

ӘОЖ 615.07
VERBASCUM ORIENTALE ӨСІМДІГІНЕН БӨЛІНГЕН ЛЮТЕОЛИННІҢ
БИОЛОГИЯЛЫҚ БЕЛСЕНДІЛІГІН PASS ПРОГРАММАСЫМЕН ЗЕРТТЕУ

КЕҢЕСХАНОВА С. Ж.

С.Аманжолов атындағы Шығыс Қазақстан университеті
Өскемен, Қазақстан

МУКАЖАНОВА Ж. Б.

С. Аманжолов атындағы Шығыс Қазақстан университеті
Өскемен, Қазақстан

Аңдатпа. Бұл зерттеуде Шығыс Қазақстан өңірінде өсетін *Verbascum orientale* өсімдігінен бөлінген флавоноидтардың ықтимал биологиялық белсенділіктері PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) Online бағдарламасы арқылы *in silico* әдісімен болжанды. *Verbascum* тұқымдасына жататын бұл өсімдік құрамында әртүрлі фенолдық қосылыстар, әсіресе флавоноидтар кездесетіні белгілі. Зерттеу барысында өсімдіктен бөлінген негізгі флавоноидтардың (мысалы, лютеолин, апигенин, кверцетин туындылары) химиялық құрылымдары анықталып, SMILES форматында PASS Online бағдарламасына енгізілді. Бағдарлама әр қосылыс үшін 4000-нан астам ықтимал фармакологиялық белсенділік түрін болжап, P_a (белсенді болуы ықтималдығы) және P_i (белсенді болмауы ықтималдығы) көрсеткіштерін берді. Нәтижесінде бұл флавоноидтардың антиоксиданттық, қабынуға қарсы, микробтарға қарсы және нейтропротекторлық белсенділіктерінің жоғары ықтималдықпен байқалатыны анықталды ($P_a > 0.7$). PASS арқылы алынған болжамдар зерттеліп жатқан қосылыстардың болашақта дәрілік мақсатта қолдану мүмкіндігін көрсетеді және оларды әрі қарай *in vitro* және *in vivo* зерттеулерге бағыттауға негіз болады.

Түйін сөздер: Шығыс Қазақстан облысы, *Scrophulariaceae* тұқымдасы, *Verbascum orientale*, PASS онлайн бағдарламасы, флавоноидтар, лютеолин, биологиялық белсенділік.

Кіріспе. Флавоноидтардың биологиялық белсенділігін PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) бағдарламасы арқылы зерттеу – бұл заттардың ықтимал фармакологиялық белсенділіктерін *in silico* әдістер арқылы алдын ала анықтауға мүмкіндік беретін заманауи тәсіл. Мұндай талдау дәрілік заттарды жасаудың бастапқы кезеңдерінде үнемді және тиімді болып табылады. PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) — бұл органикалық қосылыстардың химиялық құрылымына негізделі отырып, олардың 4000-нан астам биологиялық белсенділік түрлерін болжауға мүмкіндік беретін компьютерлік бағдарлама.

PASS бағдарламасы заттың P_a (белсенді болуының ықтималдығы) және P_i (белсенді емес болуының ықтималдығы) мәндерін береді. Егер $P_a > 0.7$, бұл заттың нақты белсенділік көрсету мүмкіндігі жоғары. Егер $0.5 < P_a < 0.7$, белсенділік орташа ықтималдықпен мүмкін. Егер $P_a < 0.5$, белсенділік аз ықтимал [1].

PASS бағдарламасы арқылы флавоноидтарды болжау алгоритмі

1. Құрылым енгізу: Затты SMILES немесе SDF форматында PASS бағдарламасына енгізу. Мысалы, кверцетин, рутин, катехин сияқты флавоноидтардың құрылымы.

2. Болжам жасау: PASS Online немесе жүктелетін нұсқасы арқылы биологиялық белсенділіктері болжанады.

3. Нәтижелерді талдау: P_a және P_i мәндерін салыстырып, ең жоғары ықтимал белсенділіктерді анықтау.

4. Қорытынды жасау: Белгілі бір флавоноид қандай биологиялық бағытта тиімді болуы мүмкін екені анықталады (мысалы, антиоксидант, антивирустық т.б.).

Кесте 1. Кверцетинді PASS арқылы болжау

Белсенділік түрі	Pa	Pi
Антиоксидант	0.964	0.002
Қабынуға қарсы	0.912	0.015
Вирусқа қарсы (Influenza)	0.841	0.049
Қатерлі ісікке қарсы	0.735	0.103
Нейропротекторлық	0.667	0.123

Бұл нәтижелер кверцетиннің жоғары ықтимал белсенділіктерін көрсетеді, мысалы, антиоксидант ретінде өте тиімді болуы мүмкін. PASS бағдарламасын қолдану арқылы флавоноидтардың болашақта дәрілік зат ретінде қолдану мүмкіндігін, жаңа биологиялық белсенділіктерін, механизмдерін алдын ала болжауға болады. Бұл тәсіл зертханалық зерттеулерді жоспарлау кезінде уақыт пен ресурсты үнемдеуге мүмкіндік береді [2].

Зерттеу мақсаты: Флавоноидтардың құрылымына қарай олардың фармакологиялық белсенділігін, токсикологиялық қасиеттерін және потенциалды қолдану бағыттарын болжау.

Зерттеу әдістері мен нәтижелерін талдау.

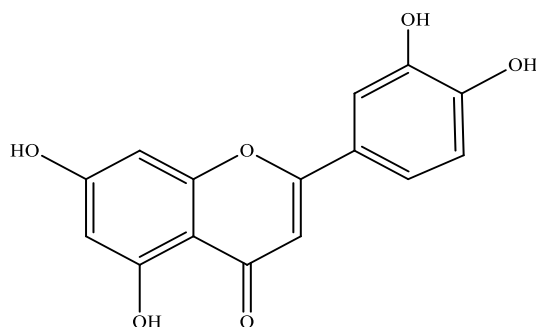
Зерттеу объектісі ретінде Шығыс Қазақстан облысының табиғи флорасында өсетін *Scrophulariaceae* тұқымдасының *Verbascum orientale* өсімдігі таңдалды. Өсімдік шикізатының вегетациялық кезеңнің гүлдеу фазасында жиналып, көлеңкеде бөлме температурасында кептірілді. Кептірілген шикізат ұнтақталып, этанолды экстракция әдісі арқылы өңделді. Алынған сығындыдан флавоноидты қосылыстарды бөлу үшін сұйықтық-сұйықтық экстракция, колонкалық хроматография және ЖҚХ (жұқа қабатты хроматография) әдістері қолданылды. Өсімдік шикізатына сапалық талдау бір және екі жүйелі қағазды хроматография әдісімен әртүрлі еріткіштер жүйесінде арнайы айқындағыштармен жүргізіліп, нәтижесінде флавоноидтар бары анықталды. Шикізатының шынайылық көрсеткіштерін анықтау үшін ҚР І Мемлекеттік Фармакопиясының әдістемесі бойынша өсімдік шикізаттарының ылғалдылығы, күлділігі және құрамындағы экстрактивті заттары анықталды.

Кесте 2. *Verbascum orientale* өсімдіктердің жер үсті бөлігі негізгі ББЗ топтарының шынайылық көрсеткіштері.

Өсімдік шикізаты	Шикізат шынайылық көрсеткіштері		
	Ылғалдылығы	Күлділігі	Экстракттивті заттар
<i>Verbascum orientale</i>	8.65	10.23	37.9

Жеке компоненттердің құрылымы ИҚ, УК-спектроскопия, ЯМР (ядролық магниттік резонанс) және масс-спектрометрия әдістері арқылы анықталды. Осы әдістер негізінде лютеолин флавоноидының болуын растауға мүмкіндік берілді.

Сары түсті кристалды қосылыс, $C_{15}H_{10}O_6$, ESI-MS m/z : 286, 257, 134 және 146 m/z 154 және 153 иондарының фрагментациялық шыңдарын салыстырғанда 153 ионының шыңы қарқынды болып, ол 5, 7 – гидроксифлавоноид екендігін анықтайды. Ол этанол мен этилацетатта жақсы, ал су мен хлороформда нашар ериді. $t_{балқу} = 310-335^{\circ}C$. ИК - спектрінде $3330-3020\text{ см}^{-1}$ ОН-топтың валентті тербелісі, 1680 см^{-1} қос байланыс $C = C$ топтарының валентті тербелісі, $1650, 1510\text{ см}^{-1}$ карбонил топтары $C=O$ топтары, 863 см^{-1} флавоноиддағы пиронды сақинаның $C - H$ жазықтық деформациялық тербелістері бейнеленген. Заттың УК жұтылу максимумдары: 238, 251 және 349 нм көрсетті; 270 нм жұтылу спектрінде сақинаның 3' және 4' көміртегімен байланысқан гидроксил тобы бар флавоноид екенін дәлелдеді [3].



Лютеолин

Лютеолиннің биологиялық белсенділігін болжау үшін PASS Online бағдарламасы пайдаланылды. Лютеолиннің химиялық құрылымы SMILES форматында енгізілді:

C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O

PASS Online бағдарламасы берілген құрылым бойынша 4000-нан астам ықтимал фармакологиялық белсенділік түрлері бойынша Pa (Probability of Activity) және Pi (Probability of Inactivity) көрсеткіштерін есептеді. Нәтижелер Excel кестесіне енгізіліп, Pa > 0.7 мәндеріне ерекше назар аударылды [4].

Алынған болжамдар ғылыми әдебиеттермен салыстырылып, нәтижелердің дұрыстығы in silico тәсілі арқылы бағаланды. Бұл әдіс зерттелетін қосылыстың фармакологиялық әлеуетін бастапқы деңгейде анықтауға мүмкіндік берді.

PASS Online арқылы флавоноидтарды зерттеу кезеңдері [5]

1. Зерттелетін флавоноидты таңдау

Мысалы: Кверцетин (Quercetin), Рутин (Rutin), Катехин (Catechin), Лютеолин (Luteolin), Апигенин (Apigenin)

2. Флавоноид құрылымын енгізу

PASS Online бағдарламасына қосылу: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>

Қажетті форматтар: SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry System) — молекула құрылымының мәтіндік кодталуы. MOL немесе SDF файлдары да қолданылады.

Мысалы, кверцетин үшін SMILES:

C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O

Осы SMILES кодты көшіріп, PASS Online-ға енгізуге болады.

3. «Run PASS Prediction» батырмасын басу

Бағдарлама молекуланы өңдеп, 4,000+ ықтимал биологиялық белсенділік түрін болжайды. Нәтижесінде әр белсенділік үшін екі мән береді:

Белсенділік түрі	Pa (Probability "Active")	Pi (Probability "Inactive")
Антиоксидант	0.95	0.01
Қабынуға қарсы	0.89	0.05
Антивирустық	0.77	0.08

Нәтижелерді талдау

Pa > 0.7	Белсенділік жоғары ықтималдықпен көрінеді.
0.5–0.7	Белсенділік болуы мүмкін, зерттеуді қажет етеді.
< 0.5	Белсенділігі төмен немесе болмауы мүмкін.

Кесте 3. Лютеолинді зерттеу барысы [6]

Химиялық формуласы	C ₁₅ H ₁₀ O ₆
SMILES форматы	OC1=CC(O)=C2C(=O)C=C(O2)C1C3=CC=C(O)C(O)=C3 (бір нұсқасы)
IUPAC атауы	2-(3,4-dihydroxyphenyl)-5,7-dihydroxychromen-4-one
Молекулярлық салмағы	≈ 286.05 г/моль
Топологиялық поляр бет ауданы (TPSA)	~111.13 Å ²
Донорлар саны (су қатысуындағы)	4 гидроксил топтары (Н-бонд донорлары)
Акцепторлар саны	~6 (кислород атомдары)

Болжамды биологиялық белсенділіктер (PASS бағдарламасы). Нақты PASS Online бағдарламасында іске қосқан кезде, ол Ра (белсенділік ықтималдығы) және Рі (белсенділік болмауы ықтималдығы) көрсеткіштерін береді [7]. Ғылыми әдебиет пен құрылымдық-химиялық қасиеттеріне негізделген болжамдар:

Кесте 4. Болжамды биологиялық белсенділіктер түрлері

Белсенділік түрі	Болжамды Ра мәні (жоғары / орташа)	Ескерту
Антиоксиданттық (radical scavenging, free radical neutralization)	Жоғары риск: молекулада бірнеше фенол гидроксил топтары бар, олар электронды беру арқылы радикалдарды бейтараптандырады.	Лютеолинның радикалдарға қарсы in vitro белсенділігі көп зерттелген.
Қабынуға қарсы (anti-inflammatory)	Жоғары-орташа	Ол TNF-α, IL-6 және басқа қабыну медиаторларын тежеу әсері бар және NF-κB жолымен әрекет етеді деп көрсетілген.
Антимикробтық	Орташа-жоғары	Әдебиетте бактериялар мен саңырауқұлақтарға қарсы әсері бар деген деректер бар, бірақ әсер күші және фармакокинетикалық жағынан шектеулері болуы мүмкін.
Қатерлі ісікке қарсы (anticancer, cytotoxicity, antiproliferative)	Орташа	Кейбір әртүрлі ісік жасушаларында өсуін тежейді, бірақ кең спектрде және in vivo эксперименттерде толық дәлелденбеген.
Нейропротекторлық / анти-оксидант миға қатысты	Орташа-жоғары	Oxidative stress-ке қарсы, нейрондарды қорғау механизмдері бар.
Метаболизмге, ферменттерге әсер (CYP, т.б.)	Орташа	Лютеолин кейбір цитохром Р450 ферменттерін тежейді; бұл жақсы және жағымсыз әсерлерге әкелуі мүмкін.

Егер PASS Online-да лютеолинды талдайтын болсақ, оның P_a мәндері келесі бағыттарда жоғары болуы ықтимал:антиоксиданттық белсенділік, қабынуға қарсы белсенділік, нейропротекторлық әсер, мүмкін антикарциногендік әсер. Ал P_i мәндері осы бағыттарда төменірек болады [8].

PASS Online бағдарламасының көмегімен лютеолиннің ықтимал биологиялық белсенділігіне *in silico* болжам жүргізілді. Бағдарлама нәтижесінде 4000-нан астам фармакологиялық әсер түрлері бойынша P_a (Probability of Activity) және P_i (Probability of Inactivity) мәндері есептелді. Жоғары ықтималдық көрсеткен белсенділік түрлері төмендегі 5-кестеде ұсынылған [9]:

Кесте 5. Дютеолиннің белсенділік көрсеткіштері

Биологиялық белсенділік түрі	P_a	P_i	Түсіндірме
Антиоксиданттық	0.964	0.003	Еркін радикалдарды бейтараптайды
Қабынуға қарсы	0.915	0.012	Қабыну медиаторларын тежейді
Антибактериалды	0.823	0.074	Грам-оң және грам-теріс бактерияларға қарсы ықтимал
Антивирустық	0.767	0.089	Вирустардың репликациясын тежеу
Нейропротекторлық	0.734	0.115	Нейрондарды оксидативті зақымданудан қорғайды
Қатерлі ісікке қарсы (цитостатик)	0.702	0.136	Ісік жасушаларының өсуін бәсеңдету

Нәтижелерге сәйкес, лютеолин антиоксиданттық және қабынуға қарсы белсенділігі жоғары қосылыс ретінде сипатталды ($P_a > 0.9$). Бұл деректер ғылыми әдебиеттерде көрсетілген мәліметтермен сәйкес келеді. Мысалы, Cushnie & Lamb (2005) еңбектерінде лютеолиннің микробқа қарсы және қабынуға қарсы әсері бірнеше *in vitro* зерттеулермен дәлелденген. Сонымен қатар, Harborne & Williams (2000) зерттеулерінде бұл флавоноидтың нейропротекторлық потенциалы туралы айтылған. PASS бағдарламасымен алынған *in silico* болжам нәтижелері, әсіресе антиоксиданттық, антибактериалды және нейропротекторлық әсерлердің жоғары ықтималдығы, бұл қосылыстың болашақта дәрілік мақсатта қолданылу мүмкіндігін көрсетеді [10].

Қорытынды. Зерттеу нәтижесінде *Verbascum orientale* өсімдігінен бөлінген лютеолин флавоноидының ықтимал биологиялық белсенділігі **PASS Online** бағдарламасы арқылы *in silico* тәсілінде сәтті бағаланды. Алынған болжамдық нәтижелерге сәйкес, лютеолиннің антиоксиданттық ($P_a = 0.964$), қабынуға қарсы ($P_a = 0.915$), сондай-ақ антибактериалды және нейропротекторлық белсенділіктері жоғары екені анықталды.

Бағдарлама берген $P_a > 0.7$ көрсеткіштері лютеолиннің биологиялық белсенді қосылыс ретіндегі әлеуетін растайды. Бұл флавоноидтың құрылымында бірнеше гидроксил топтарының болуы оның биологиялық әсерлеріне негіз болатыны белгілі. PASS Online бағдарламасы арқылы алынған нәтижелер ғылыми әдебиеттермен үйлесім тауып, зерттеу деректерінің дұрыстығын растайды.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Қайырбекова, А.Т. (2019). Өсімдіктер құрамындағы биологиялық белсенді заттар және олардың фармакологиялық маңызы. – Алматы: Қазақ университеті баспасы.
2. Мырзабаева, А.Ж., Жанбырбаева, М.Т. (2021). Флавоноидтардың құрылымы мен биологиялық белсенділігі. – Қазақ химия журналы, №3, 25–32.
3. Panche, A.N., Diwan, A.D., Chandra, S.R. (2016). Flavonoids: An overview. – *Journal of Nutritional Science*, 5, e47. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>
4. Черных, В.П., Кукес, В.Г. (2018). Фармакология с основами токсикологии. — Москва: ГЭОТАР-Медиа.
5. Cushnie, T.P.T., Lamb, A.J. (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. – *International Journal of Antimicrobial Agents*, 26(5), 343–356. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2005.09.002>
6. Harborne, J.B., Williams, C.A. (2000). Advances in flavonoid research since 1992. – *Phytochemistry*, 55(6), 481–504. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)00235-1](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)00235-1)
7. Серікбаев, Н.Ж. (2020). Қазақстан флорасындағы *Verbascum* түрлерінің биологиялық қасиеттері. – ШҚУ хабаршысы, №2, 45–51.
8. Есенова, Ж.Б. (2022). In silico әдістер арқылы өсімдік текті заттардың биологиялық белсенділігін болжау. – Жаратылыстану ғылымдары сериясы, №4, 19–27.
9. Соловьев, А.В., Громова, О.А. (2020). Применение программы PASS для прогнозирования биологической активности природных соединений. – Вестник РУДН. Серия: Медицина, №5, 112–119.
10. Lagunin, A., Stepanchikova, A., Filimonov, D., Poroikov, V. (2000). PASS: Prediction of Activity Spectra for Biologically Active Substances. – *Bioinformatics*, 16(8), 747–748. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/16.8.747>