

ІМУНО-БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ ІЗАТІЗОНУ ТА ЇЇ ЗВ'ЯЗОК ЗІ СТРУКТУРНО-КОНФОРМАЦІЙНИМИ ОСОБЛИВОСТЯМИ МОЛЕКУЛИ МЕТИСАЗОНУ

Болсунова О.І., Потягайло А.Л., Говорун Д.М., Заїка Л.А., Харченко В.М.

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, Київ, Україна

Поєднання досягнень у сфері біології, хімії та фізики сприяє прогресу хіміотерапевтичних досліджень, спрямованих на удосконалення існуючих та розробку нових ефективних засобів протівірусної дії. Арсенал цих засобів суттєво збільшується з року в рік. В той же час на всіх континентах Землі спостерігається різке збільшення кількості інфекційних захворювань, які вже вважалися знищеними, а також з'являються нові, серед яких значне місце посідають хвороби, викликані вірусами. Розробка структурно-спрямованих препаратів стала інтегральною частиною сучасного пошуку лікарських засобів та дослідження молекулярного впізнавання між трьохвимірними структурними мішенями.

Головні труднощі створення ефективних хіміотерапевтичних засобів для лікування та профілактики вірусних інфекцій визначаються специфікою вірусів як класу облігатних внутришньоклітинних і навіть генетичних паразитів. Основним завданням хіміотерапії вірусних інфекцій є створення ефективних протівірусних засобів на основі сполук, які вибірково та специфічно пригнічують репродукцію вірусів і не зашкоджують процесам життєдіяльності самої клітини та організму в цілому. Одним з таких препаратів є ізатизон – вітчизняний комплексний препарат протівірусної, протимікробної та протипухлинної дії з імунотропними властивостями. Він являє собою 2% розчин 1-метилізатин- β -тіосемикарбазону (1-метилізатинтіосемикарбазон-3, метисазону, марборану) в універсальному розчиннику (рис.1).

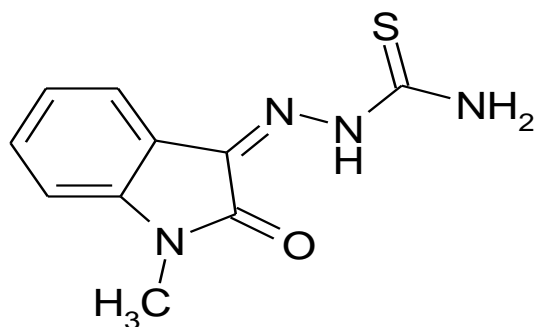


Рис.1 Структурна формула молекули метисазону

Встановлено що він збільшує кількість клітин, які експресують антиген CD 69, індукує проліферацію Т- і В-лімфоцитів, посилює диференціювання пре-Т-лімфоцитів, підвищує функціональну активність Т-лімфоцитів, в тому числі і їх здатність до утворення лімфокінів. Він також стимулює активність природних кілерів, метаболічну та фагоцитарну активність макрофагів, синтез ними ІЛ-1, підвищує бактерицидність сироватки крові, тобто сприяє також посиленню неспецифічних факторів імунної системи.

Для розуміння механізмів дії ізатіону досліджували його структурно-конформаційні характеристики, зокрема його діючу молекулу - метисазон. Структурно-динамічні розрахунки властивостей молекули проводили напівемпіричними квантово-хімічними методами AM1 і MNDO/H.

Якісний стереохімічний аналіз ізатіну - вихідної речовини для отримання головної частини препарату ізатізон - молекули метисазону, свідчить про те, що він має п'ять молекулярних прототропних таутомерів (рис.2). Прототропну таутомерію можна розцінювати як функціонально важливу форму структурної мінливості, яка, безумовно, використовується природою для функціональних потреб. З-поміж усіх прототропних таутомерів ізатіну енергетично найвигіднішою є імінна дикетоформа I з великим енергетичним відривом (>16 ккал/моль) від найвигідніших енольних таутомерів. Логічно думати, що саме дикетоформа I повинна спостерігатися у полярному середовищі, оскільки вона має значний дипольний момент (5,1D).

Зазначимо, що молекула ізатіну є доволі „лабільною” структурою щодо її неплосчинної деформації.

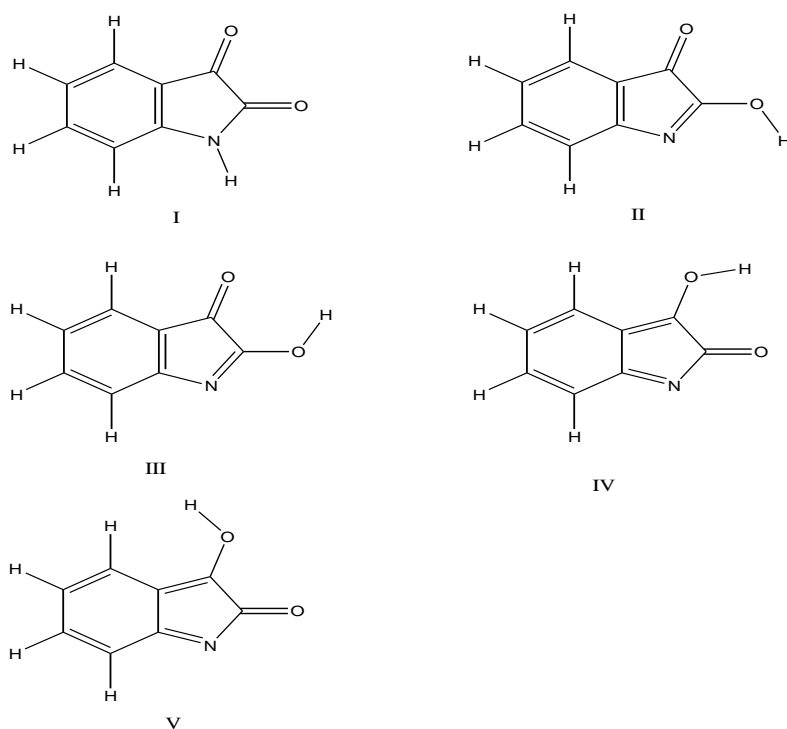


Рис.2. Повне сімейство прототропних молекулярних таутомерів ізатіну.

Розраховані значення енергій протонування і депротонування ізатіну (рис.3). Здатність приєднувати або відщеплювати протон є важливою фізико-хімічною характеристикою, що має найтісніше відношення до функціональної активності.

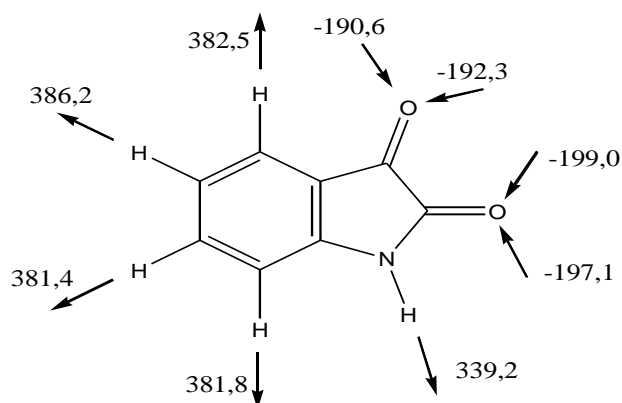
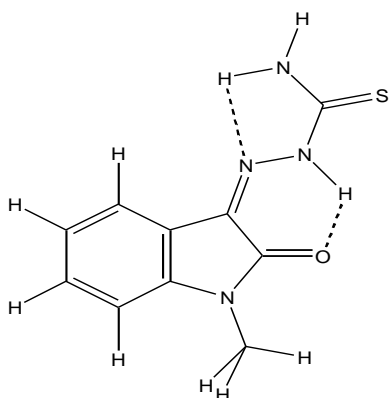


Рис.3. Протонодонорні-протоноакцепторні властивості основної таутомерної форми молекули ізатіну за даними методу AM1. Місця протонування і

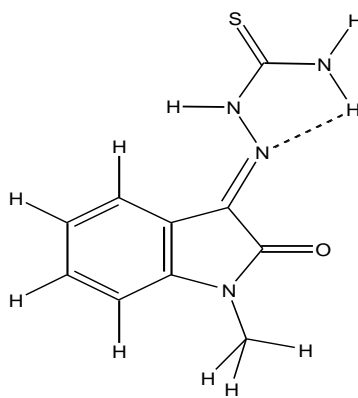
депротонування вказано стрілками; відповідні енергії протонування і депротонування наведено у ккал/моль.

Вперше встановлено, що гіперповерхня потенціальної енергії молекули метисазону має вісім мінімумів – один глобальний і сім локальних. Їм відповідають чотири планарних конформації (одна з яких є основною) і дві пари суттєво непланарних дзеркально-симетричних конформацій. Найполярнішими з-поміж них є основна I (6,8 D) та енергетично найнестабільніша конформація VIII (рис.4). Нами встановлено шляхи та енергетику утворення високоенергетичних конформацій молекули метисазону з основної.

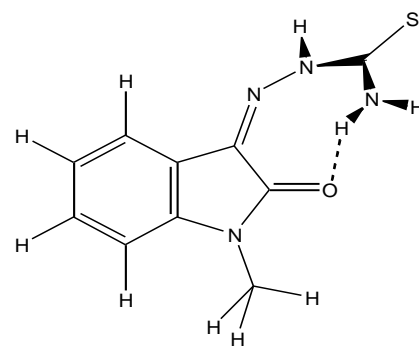
Характерною особливістю основної конформації I є те, що вона, на відміну від усіх інших, стабілізується двома внутрішньомолекулярними Н-зв'язками NH...O і NH...N з енергією 2,4 і 2,7 ккал/моль відповідно. Енергетично найнестабільніша конформація VIII зовсім не має внутрішньомолекулярних Н-зв'язків, а дестабілізуючі фактори, зокрема відштовхування вільних електронних пар сусідніх атомів сірки, азоту і кисню, представлені в ній найповніше. Саме цими обставинами і пояснюється її найвища відносна енергія (14,7 ккал/моль).



I
 $\Delta E = 0$
 $d = 6,8$



II
 $\Delta E = 2,9$
 $d = 4,2$



III, IV
 $\Delta E = 5,7$
 $d = 7,5$

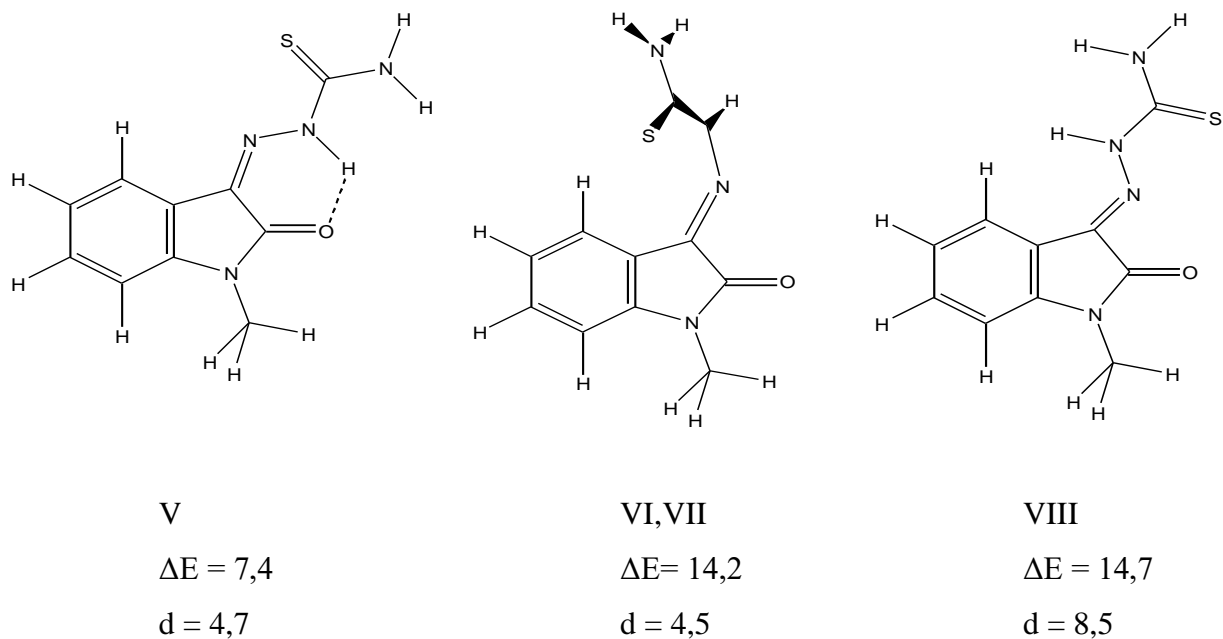


Рис. 4. Конформації молекули метисазону за даними напівемпіричного квантово-хімічного методу AM1. Пунктирними лініями зображено внутрішньомолекулярні Н-зв'язки. Для дзеркально-симетричних пар III, IV і VI, VII подано лише одну конформацію. Позначення: ΔE – відносна енергія, ккал/моль; d – дипольний момент.

Отже, структура молекули забезпечує можливість мінливості при взаємодії, саме цьому можна приписувати різноманітну дію препарату та широкий спектр біологічної активності ізатізону: в залежності від властивостей розчинника та мікрооточення вона може набувати різних конформацій, що забезпечує її проникнення до клітини.