

П. Б. Антоненко¹, Р. Є. Хома^{2, 3},
Я. В. Рожковський¹, В. Й. Кресюн¹

Прогнозування біологічної активності похідних амінометансульфонової кислоти

¹Одеський національний медичний університет

²Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

³Фізико-хімічний інститут захисту навколишнього середовища і людини
Міністерства освіти і науки та Національної академії наук України, м. Одеса

Ключові слова: похідні амінометансульфонової кислоти, біологічна активність, PASS-аналіз

Одним з найперспективніших шляхів розробки потенційних лікарських препаратів залишається спрямований синтез нових сполук, враховуючи вже відомі дані про біологічні ефекти вихідної речовини. Серед перспективних сполук – похідні аміноссульфонової кислот (ASA), у тому числі похідні амінометансульфонової кислоти (AMSA). Це пов'язано з тим, що похідні ASA мають різні біологічні ефекти. Відомо про антимикробну, противірусну та антиоксидантну активність похідних ASA [1–3]; на основі ASA був синтезований потужний інгібітор дипетидил пептидази IV (DPP-IV) – серин протеази, що відома як мішень дії протидіабетичних засобів. Похідні ASA, α, β -ненасичені сультами, були досліджені як інгібітори фальципаїну-2 – цистеїн протеази збудника малярії *Plasmodium falciparum* [4]; інші похідні ASA – як противірусні засоби, у тому числі для лікування ВІЛ/СНІДу, вірусного гепатиту В [5], а також як протипухлинні засоби [6].

Серед похідних ASA чільне місце посідає таурин або аміноетансульфонова кислота. Відомо, що таурин є однією з найрозповсюдженіших внутрішньоклітинних амінокислот у

тканинах тварин з найбільшою концентрацією в центральній нервовій системі (ЦНС), спинному мозку тощо [7]. Клінічні дослідження засвідчили ефективність таурину за неврологічних порушень, зокрема, препарат Акампрозат, що є синтетичним аналогом таурину, зареєстровано в США для лікування алкогольної залежності [8].

Раніше нами був запропонований оригінальний метод синтезу N-похідних AMSA, за яким отримано низку нових сполук [2, 3, 9, 10].

Мета дослідження – оцінка потенційної біологічної та фармакологічної активності низки похідних AMSA за допомогою комп'ютерної системи PASS.

Матеріали та методи. Розрахунок потенційної біологічної активності похідних ASA проводили за допомогою PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances – прогноз спектрів біологічної активності органічних сполук) у 2022 році. Метод дозволяє вираховувати ймовірність (P_a) певної фармакологічної активності, вплив на певні ферментні системи організму людини [11]. Показник P_a від 0,7 до 1,0 свідчить про високу ймовірність активності, що базується на спорідненості дослідженої молекули з вже відомими сполуками; показник від 0,5 до 0,7 також прогнозує достатню ймовірність активності, яка

не пов'язана з вже існуючими препаратами.

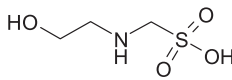
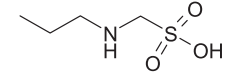
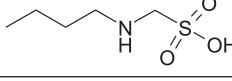
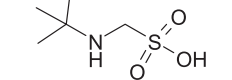
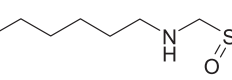
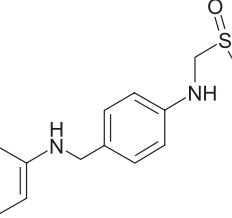
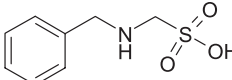
За допомогою PASS-методу було прогнозовано біологічну та фармакологічну активність нових похідних AMSA (табл. 1).

Результати та їх обговорення. Для подальшого аналізу були відібрані ймовірні активності похідних AMSA, що мали показник P_a від 0,7 до 1,0 і можуть обумовити певні фармакологічні ефекти (табл. 2). У чотирьох сполук – HEAMSA > BuAMSA > PrAMSA > tBuAMSA ($P_a = 0,702...0,822$) передбачається здатність пригнічувати глікозилфосфотидилінозитол фосфоліпазу D (Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D). Відомо, що певна кількість білків зв'язана з плазматичною мембраною клітин

свасців за допомогою глікозилфосфотидилінозитолового якоря. У свасців ці білки залучені до проти- та прозапальної відповіді макрофагів, активації, розвитку та проліферації T-клітин, іміграції лейкоцитів, розвитку пухлин [8]. Фермент глікозилфосфотидилінозитол фосфоліпаза D здатний руйнувати цей зв'язок. Відомо, що сполуки, інгібітори глікозилфосфотидилінозитол фосфоліпази D – похідні сураміну – здатні пригнічувати ріст пухлинних і стовбурових клітин [12]. Таким чином, здатність пригнічування глікозилфосфотидилінозитол фосфоліпази D свідчить про ймовірну протипухлинну й імуносупресивну дію. Імовірність протипухлинної активності в сполуки HEAMSA підтверджується її потенціалом до

Таблиця 1

Нові похідні аміоетансульфонової кислоти

Абревіатура	Хімічна назва	Структура
HEAMSA	N-(2-гідроксиетил)-аміоетансульфонокислота	
PrAMSA	N-(пропіл)аміоетансульфонокислота	
BuAMSA	N-(бутил)аміоетансульфонокислота	
tBuAMSA	N-(трет-бутил)аміоетансульфонокислота	
HpAMSA	N-(гептил)аміоетансульфонокислота	
PhAMPhAMSA	4-(N-феніламінометил)феніламіноетансульфонокислота	
BzAMSA	N-(бензил)аміоетансульфонокислота	

пригнічення фосфогліцерат мутази (Phosphoglycerate mutase), яка є ферментом, причетним до гліколізу, пентозофосфатного циклу, синтезу серину в пухлинних клітинах. У багатьох пухлинних тканинах фосфогліцерат мутаза I є значно експресованою, що зумовлює протипухлинну активність сполуки HEAMSA, інгібітора цього ферменту [13]. Імуносупресивний ефект («лікування ревматоїдного

артриту та аутоімунних захворювань») потенційно присутній у сполуки PhAMPhAMSA.

Практично для всіх досліджених похідних ASA прогнозується противірусна та протигрибкова активність. Так, HEAMSA, PrAMSA, BuAMSA, tBuAMSA, HpAMSA виявили здатність пригнічувати екзорибонуклеазу II (Exoribonuclease II) – фермент, що відповідає за екзонуклеолітичний

Таблиця 2

PASS-аналіз похідних аміометансульфонової кислоти

	P_a	Activity
HEAMSA	0,822	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
	0,810	Antihypoxic
	0,803	Exoribonuclease II inhibitor
	0,777	Endoglycosylceramidase inhibitor
	0,773	Sugar-phosphatase inhibitor
	0,723	Phosphoglycerate mutase inhibitor
	0,720	Phobic disorders treatment
	0,713	IgA-specific serine endopeptidase inhibitor
	0,710	Cl ⁻ -transporting ATPase inhibitor
PrAMSA	0,876	IgA-specific serine endopeptidase inhibitor
	0,844	Exoribonuclease II inhibitor
	0,807	Cutinase inhibitor
	0,777	Antihypoxic
	0,776	Cl ⁻ -transporting ATPase inhibitor
	0,776	Sugar-phosphatase inhibitor
	0,753	Endoglycosylceramidase inhibitor
	0,726	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
	0,725	Mucomembranous protector
	0,703	Phobic disorders treatment
BuAMSA	0,910	IgA-specific serine endopeptidase inhibitor
	0,886	Exoribonuclease II inhibitor
	0,828	Cutinase inhibitor
	0,814	Antihypoxic
	0,797	Sugar-phosphatase inhibitor
	0,761	Endoglycosylceramidase inhibitor
	0,742	Cl ⁻ -transporting ATPase inhibitor
	0,732	Pro-opiomelanocortin converting enzyme inhibitor
	0,735	Mucomembranous protector

	P_a	Activity
tBuAMSA	0,933	Analgesic, non-opioid
	0,901	Analgesic
	0,809	Cutinase inhibitor
	0,795	IgA-specific serine endopeptidase inhibitor
	0,780	Cl ⁻ -transporting ATPase inhibitor
	0,777	Endoglycosylceramidase inhibitor
	0,771	Sugar-phosphatase inhibitor
	0,729	Antihypoxic
	0,711	Exoribonuclease II inhibitor
	0,702	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
HpAMSA	0,919	IgA-specific serine endopeptidase inhibitor
	0,896	Exoribonuclease II inhibitor
	0,847	Cutinase inhibitor
	0,815	Sugar-phosphatase inhibitor
	0,811	Antihypoxic
	0,767	Endoglycosylceramidase inhibitor
	0,753	Pro-opiomelanocortin converting enzyme inhibitor
	0,743	Mucomembranous protector
	0,719	Superoxide dismutase inhibitor
	0,701	Cl ⁻ -transporting ATPase inhibitor
BzAMSA	0,825	Antihypoxic
	0,777	Glycosylphosphatidylinositol phospholipase D inhibitor
	0,772	Mucomembranous protector
	0,762	IgA-specific serine endopeptidase inhibitor
	0,733	Cl ⁻ -transporting ATPase inhibitor
	0,732	Sugar-phosphatase inhibitor
	0,702	Cutinase inhibitor
PhAMPAMSA	0,854	Rheumatoid arthritis treatment
	0,831	Autoimmune disorders treatment
	0,804	Antipyretic
	0,795	Antimycobacterial
	0,780	Antituberculosic
	0,714	IgA-specific serine endopeptidase inhibitor
	0,705	Antihypoxic
	0,703	Antileprosy

розрив з утворенням нуклеозид 5'-фосфату. За показником P_a сполуки розташувались наступним чином: HpAMSA > BuAMSA > PrAMSA > HEAMSA > tBuAMSA ($P_a = 0,711... 0,896$). Розуміння процесу реплікації збудника гострого респіраторного синдрому коронавірусу 2 (SARS-CoV-2) є необхідним для розвитку сучасних противірусних препаратів. Серед білків, необхідних для реплікації геному SARS-CoV-2 – неструктурний білок 14 (NSP14), який є біфункціональним ферментом з

N-закінченням 3'-5' екзорибонуклеази і C-закінченням N7-метилтрансферази, а також його додатковий білок NSP10 [14]. Білок NSP14 SARS-CoV-2 завдяки 3'-5' екзорибонуклеазній активності відповідає за усунення неспівпадінь, що виникають під час подвоєння геному. Імовірно, що антиретровірусний препарат Ритонавір може пригнічувати екзорибонуклеазну активність NSP14, який у свою чергу здатен послаблювати інгібуючу дію противірусних препаратів, таких як Ремдесивір, Фавіпіравір і Рибавірин. Отже, наведені похідні AMSA можуть виявляти противірусну активність самостійно, а також посилювати дію вище згаданих противірусних препаратів [15]. У сполуки PhAMPhAMSA передбачається протибактеріальна активність відносно мікобактерій, зокрема, збудників туберкульозу та лепри. Сполуки PrAMSA, BuAMSA, tBuAMSA, HpAMSA, VzAMSA ($P_a = 0,702...0,847$) згідно з результатами PASS-прогнозу здатні пригнічувати активність кутинази (*Cutinase inhibitor*), що може зумовлювати вплив на певні бактерії, зокрема, збудника туберкульозу.

Практично всі досліджувані сполуки ймовірно пригнічують активність ферменту ендоглюкозилцерамідази (Endoglycosylceramidase), що належить до родини гідролаз ($P_a = 0,753...0,777$; згідно з P_a HEAMSA = tBuAMSA > HpAMSA > BuAMSA > PrAMSA). Ці ферменти гідролізують O- та S-глікозильні сполуки з утворенням серед інших і цераміду. Згідно з даними літератури, церамід і його глікофінголіпідні метаболіти залучені до патогенезу інсулінорезистентності. Еспериментальне застосування сполуки, що пригнічує перехід цераміду до глікофінголіпідів, призвело до зменшення рівня глікемії й глікозильованого гемоглобіну, поліпшення

толерантності до глюкози в тварин [16]. Крім того, практично всі досліджені сполуки (крім PhAMPhAMSA) ймовірно пригнічують фермент цукор-фосфатазу (Sugar-phosphatase) ($P_a = 0,732...0,815$; HpAMSA > BuAMSA > PrAMSA > HEAMSA > tBuAMSA > VzAMSA), який каталізує вивільнення цукру з його сполуки з фосфатом. Це також може зумовлювати гіпоглікемічний ефект, оскільки пригнічення близького за будовою ферменту – глюкозо-6-фосфатази – призводить до збільшення секреції інсуліну та зменшення рівня глюкози в крові натщесерце [17].

У всіх досліджених похідних AMSA, крім VzAMSA, прогнозується антигіпоксича активність, за силою якою сполуки розташувались наступним чином: BuAMSA > HpAMSA > HEAMSA > PrAMSA > tBuAMSA > PhAMPhAMSA ($P_a = 0,705...0,814$), що може сприяти кращій життєздатності нейронів, міокардіоцитів тощо в умовах ішемії.

За результатами PASS-аналізу прогнозується здатність нових похідних AMSA впливати на ЦНС. Так, сполуки HEAMSA і PrAMSA можуть викликати антифобічну (анксіолітичну) дію, сполука tBuAMSA з високою ймовірністю може спричиняти анагетичну дію, PhAMPhAMSA – антипіретичну дію, сполуки BuAMSA, HpAMSA можуть бути інгібіторами про-опіомеланокортин (POMC) конвертуючого ферменту (Pro-opiomelanocortin converting enzyme inhibitor). POMC є прогормоном, з якого утворюються кілька менших за розміром гормонів, зокрема, адренкортикотропний гормон, меланоцит-стимулюючий гормон, а також бета-ліпотропін і бета-ендорфін. Тому пригнічення процесу лізису POMC може впливати на ендокринну систему та функціонування антиноцицептивної системи [18].

У деяких похідних AMSA (BzAMSA > HpAMSA > BuAMSA > PrAMSA; $P_a = 0,725...0,772$) ймовірно є захисна дія стосовно мембран слизових оболонок (Mucosmembranous protector), що проявляється зниженням проникності слизових оболонок шляхом денатурації білків і утворенням захисного бар'єра (тобто, наявність в'язучої або протизапальної дії).

Більшість досліджених сполук імовірно здатні пригнічувати Cl⁻-транспортуючу АТФаза (tBuAMSA > PrAMSA > BuAMSA > BzAMSA > HEAMSA > HpAMSA; $P_a = 0,701...0,780$). Загалом відомо про 7 різних механізмів транспорту іонів хлору крізь клітинні мембрани, зокрема, аніон-пов'язаний антипорт, натрієвий симпорт, натрій-калій-хлорний симпорт, калій-хлорний симпорт, протон-зв'язаний симпорт, електрохімічний зв'язаний процес і хлорні канали [19]. Cl⁻-стимульована АТФаза є звичайним атрибутом практично всіх біологічних мембран з найбільшою локалізацією в мітохондріях. Сучасні дослідження Cl⁻-стимульованої АТФази і транспорту хлору в тих самих мембранних системах передбачає участь АТФази в русі хлору проти електрохімічного градієнта крізь клітинні мембрани. Таким чином, блокада Cl⁻-транспортуючої АТФази може впливати на процеси реабсорбції в нирках, проведення імпульсу в провідній системі серця, у нейрональних мережах ЦНС.

Згідно з отриманими даними, наявність 4-(N-феніламінометил)феніл радикала (сполука PhAMPhAMSA) супроводжувалась імовірною відсутністю протипухлинної, протиретровірусної, протидіабетичної та мембранопротекторної активності, водночас лише за наявності даного радикала передбачається протимікобактеріальна активність (протитуберкульозна,

протилепрозна дія). Присутність N-(бензил) радикала (сполука BzAMSA) асоціювалась з імовірною відсутністю протиретровірусної, протидіабетичної та протигіпоксичної активності; наявність N-(2-гідроксиетил) радикала (сполука HEAMSA) – з відсутністю протибактеріальної та мембранопротекторної активності. Найперспективнішими для подальших експериментальних досліджень є похідні AMSA з N-(гептил) радикалом (HpAMSA), N-(бутил) радикалом (BuAMSA), N-(пропіл) радикалом (PrAMSA), у яких передбачається найбільша протиретровірусна, протибактеріальна, мембранопротекторна й антигіпоксична дія. Попередні експериментальні дослідження показали практичну нетоксичність за умов внутрішньоочеревинного введення сполук HEAMSA ($LD_{50} = 2110$ мг/кг) і tBuAMSA ($LD_{50} = 3020$ мг/кг) [9], а також наявність певної активності проти вірусу грипу в сполук tBuAMSA, BzAMSA [2].

Таким чином, наведені дані свідчать про перспективність доклінічних досліджень сполук – похідних AMSA, зокрема, HpAMSA, BuAMSA, PrAMSA.

Висновки

1. З високим ступенем імовірності згідно з розрахунками PASS у досліджених нових похідних AMSA може спостерігатися протипухлинна, імуносупресивна, гіпоглікемічна, противірусна, нейротропна, антигіпоксична та інші дії.
2. За ймовірністю протипухлинної активності як найпотужніші передбачаються сполуки з шифром HEAMSA і BzAMSA; за гіпоглікемічною та противірусною дією – HpAMSA, BuAMSA і PrAMSA; за антигіпоксичною дією – BuAMSA і HpAMSA.

1. Development of a novel sulfonate ester-based prodrug strat toxicity and antiviral action of the aminomethanesulphonic acid and its N-alkylated derivatives. R. E. Khoma, A.-A. A. Ennan, P. B. Antonenko et al. 29th International Conference on Antiviral Research (ICAR), 17–21 April 2016, La Jolla, CA: program and abstracts. La Jolla, CA, 2016. P. 78–79.
2. Synthesis, antioxidant and anti-influenza activity of aminomethanesulphonic acids. R. E. Khoma, V. O. Gelmboldt, A.-A. A. Ennan et al. *Pharm. Chem. J.* 2019. V. 53 (5). P. 436–439. <https://doi.org/10.1007/s11094-019-02016-w>.
3. Investigations of the antimicrobial activity of aminomethanesulfonic acids against strains of *Staphylococcus aureus* with different antimicrobial susceptibility. T. L. Hrydina, R. E. Khoma, A.-A. A. Ennan et al. *Zaporozhye Med. J.* 2019. V. 21 (2). P. 234. <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2019.2.161502>.
4. Dipeptide vinyl sultams: synthesis via the Wittig-Horner reaction and activity against papain, falcipain-2 and Plasmodium falciparum. C. Valente, R. C. Guedes, R. Moreira et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2006. V. 16 (15). P. 4115–4119. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.04.079>.
5. Novel HCV NS5B polymerase inhibitors: discovery of indole C2 acyl sulfonamides. G. N. Anilkumar, O. Selyutin, S. B. Rosenblum et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2012. V. 22 (1). P. 713–717. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.10.041>.
6. Discovery of AMG 232, a potent, selective, and orally bioavailable MDM2-p53 inhibitor in clinical development. D. Sun, Z. Li, Y. Rew et al. *J. Med. Chem.* 2014. V. 57 (4). P. 1454–1472. <https://doi.org/10.1021/jm401753e>.
7. Ripps H., Shen W. Review: taurine: a «very essential» amino acid. *Mol. Vis.* 2012. V. 18. P. 2673–2686. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3501277/>
8. Impact of acamprosate on plasma amyloid- β precursor protein in youth: a pilot analysis in fragile X syndrome-associated and idiopathic autism spectrum disorder suggests a pharmacodynamic protein marker. C. A. Erickson, B. Ray, B. Maloney et al. *J. Psychiatr. Res.* 2014. V. 59. P. 220–228. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.07.011>.
9. Synthesis, crystal structure, and spectral characteristics of N-(N propyl) aminomethanesulfonic acid. acute toxicity of aminomethanesulfonic acid and its N-alkylated derivatives. R. E. Khoma, V. N. Baumer, P. B. Antonenko et al. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii.* 2019. V. 6. P. 255–262. <https://doi.org/10.32434/0321-4095-2019-127-6-255-262>.
10. Aminomethanesulfonic Acids as Reaction Products in $\text{SO}_2\text{-NH}_2\text{Alk-CH}_2\text{O-H}_2\text{O}$ Systems: Synthesis and Structure. R. E. Khoma, V. O. Gelmboldt, V. N. Baumer et al. *R. J. Gen. Chem.* 2021. V. 91 (2). P. 173–180. <https://doi.org/10.1134/S1070363221020043>.
11. Du X., Low M. G. Down-regulation of glycosylphosphatidylinositol-specific phospholipase D induced by lipopolysaccharide and oxidative stress in the murine monocyte-macrophage cell line RAW 264.7. *Infect. Immun.* 2001. V. 69 (5). P. 3214–3223. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.5.3214-3223.2001>.
12. Inhibition of glycosylphosphatidylinositol (GPI) phospholipase D by suramin-like compounds. G. Brunner, L. Zalkow, E. Burgess et al. *Anticancer Res.* 1996. V. 16 (5A). P. 2513–2516. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8917344/>
13. Li N., Liu X. Phosphoglycerate mutase 1: its glycolytic and non-glycolytic roles in tumor malignant behaviors and potential therapeutic significance. *Onco Targets Ther.* 2020. V. 13. P. 1787–1795. <https://doi.org/10.2147/OTT.S238920>.
14. Riccio A. A., Sullivan E. D., Copeland W. C. Activation of the SARS-CoV-2 NSP14 3'–5' exoribonuclease by NSP10 and response to antiviral inhibitors. *J. Biol. Chem.* 2022. V. 298 (1). P. 101518. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101518>.
15. Narayanan N., Nair D. T. Ritonavir may inhibit exoribonuclease activity of nsp14 from the SARS-CoV-2 virus and potentiate the activity of chain terminating drugs. *Int. J. Biol. Macromol.* 2021. V. 168. P. 272–278. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.12.038>.
16. Pharmacological inhibition of glucosylceramide synthase enhances insulin sensitivity. J. M. Aerts, R. Ottenhoff, A. S. Powlson et al. *Diabetes.* 2007. V. 56 (5). P. 1341–1349. <https://doi.org/10.2337/db06-1619>.
17. Glucose-6-phosphatase catalytic subunit 2 negatively regulates glucose oxidation and insulin secretion in pancreatic β -cells. M. Rahim, A. Y. Nakhe, D. R. Banerjee et al. *J. Biol. Chem.* 2022. V. 298 (4). P. 101729. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.101729>.
18. Cawley N. X., Li Z., Loh Y. P. 60 years of POMC: biosynthesis, trafficking, and secretion of pro-opiomelanocortin-derived peptides. *J. Mol. Endocrinol.* 2016. V. 56 (4). P. T77–97. <https://doi.org/10.1530/JME-15-0323>.
19. Gerencser G. A., Zhang J. Existence and nature of the chloride pump. *Biochim. Biophys. Acta.* 2003. V. 1618 (2). P. 133–139. <https://doi.org/10.1016/j.bbamem.2003.09.013>.

П. Б. Антоненко, Р. Є. Хома, Я. В. Рожковський, В. Й. Кресюн
Прогнозування біологічної активності похідних амінометансульфонової кислоти

Одним з найперспективніших шляхів розробки потенційних лікарських препаратів залишається спрямований синтез нових сполук, у тому числі серед похідних амінометансульфонової кислоти (AMSA).

Мета дослідження – оцінка потенційної біологічної та фармакологічної активності низки похідних AMSA за допомогою комп'ютерної системи PASS.

Розрахунок потенційної біологічної активності похідних AMSA проводили за допомогою PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Показник (імовірності) P_a від 0,7 до 1,0 свідчить про високу ймовірність активності. Були досліджені: N-(2-гідроксиетил)-AMSA (HEAMSA), N-(пропіл)-AMSA (PrAMSA), N-(бутил)-AMSA (BuAMSA), N-(трет-бутил)-AMSA (tBuAMSA), N-(гептил)-AMSA (HrAMSA), 4-(N-феніламінометил)феніл-AMSA (PhAMPhAMSA), N-(бензил)-AMSA (BzAMSA).

За результатами дослідження в чотирьох сполук (HEAMSA > BzAMSA > PrAMSA > tBuAMSA; $P_a = 0,702...0,822$) передбачається здатність пригнічувати глікозилфосфотидилінозитол фосфоліпазу D, що вказує на можливість пригнічувати ріст пухлинних і стовбурових клітин. Сполуки HEAMSA, PrAMSA, BuAMSA, tBuAMSA, HrAMSA виявили здатність пригнічувати екзорибонуклеазу II, що зумовлює наявність протівірусної активності. Практично всі досліджувані сполуки ймовірно пригнічують активність ферментів ендоглюкозилцерамідази та цукор-фосфатази, що може зумовлювати гіпоглікемічну активність. При цьому за останньою активністю $P_a = 0,732...0,815$, а за силою дії сполуки розташувались наступним чином: HrAMSA > BuAMSA > PrAMSA > HEAMSA > tBuAMSA > BzAMSA. У всіх досліджених похідних AMSA, крім BzAMSA, прогнозується антигіпоксична активність, за силою якої сполуки розташувались наступним чином: BuAMSA > HrAMSA > HEAMSA > PrAMSA > tBuAMSA > PhAMPhAMSA ($P_a = 0,705...0,814$). Сполуки HEAMSA і PrAMSA можуть викликати анксиолітичну дію, сполука tBuAMSA – анагетичну дію, PhAMPhAMSA – антипіретичну дію, сполуки BuAMSA, HrAMSA можуть пригнічувати про-опіомеланокортин (POMC) конвертуючий фермент. POMC є прогормоном, з якого утворюються адренкортикотропний і меланцит-стимулюючий гормони, а також бета-ліпотропін і бета-ендорфін. Тому пригнічення процесу лізису POMC може впливати на ендокринну й антиноцицептивну системи.

Таким чином, наведені дані свідчать про перспективність доклінічного дослідження нових похідних амінометансульфонової кислоти.

Ключові слова: біологічна активність, похідні амінометансульфонової кислоти, PASS-аналіз

П. Б. Антоненко, Р. Е. Хома, Я. В. Рожковский, В. И. Кресюн
Прогнозирование биологической активности производных аминотансульфоновой кислоты

Одним из наиболее перспективных путей разработки потенциальных лекарственных препаратов остается целенаправленный синтез новых соединений, в том числе среди производных аминотансульфоновой кислоты (AMSA).

Цель исследования – оценка потенциальной биологической и фармакологической активности ряда производных AMSA с помощью компьютерной системы PASS.

Расчет потенциальной биологической активности производных проводили с помощью PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances). Показатель (вероятности) P_a от 0,7 до 1,0 свидетельствует о высокой вероятности активности. Были изучены: N-(2-гидроксиэтил)-AMSA (HEAMSA), N-(пропил)-AMSA (PrAMSA), N-(бутил)-AMSA (BuAMSA), N-(трет-бутил)-AMSA (tBuAMSA), N-(гептил)-AMSA (HrAMSA), 4-(N-фениламинометил)фенил-AMSA (PhAMPhAMSA), N-(бензил)-AMSA (BzAMSA).

По результатам проведенного исследования у четырех соединений (HEAMSA > BzAMSA > PrAMSA > tBuAMSA; $P_a = 0,702...0,822$) прогнозируется способность угнетать глицерилфосфотидил-инозитол фосфолипазу D, что определяет способность угнетать рост опухолевых и стволовых клеток. Соединения HEAMSA, PrAMSA, BuAMSA, tBuAMSA, HrAMSA проявили способность ингибировать экзорибонуклеазу II, что предполагает наличие противовирусной активности. Практически все исследованные соединения предположительно угнетают ферменты эндоглюкозилцерамидазы и сахар-фосфатазы, что обуславливает вероятность гипогликемической активности. При этом по влиянию на последний фермент $P_a = 0,732...0,815$, а по силе действия соединения расположились следующим образом: HrAMSA > BuAMSA > PrAMSA > HEAMSA > tBuAMSA > BzAMSA. У всех исследованных производных AMSA, кроме BzAMSA, прогнозируется антигипоксическая активность, по силе которой соединения расположились следующим образом: BuAMSA > HrAMSA > HEAMSA > PrAMSA > tBuAMSA > PhAMPhAMSA ($P_a = 0,705...0,814$). Соединения HEAMSA и PrAMSA могут вызывать анксиолитическое действие, соединение tBuAMSA – анальгетическое действие, PhAMPhAMSA – антипиретическое действие, соединения BuAMSA, HrAMSA могут угнетать про-опиомеланокортин (POMC) конвертирующий фермент. POMC является прогормоном, из которого образуются адренкортикотропный и меланцит-стимулирующий гормоны, а также бета-липотропин и бета-ендор-

фин. Поэтому угнетение процесса лизиса POMC может оказывать влияние на эндокринную и антиноцицептивную системы.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о перспективности доклинического исследования новых производных аминотансульфоновой кислоты.

Ключевые слова: биологическая активность, производные аминотансульфоновой кислоты, PASS-анализ

P. B. Antonenko, R. Ye. Khoma, Y. V. Rozhkovskiy, V. Y. Kresyun
Prediction of the biological activity of aminomethansulfonic acid derivatives

The targeted synthesis of the new compounds including aminomethansulfonic acid (AMSA) derivatives remains one of the most promising way of the medicines development.

The aim of the research was an analysis of the biological and pharmacological activity of AMSA derivatives by PASS programm.

The evaluation of supposed biological activity among AMSA derivatives has been conducted by PASS analysis (Prediction of Activity Spectra for Substances). The index P_a (probability) from 0,7 to 1,0 proves a high probability of the corresponding activity. The following compounds have been studied: N-(2-hydroxyethyl)-AMSA (HEAMSA), N-(propyl)-AMSA (PrAMSA), N-(butyl)-AMSA (BuAMSA), N-(tert-butyl)-AMSA (tBuAMSA), N-(heptyl)-AMSA (HpAMSA), 4-(N-phenylaminomethyl)-phenyl-AMSA (PhAM-PhAMSA), N-(benzyl)-AMSA (BzAMSA).

According to the results obtained four compounds (HEAMSA > BzAMSA > PrAMSA > tBuAMSA; $P_a = 0,702...0,822$) showed a putative potency to inhibit an enzyme glycosylphosphatidylinositol phospholipase D that could be associated with a capacity to inhibit tumor and stem cells growth. Compounds HEAMSA, PrAMSA, BuAMSA, tBuAMSA, HpAMSA demonstrated supposed ability to inhibit an enzyme exoribonuclease II, which can determine an antiviral activity. Almost all studied compounds could inhibit the enzymes endoglycosylceramidase and sugar-phosphatase that can lead to hypoglycemic action. In addition, by the last activity with $P_a = 0,732...0,815$ according to potency the compounds can be ranged as follows: HpAMSA > BuAMSA > PrAMSA > HEAMSA > tBuAMSA > BzAMSA. For all studied AMSA compounds, except BzAMSA, the antihypoxic activity is predicted. According to antihypoxic potency compounds can be ranged as follows: BuAMSA > HpAMSA > HEAMSA > PrAMSA > tBuAMSA > PhAMPhAMSA ($P_a = 0,705...0,814$), compounds HEAMSA and PrAMSA can cause an anxiolytic action, compound tBuAMSA – analgesic action, PhAMPhAMSA – antipyretic action, compounds BuAMSA, HpAMSA can inhibit pro-opiomelanocortin (POMC) converting enzyme. POMC is a prohormone, from which adrenocorticotrophic and melanocyte-stimulating hormones can be formed as well as beta-lipotropin and beta-endorphin. That is why the inhibition of POMC breakdown may have an impact on endocrinic and antinociceptive system.

Thus, the results obtained indicate the prospects of further preclinical study of new aminomethansulfonic acid derivatives.

Key words: biological activity, aminomethansulfonic acid derivatives, PASS analysis

Надійшла: 29 березня 2022 р.

Прийнята до друку: 14 квітня 2022 р.

Контактна особа: Антоненко Петро Борисович, доктор медичних наук, професор, кафедра фармакології та фармакогнозії, Одеський національний медичний університет, буд. 2, пров. Валівський, м. Одеса, 65082. Тел.: + 38 0 97 587 56 36.
Електронна пошта: petrosantonenko@gmail.com