты биологиялық объектілердегі барлық лигандтар арасында толық сәйкестікті орнату бойынша әртүрлі авторлар (Карон және т.б., 2001; Кубини, 2006; Рогнан, 2007) зерттеген. Хемогеномика химиялық және биологиялық дерекқорлардағы ақпаратты компьютерлік талдау негізінде заңдылықтарды орнату әдістерін пайдаланады.

PASS (Заттардың белсенділік спектрін болжау) компьютерлік бағдарламасын құру және дамыту мақсаты химиялық зат биологиялық объектілермен әрекеттесу кезінде көрсете алатын биологиялық белсенділіктің барлық түрлерін болжау болып табылады. Болжам белгілі биологиялық белсенді заттардың құрылымы және олардың биологиялық объектілермен өзара әрекеттесуі туралы ақпаратты қамтитын кең ауқымды оқу үлгісін талдау негізінде жасалады.

PASS – кремнеземде белгілі нысандар үшін ең ықтимал лигандтарды және, керісінше, белгілі лигандтар үшін ең ықтимал нысаналарды анықтауға, сондай-ақ нақты лигандтардың нақты нысаналармен әрекеттесуіне байланысты әсерлерді болжауға мүмкіндік беретін виртуалды хемогеномика «құралы».

Бұл PASS қысқаша сипаттамасын береді және лигандтарды, олардың ықтимал биологиялық мақсаттарын және осы өзара әрекеттесулерден туындаған әсерлерді сәйкестендіру үшін оны практикалық қолдану мысалдарын береді.

Сондықтан қосылыстардың әртүрлі кластары үшін биологиялық белсенділіктің мүмкін түрлерінің бағасын алу үшін арнайы компьютерлік жүйелердің көмегі қажет. Заттардың биологиялық белсенділігін жан-жақты зерттеудің нақты мүмкіндігін жаңа компьютерлік болжау технологияларын жасау және оларды химиялық қосылыстардың ықтимал белсенділік түрлерін бағалау үшін пайдалану, кейіннен болжамға сәйкес зерттелетін заттарды сынау арқылы қамтамасыз етуге болады.

Фармакологиялық белсенді қосылыстарды іздеудің жеткілікті жылдам және тиімді әдісі мәліметтер қорын пайдалану болып табылады, оның негізінде берілген фармакологиялық белсенділігі бар құрылымдық аналогтарды алдын ала болжауға болады. Бұл жағдайда ISIS/Draw, ChemDraw, ChemScetch және т.б. сияқты бағдарламалар көбінесе болжамды қосылыстардың молекулалық құрылымдарын 2D жазықтықта көрсету үшін қолданылады. Органикалық қосылыстардың биологиялық активтілігінің спектрін болжауға арналған компьютерлік бағдарлама PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) осы принцип бойынша жұмыс істейді.

Түйін сөздер: Шығыс Қазақстан өңірі, *Scrophulariaceae* тұқымдасы, *Verbascum orientale*, PASS онлайн бағдарламасы, тотығуға қарсы белсенділік.

Кіріспе. PASS онлайн бағдарламасы В.В.Поройков пен Д.А.Филимоновтың жетекшілігімен В.Н.Орехович атындағы биомедициналық химия институтында жасалған. PASS-те органикалық қосылыстардың құрылымын сипаттау үшін негіз ретінде құрылымдық формула таңдалды. Бағдарлама органикалық қосылыстардың биологиялық белсенділік спектрін олардың екі өлшемді құрылымдық формуласы негізінде интернет арқылы mol-файл форматында, нақты уақыт режимінде болжауға мүмкіндік береді [1].

Биологиялық белсенділік спектрін болжау нәтижесі PASS-те болжамды қосылыс үшін Pa - «белсенді болу» және Pi - «белсенді емес болу» ықтималдықтары мен сәйкес әрекеттер атауларының реттелген тізімі түрінде ұсынылған. Бұл көптеген көздерден жиналған биологиялық белсенді қосылыстар туралы ақпаратты бір оқу жинағына біріктіруге мүмкіндік береді. Тізім Pa–Pi айырмашылығының кему ретімен реттелген, сәйкесінше әрекеттің ықтимал түрлері болжанған спектрдің басында болады [2].

Зерттеудің мақсаты Шығыс Қазақстанда өсетін *Scrophulariaceae* тұқымдасына жататын *Verbascum orientale* шикізатынан бөлініп алынған флавоноидты қосылыстардың биологиялық белсенділік спектрін PASS-болжау нәтижелерін тәжірибе жүзінде растау болды.

Материалдар мен зерттеу әдістері. Биологиялық белсенділікті компьютерлік болжау PASS бағдарламасында белгілі биологиялық белсенді заттардың (ББЗ) кең таңдауы үшін құрылымдық-белсенділік қатынастарын талдау негізінде жүзеге асырылады.

Болжамдық жүйенің негізгі құрамдас бөліктері, оқыту жиынтығынан басқа, биологиялық белсенділікті бейнелеуді, химиялық құрылымды сипаттауды, құрылым-белсенділік қатынастарын талдаудың математикалық әдісін және жаңа заттардың биологиялық белсенділігін болжауды қамтиды [3].

Жаңа іздестіру және белгілі биологиялық белсенді заттарды зерттеу үнемі жүргізілетіндіктен, компьютерлік болжау тиімділігін арттыру үшін оқу жинағындағы ақпаратты үнемі толықтыру және түзету қажет. Осылайша, 1995 жылы оқу үлгісінде 9314 биологиялық белсенді заттар болды, биологиялық белсенділіктің болжамды атауларының саны 114 болды, ал сырғымалы бақылау кезінде, барлық заттар мен оқу үлгісінің барлық белсенділік атаулары үшін орташа болжамның дәлдігі 76% болды; ал 2007 жылы – 117332 биологиялық белсенді заттар, 3300 белсенділік түрі және тиісінше 94%. Бағдарламаның ең заманауи нұсқасы (PASS 2008 бета нұсқасы) оқу жинағында 200 126 биологиялық белсенді заттарды қамтиды және шамамен 94% орташа дәлдікпен биологиялық белсенділіктің шамамен 4000 элементін болжайды.

Биологиялық белсенділік PASS бағдарламасында сапалы түрде ұсынылған («белсенді емес»/«белсенді»), бұл көптеген көздерден жиналған биологиялық белсенді заттар туралы ақпаратты бір оқу жинағында біріктіруге мүмкіндік береді. Сонымен қатар, егер бірдей жағдайларда алынған тиісті эксперименттік деректер болса, белсенділік шамасын ескере отырып, заттарды жіктеуге болады (мысалы, «белсенділік жоқ"/"әлсіз белсенділік"/"орташа белсенділік"/"күшті белсенділік") [4].

Жеке қосылыстардың биологиялық белсенділігінің спектрін олардың құрылымдық формуласы негізінде болжау үшін В.В.Поройков, Д.А.Филимонов әзірлеген және құрылымдық формула бойынша биологиялық белсенділік спектрін болжайтын PASS онлайн жүйесі пайдаланылды (<http://pharmaexpert.ru/passonline>) [9]. PASS бағдарламасында органикалық қосылыстардың құрылымдарын сипаттау үшін негіз ретінде екі өлшемді құрылымдық формула таңдалғандықтан, кәсіби химиялық графикалық редактор – CambridgeSoft әзірлеуші фирмасының ChemDraw Ultra 10.0 бағдарламасы пайдаланылды [5].

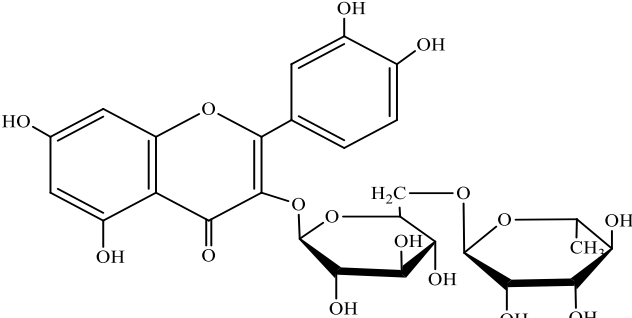
PASS онлайн бағдарламасын қолданудың арқасында Шығыс Қазақстан аумағында өсетін өсімдіктерден бөлініп алынған табиғи қосылыстарға алдын ала фармакологиялық скрининг жүргізілді. Биологиялық белсенділік спектрін болжау жеке қосылыстар үшін жүргізілді: кверцетин және рутин.

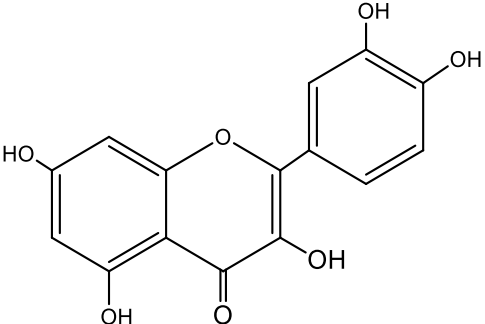
Жұмыста жұқа қабат хроматографиясы, бағаналы хроматография, спектрофотометрия, ¹H-ЯМР спектроскопиясы, масс-спектрометрия және әртүрлі химиялық өзгерістер қолданылды. ¹H-NMR спектрлері Bruker AM 300 (300 МГц) аспаптарында алынды, массалық спектрлер Kratos MS-30 масс-спектрометрінде, УК-спектрлері Specord 40 спектрофотометрінің (Analytik Jena) көмегімен жазылды. Ауада кептірілген өсімдік шикізаты 70% этил спиртімен толық экстракцияға ұшырады, нәтижесінде алынған сулы-спирттік сығындылар вакуумда қою қалдыққа дейін буландырылады, содан кейін хроматографиялық бөлуге ұшырады. Хроматографиялық бағанада (силикагель L 40/100) хлороформмен және хлороформ мен этил спиртінің әртүрлі қатынастағы қоспасымен элюцияланды. Флавоноидтардың бөлінуі хлороформ-этанол (9:1), хлороформ-метанол-су (26:14:3) және n-бутанол-глицеринді жүйелердегі Sorbfil PTSH-AF-A-UF пластиналарында TLC талдауы сірке қышқылы-су (4:1:2) жүйесі арқылы бақыланды [6].

Зерттеу нәтижелері. PASS бағдарламасын қолданып зерттеу барысында антиоксиданттық белсенділіктің ең ықтимал көрінісі ($P_a > P_i$) флавонол гликозидтері – рутин жағдайында мүмкін екендігі анықталды, бұл антиоксиданттық белсенділікті зерттеу бойынша тәжірибелік деректермен сәйкес келеді. Кверцетиннің антиоксиданттық белсенділігінің көріну ықтималдығы айтарлықтай жоғары (0,681 > 0,005).

Айта кету керек, бұл болжам антиоксиданттық белсенділіктің тиісті эксперименттік зерттеулерінің нәтижелерімен сәйкес келеді [7].

Кесте 1 - Флавоноидтардың антиоксиданттық белсенділігін болжау ($P_a > P_i$)

Қосылыстың атауы	Химиялық құрылысы	P_a	P_i
Рутин		0.753	0.004

Кверцетин		0.681	0.005
-----------	---	-------	-------

Рутин: Сары түсті кристалды зат, $C_{15}H_{10}O_7$, ESI-MS, m/z : 609 $[M-H]^-$, 303 $[M-H-162-146]^-$, $t_{\text{балқу}}=187-190^{\circ}\text{C}$. Екі жүйелі хроматографиясы (Rf: БСС (40:12,5:29)-0,55, 15%-сірке қышқылы-0,46) және УК-спектрінің қарқындылығы нәтижесінде флавонолдың гликозиді екені анықталды. Зерттеліп отырған қосылыстың флавонолдың биозиді екендігі I жолақтың 363, 320, 268 және II жолақтың 267 нм максималды жұтылғаны дәлелдейді [8].

Кверцетин: Сары түсті кристалды зат, $C_{15}H_{10}O_7$, ESI-MS, m/z : 303 $[M]^+$, $t_{\text{балқу}}=310-315^{\circ}\text{C}$, этанолда жақсы, су мен хлороформда ерімейді. Зерттеліп отырған зат темір (III) хлоридінің спиртті ерітіндісінде жасыл түс, алюминий хлоридімен сары түс беруінің себебі 3 және 5 орындарда бос гидроксигрупптың болуы және оның флавонол екендігін білдіреді. Бос гидроксигрупптың болуын УК-спектрінің аймағында 2 максималды жұтылу көрсетті: 259 нм, 269 нм қысқа толқынды және 373 нм ұзын толқынды бөлік [9].

Белгілі болғандай, егеуқұйрықтардың бауыр тінде төрт хлорлы көміртегімен улану кезінде липидтердің асқын тотығуы (LPO) статистикалық түрде айтарлықтай артады, бұл малондиальдегидтің (МДА) құрамының жоғарылауымен көрінеді, ал антиоксиданттық қорғаныстың әлсіреуімен байланысты супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза және аз дәрежеде каталаза ферменттерінің белсенділігі төмендейді. Бұрын липидтердің асқын тотығуының соңғы өнімі ретінде MDA деңгейіне әсерін зерттеу кезінде флавоноидтар арасында рутин ең белсенді болды (бақылау тобымен салыстырғанда 25%-ға төмендеді) [10].

Әрине, заттардың MDA деңгейіне әсерін зерттеу нәтижелері олардың болашағын алдын ала бағалау ретінде ғана қарастырылуы керек, өйткені олар басқа әсер ету механизміне ие болуы мүмкін және сәйкесінше дененің антиоксидантының жеке бөліктеріне әртүрлі дәрежеде ферментативті қорғаныс, тіпті құрылымы жағынан ұқсас заттар жағдайында да, мысалы, рутин мен кверцетин әсер етуі мүмкін [11].

Қорытынды. Осылайша, рутин мен кверцетин флавоноидтары бар дәрілік өсімдіктер антиоксиданттар мен препараттардың перспективалы көзі болып табылады. Антиоксиданттық белсенділіктің ең ықтимал көрінісі ($P_a > P_1$) флавонолдың гликозидтері – рутин жағдайында мүмкін екендігі анықталды.

ӘДЕБИЕТТЕР

- [1] Пороиков В.В. Компьютерное предсказание биологической активности веществ: пределы возможного // Химия в России. 1999. No 2. С. 8–12.
- [2] Филимонов Д.А., Пороиков В.В. Прогноз спектров биологической активности органических соединений // Рос. химич. журнал. 2006. Т. 50. No 2. С. 66–75.
- [3] Филимонов Д.А., Пороиков В.В., Караичева Е.И. и др. Компьютерное прогнозирование спектра биологической активности химических соединений по их структурной формуле: система PASS // Эксперим. клинич. фармакология. 1995. Т. 58. No 2. С. 56–62.
- [4] Садым А.В., Лагунин А.А., Филимонов Д.А. и др. Интернет-система прогноза спектра биологической активности химических соединений // Хим.-фарм. журнал. 2002. Т. 36. No 10. С. 21–26.

- [5] Balakin K.V., Tkachenko S.E., Kiselyov A.S. et al. Focused chemistry from annotated libraries // *Drug Discov. Today: Technologies*. 2006. V. 3. No 4. P. 397–403.
- [6] Caron P.R., Mullican M.D., Mashal R.D. et al. Chemogenomic approach to drug discovery // *Cur. Opin. Chem. Biol.* 2001. V. 5. No 4. P. 464–470.
- [7] Chen X., Liang Y., Xu J. Toward automated biochemo- type annotation for large compound libraries // *Mol. Diversity*. 2006. V. 10. No 3. P. 495–509.
- [8] Geronikaki A., Druzhilovsky D., Zakharov A. et al. Computer-aided predictions for medicinal chemistry via Internet // *SAR and QSAR in Environ. Res.* 2008. V. 19. No 1/2. P. 27–38.
- [9] Geronikaki A.A., Lagunin A.A., Hadjipavlou-Liti- na D.I. et al. Computer-aided discovery of anti- inflammatory thiazolidinones with dual cyclooxygen- ase/ lipoxigenase inhibition // *J. Med. Chem.* 2008. V. 51. No 6. P. 1601–1609.
- [10] Filimonov D.A., Poroikov V.V. Probabilistic approach in activity prediction // *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening* / Ed. A. Varnek, A. Tropsha. Cambridge: RSC Publishing, 2008.
- [11] Filimonov D., Poroikov V., Borodina Yu. et al. Chemical similarity assessment through multilevel neighbour- hoods of atoms: definition and comparison with the other descriptors // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1999. V. 39. No 4. P. 666–670.

REFERENCES

- [1] Poroikov V.V. Computer prediction of biological activity of substances: the limits of the possible // *Chemistry in Russia*. 1999. No. 2. Pp. 8–12.
- [2] Filimonov D.A., Poroikov V.V. Forecast of biological activity spectra of organic compounds // *Russ. chemical journal*. 2006. Vol. 50. No. 2. Pp. 66–75.
- [3] Filimonov D.A., Poroikov V.V., Karaicheva E.I. et al. Computer prediction of biological activity spectrum of chemical compounds based on their structural formula: the PASS system // *Exp. clinical pharmacology*. 1995. Vol. 58. No. 2. Pp. 56–62.
- [4] Sadym A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A. and others. Internet system for predicting the spectrum of biological activity of chemical compounds // *Chemical-pharm. journal*. 2002. Vol. 36. No. 10. Pp. 21–26.
- [5] Balakin K.V., Tkachenko S.E., Kiselyov A.S. et al. Focused chemistry from annotated libraries // *Drug Discov. Today: Technologies*. 2006. V. 3. No 4. P. 397–403.
- [6] Caron P.R., Mullican M.D., Mashal R.D. et al. Chemogenomic approach to drug discovery // *Cur. Opin. Chem. Biol.* 2001. V. 5. No 4. P. 464–470.
- [7] Chen X., Liang Y., Xu J. Toward automated biochemo- type annotation for large compound libraries // *Mol. Diversity*. 2006. V. 10. No 3. P. 495–509.
- [8] Geronikaki A., Druzhilovsky D., Zakharov A. et al. Computer-aided predictions for medicinal chemistry via Internet // *SAR and QSAR in Environ. Res.* 2008. V. 19. No 1/2. P. 27–38.
- [9] Geronikaki A.A., Lagunin A.A., Hadjipavlou-Liti- na D.I. et al. Computer-aided discovery of anti- inflammatory thiazolidinones with dual cyclooxygen- ase/ lipoxigenase inhibition // *J. Med. Chem.* 2008. V. 51. No 6. P. 1601–1609.
- [10] Filimonov D.A., Poroikov V.V. Probabilistic approach in activity prediction // *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening* / Ed. A. Varnek, A. Tropsha. Cambridge: RSC Publishing, 2008.
- [11] Filimonov D., Poroikov V., Borodina Yu. et al. Chemical similarity assessment through multilevel neighbour- hoods of atoms: definition and comparison with the other descriptors // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 1999. V. 39. No 4. P. 666–670.

PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF FLAVONOIDS ISOLATED FROM VERBASCUM ORIENTALE PLANT GROWING IN EASTERN KAZAKHSTAN REGION USING PASS PROGRAM

Keneskhanova Sabina¹, Mukazhanova Zhazira¹, Ibrayeva Manshuk^{2*}

¹East Kazakhstan University named after Sarsen Amanzholov, Ust-Kamenogorsk, Kazakhstan

²Yessenov University, Aktau, Kazakhstan

Annotation. Chemogenomics is a new multidisciplinary field of science, the ultimate goal of which has been studied by various authors (Caron et al., 2001; Kubini, 2006; Rognan, 2007) to establish complete correspondence between all ligands in biological objects. Chemogenomics uses methods of establishing patterns based on computer analysis of information in chemical and biological databases.

The goal of creating and developing the computer program PASS (Prediction of Activity Spectrum of Substances) is to predict all types of biological activity that a chemical substance can exhibit when interacting with biological objects. The forecast is made on the basis of the analysis of a large-scale learning model, which includes information about the structure of known biologically active substances and their interaction with biological objects.

PASS is a virtual chemogenomics "tool" that allows in silico to identify the most likely ligands for known targets and, conversely, the most likely targets for known ligands, as well as to predict the effects of specific ligands interacting with specific targets. .

It provides a brief description of PASS and examples of its practical application to identify ligands, their potential biological targets, and the effects caused by these interactions.

Therefore, the help of special computer systems is needed to obtain an estimate of the possible types of biological activity for different classes of compounds. A real opportunity to comprehensively study the biological activity of substances can be provided by creating new computer prediction technologies and using them to evaluate the possible types of activity of chemical compounds, and then testing the studied substances according to the prediction.

A fairly fast and effective method of searching for pharmacologically active compounds is the use of a database, based on which structural analogues with a given pharmacological activity can be predicted in advance. In this case ISIS/Draw, ChemDraw, ChemScetch, etc. Programs such as The computer program PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) for predicting the spectrum of biological activity of organic compounds works on this principle.

Key words: East Kazakhstan region, *Scrophulariaceae* family, *Verbascum orientale*, PASS online program, antioxidant activity.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ РАСТЕНИЯ VERBASCUM ORIENTALE, ПРОИЗРАСТАЮЩИХ В ВОСТОЧНО-КАЗАХСТАНСКОЙ ОБЛАСТИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГРАММЫ PASS

Кенесханова Сабина Жанатбекқызы¹, Мукажанова Жазира Бигалиевна¹,
Ибраева Маншук Муратовна^{2*}

¹Сәрсен Аманжолов атындағы Шығыс Қазақстан университеті, Өскемен, Қазақстан

²Есенов университеті, Ақтау, Қазақстан

Аннотация. Хемогеномика — новая междисциплинарная область науки, конечная цель которой изучалась различными авторами (Caron et al., 2001; Kubini, 2006; Rognan, 2007) —

установить полное соответствие между всеми лигандами в биологических объектах. Хемогеномика использует методы установления закономерностей, основанные на компьютерном анализе информации в химических и биологических базах данных.

Целью создания и развития компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectrum of Substances) является прогнозирование всех видов биологической активности, которую может проявлять химическое вещество при взаимодействии с биологическими объектами. Прогноз делается на основе анализа крупномасштабной модели обучения, включающей информацию о структуре известных биологически активных веществ и их взаимодействии с биологическими объектами.

PASS — это виртуальный «инструмент» хемогеномики, который позволяет *in silico* идентифицировать наиболее вероятные лиганды для известных мишеней и, наоборот, наиболее вероятные мишени для известных лигандов, а также прогнозировать эффекты взаимодействия конкретных лигандов с конкретными мишенями. .

В нем представлено краткое описание PASS и примеры его практического применения для идентификации лигандов, их потенциальных биологических мишеней и эффектов, вызываемых этими взаимодействиями.

Поэтому необходима помощь специальных компьютерных систем для получения оценки возможных видов биологической активности разных классов соединений. Реальную возможность комплексного изучения биологической активности веществ может предоставить создание новых технологий компьютерного прогнозирования и использование их для оценки возможных видов активности химических соединений, а затем тестирование изучаемых веществ согласно предсказанию.

Достаточно быстрым и эффективным методом поиска фармакологически активных соединений является использование базы данных, на основе которой можно заранее прогнозировать структурные аналоги с заданной фармакологической активностью. В этом случае ISIS/Draw, ChemDraw, ChemScetch и т. д. Такие программы, как По такому принципу работает компьютерная программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) для прогнозирования спектра биологической активности органических соединений.

Ключевые слова: Восточно-Казахстанская область, семейство *Scrophulariaceae*, *Verbascum orientale*, онлайн-программа PASS, антиоксидантная активность.