

**МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНО БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ (S)- α -АЛЛИЛГЛИЦИНСОДЕРЖАЩИХ ПЕПТИДОВ,
ВЫЯВЛЕНИЕ ИХ ВОЗМОЖНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ
С ПОМОЩЬЮ ПРОГРАММЫ ПАСС-ОНЛАЙН И ЦЕЛЕВОЙ СИНТЕЗ**

Ю. М. ДАНГЯН^а, Т. О. САРГСЯН^{а,б}, В. Т. ДАНГЯН^а, С. М. ДЖАМГАРЯН^а,
Э. А. ГЮЛУМЯН^а, Г. А. ПАНОСЯН^б, А. О. ЦАТУРЯН^{а,б} и А. С. САГЯН^{а,б}

^а Научно-производственный центр "Армбиотехнология"
НАН Республики Армения

Армения, 0056, Ереван, ул. Гюрджяна, 14
Факс: (374-10)654183, E-mail: armbiotech@gmail.com

^б Ереванский государственный университет
Армения, 0025, Ереван, ул. А. Манукяна 1

^в Центр исследования молекулы НАН Республики Армения
Армения, 0014, Ереван, пр. Азатутян, 26

Поступило 10VI 2016

С помощью программы Пасс-онлайн выявлены возможные биологические свойства (S)- α -аллилглицинсодержащих ди-, три- и тетрапептидов. Установлено, что последние обладают разнообразной биологической активностью в зависимости от конкретной структуры молекулы. Все исследованные пептиды могут являться потенциальными ингибиторами ряда ферментов и псевдолизина, а также противовоспалительными средствами слизистой оболочки. Показано, что деблокирование N-трет-бутилоксикарбонилпептидов приводит к усилению вышеуказанных свойств; наибольшая активность ожидается в случае (S)-аланил-(S)- α -аллилглицина.

Некоторые более активные пептиды были синтезированы на базе N-трет-бутилоксикарбонил-(S)-аланина и энантиомерно чистой небелковой аминокислоты (S)- α -аллилглицина.

Синтезированные ди-, три- и тетрапептиды подвергнуты деблокированию.

Табл. 2, библиограф. ссылок 6.

Уже более 70 лет проводятся исследования в области синтеза и изучения пептидов, а также возможности их внедрения в медицинскую практику [1]. Согласно литературным данным, на сегодняшний день насчитывается более 750 синтетических пептидных препаратов, из которых 60 зарегистрированы как лекарственные препараты, 150 находятся

на стадии клинических испытаний, а 500 синтетических пептидов — на доклинической стадии испытаний. Следует отметить, что большинство из них содержит небелковые аминокислотные остатки [2].

Установлено, что остаток небелковой аминокислоты протравливает процесс узнавания фермента-субстрата, что, в свою очередь, приводит к замедлению разрушения пептидной связи. Эти и другие свойства пептидов, содержащих фрагмент небелковой аминокислоты, позволяют создавать на их основе физиологически и фармакологически активные препараты [3].

Некоторые из синтетических пептидных лекарственных средств приведены ниже (табл. 1).

Учитывая широкий спектр биологических свойств пептидов, мы сочли актуальным изучить спектр возможных биологических активностей ди-, три- и тетрапептидов, содержащих (*S*)- α -аллилглицин, с помощью компьютерной программы ПАСС. Пасс-онлайн является вспомогательным инструментом для оценки общего биологического потенциала органических лекарствовподобных молекул [4]. С ее помощью можно прогнозировать более 3500 видов активностей, для чего требуется только структурная формула данного соединения.

Результаты исследований выражаются значениями (P_a) и (P_i) в области от 0 до 1.

С помощью Пасс-онлайн прогнозировались более 30 (*S*)- α -аллилглицинсодержащих ди-, три и тетрапептидов, из которых наиболее активные приведены в табл. 2.

P_a (probability "to be active") оценивает вероятность принадлежности изучаемого соединения к субклассу активных соединений на основе схожести структуры с теми молекулами, которые являются наиболее типичными в данном субнаборе « активные».

P_i (probability "to be inactive") оценивает вероятность принадлежности изучаемого соединения к субклассу неактивных соединений "неактивные".

Как видно из табл. 2, все изученные пептиды, по всей вероятности, могут быть ингибиторами ряда ферментов и псевдолизина, а также обладать противовоспалительными свойствами при воспалении слизистой оболочки.

Деблокирование N-трет-бутилоксикарбонилпептидов приводит к усилению вышеуказанных свойств (табл. 2).

Исходя из вышеизложенного нам представлялось актуальным осуществить синтез ряда пептидов, содержащих N-трет-бутилоксикарбонил-(*S*)-аланильный фрагмент (**3**) (схема 1), глицин (**9**) (схема 2), а также небелковую аминокислоту (*S*)- α -аллилглицин (**7**) (схема 2). Синтез пептидов осуществлен методом активированных эфиров в растворе, отличающимся простотой и позволяющим получать конечные продукты

Таблица 1

Синтетические пептидные лекарственные препараты

Международное непатентованное название	Названия брендов	Аминокислотная последовательность	Фармацевтические компании	Показания к применению
Enalapril maleate	Enalapril Maleate, Renitec, Vasotec	(S)-1-[N-[1-(этоксикарбонил)-3-фенилпропил]-Ala]-Pro-OH, малеат	Biovail Pharms, Merck Sharp & Dohme, Apothecon, Genpharm, Ivax Pharms	Повышенное кровяное давление
Lisinopril	Lisinopril, Prinivil, Zestril	(S)-1-[N ² -(1-карбокси-3-фенилпропил)-Lys]-Pro-OH	AstraZeneca, Merck Sharp & Dohme, Actavis Elizabeth	Повышенное кровяное давление, сердечная недостаточность
Saralasin acetate	Sarenin	H-Sar-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Ala-OH, [1-саркосил-8-аланилангиотензин II]	Norwich-Eaton Pharms, Procter & Gamble	Повышенное кровяное давление
Liraglutide	Victoza	His-Ala-Glu-Gly-ThrPhe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-GlnAla-Ala-N ⁶ -[N-(1-оксигексадецил)-L-γ-Glu]-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly-OH	Novo Nordisk	Сахарный диабет II типа
Bivalirudin trifluoroacetate hydrate	Angiomax, Angiox	D-Phe-Pro-Arg-Pro-Gly-Gly-Gly-Gly-Asn-Gly-Asp -Phe-Glu-Glu-Ile-Pro-Glu -Glu-Tyr-Leu-OH, три-фторацетат	Nycomed Pharma, Medicines Company	Антикоагулянт при нестабильной стенокардии
Ceruletide diethylamine	Takus, Tymtran	Pyr-Gln-Asp-Tyr(OSO ₃ H) -Thr-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂ , деэтиламин	Pharmacia and Upjohn, Farmitalia Carlo Erba	Диагностика функционального состояния желчного пузыря, поджелудочной железы, стимулятор желудочной секреции

Продолжение таблицы 1

Sincalide	Kinevac	H-Asp-Tyr(OSO ₃ H)-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂	Bracco Diagnostics	Диагностика функционального состояния желчного пузыря, поджелудочной железы, стимулятор желудочной секреции
Taltirelin hydrate	Ceredist	N-[(гексагидро-1-метил-2,6-диоксо-4-пиримидил)-карбонил] -His-Pro-NH ₂ , гидрат	Tanabe Seiyaku	Спинно-церебральная дегенерация / атаксии
Buserelin acetate	Bigonist, Suprefact	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Ser(OtBu)-Leu-Arg-Pro-NHEt	Sanofi-Aventis	Рак простаты
Histrelin acetate	Supprelin, Supprelin , Vantas	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-His(N-бензил)-Leu-Arg-Pro-NHEt ацетат	Endo Pharms, Roberts Pharma, Shire	Распространенный рак предстательной железы, центральное преждевременное половое созревание
Leuprolide acetate,	Eligard, Enantone, Lucrin, Depot, Lupron, Lupron	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NHEt, ацетат	Abbott, Alza, Astellas Pharma, Bayer, Labs, Bedford Genzyme, Johnson & Johnson,	Распространенный рак предстательной железы, рак молочной железы, центральное преждевременное половое созревание
Triptorelin pamoate	Decapeptyl, Diphoreline, Gonapeptyl, Pamorelin, Trelstar Depot,	Pyr-His-Trp-Ser-Tyr-D-Trp-Leu-Arg-Pro-Gly-NH ₂	Debiopharm, Ferring Pharms, Beaufour Ipsen Pharma, Watson Labs	Расширенный рак простаты, центральное преждевременное половое созревание, эндометриоз, миома матки, рак яичников, стимуляция в пробирке, оплодотворение
Abarelix acetate	Plenaxis	Ac-D-2Nal-D-4-хлорPhe-D-3-(3'-пиридил)-Ala-Ser-(N-Me)Tyr-D-Asn-Leu-изопропил-Lys-Pro-DAla-NH ₂ ацетат	Praecis Pharms, Speciality European Pharma	Рак простаты

Продолжение таблицы 1

Cetrorelix acetate	Cetrotide	Ac-D-2Nal-D-4-хлорPhe-D-3-(3'-пиридил)Ala-Ser-Tyr-D-Cit-Leu-Arg-Pro-D-Ala-NH ₂ ацетат	AEterna Zentaris, Merck-Serono	Ингибирование преждевременных ЛН скачков напряжения у женщин, контроль стимуляции яичников
Pentagastrin	Pentagastrin Injection BP, Peptavlon	((1,1-диметилэтокси)- карбонил)-β-Ala-Trp-Met-Asp-Phe-NH ₂	Cambridge Labs, SERB Labs, Wyeth-Ayerst Labs	Диагностика желудочной секреции
Octreotide acetate	Octreotide Acetate, Sandostatin,	H-D-Phe-c[Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys]-Thol, ацетат	Abraxis Pharma, Bedford Labs, Sandoz-Novartis Pharma,	Акромегалия, карциноидный синдром
Ganirelix acetate	Antagon, Ganirelix Acetate Injection, Orgalutran	Ac-D-2Nal-D-4-хлорPhe-D-3-(3'-пиридил)Ala-Ser-Tyr-D-(N9,N10-диэтил)-гомоArg-Leu-(N9,N10-диэтил)-гомоArg-Pro-D-Ala-NH ₂ ацетат	Organon	Ингибирование преждевременных ЛН скачков напряжения у женщин, контроль гиперстимуляции яичников

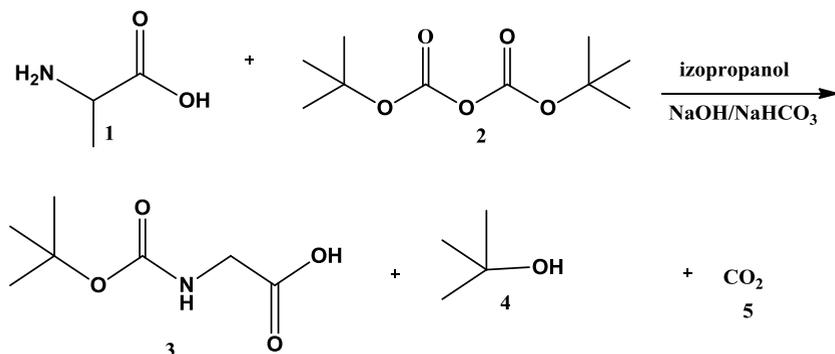
Таблица 2

Некоторые вероятные биологические активности пептидов

Пептиды	N-t-Boc-(S)-Ala-(S)- α -allylGly		(S)-Ala- α -allylGly		N-t-Boc-(S)-Ala-(S)- α -allylGly-Gly		(S)-Ala-(S)- α -allylGly-Gly		N-t-Boc-(S)-Ala-(S)- α -allylGly – Gly-Gly		(S)-Ala-(S)- α -allylGly – Gly-Gly	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Активность												
ингибитор бета-адренергик рецептор киназы	0.714	0.021	0.945	0.003	0.508	0.048	0.912	0.004	0.388	0.075	0.882	0.005
ингибитор протеин-глутамат метилэстеразы	0.913	0.004	0.841	0.009	0.866	0.007	–	–	0.829	0.010	0.643	0.027
лечение воспаления слизистых оболочек	0.707	0.024	0.928	0.005	0.637	0.036	0.900	0.007	0.689	0.026	0.922	0.005
ингибитор протеасом атфазы	0.646	0.023	0.725	0.011	0.771	0.007	–	–	0.753	0.008	0.805	0.005
ингибитор химозина	0.882	0.007	0.945	0.003	0.508	0.048	0.912	0.004	0.703	0.044	0.780	0.025
ингибитор γ -протеинсвязывающего рецептора киназы	0.714	0.021	0.914	0.004	0.763	0.029	0.825	0.015	0.388	0.075	0.882	0.005
ингибитор псевдолизина	0,725	0,015	0.861	0.04	0,754	0,011	0,878	0,003	0.753	0.011	0.878	0.003

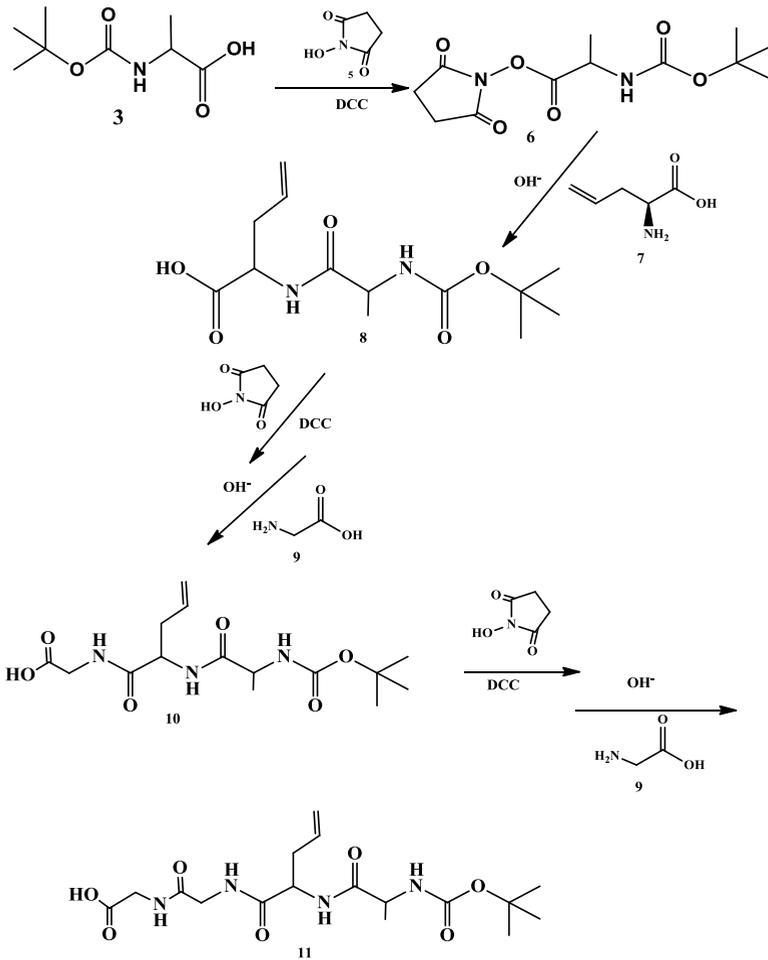
с хорошими выходами и высокой чистотой [5]. На первой стадии с помощью ди-*tert*-бутилпирокарбоната в щелочной водно-органической среде был получен *N*-*tert*-бутилоксикарбонил-(*S*)-аланин (схема 1).

Схема 1



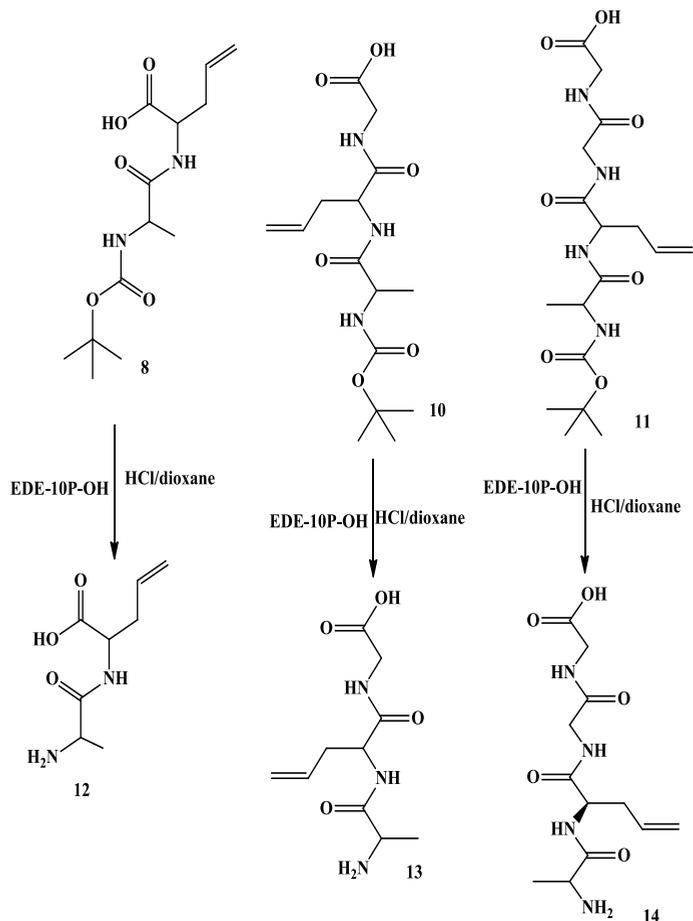
На следующей стадии с помощью дициклогексилкарбодиимида из *N*-*tert*-бутилоксикарбонил-(*S*)-аланина (**3**) был получен его сукцинимидный эфир (**6**), переведенный конденсацией с небелковой аминокислотой в щелочной водно-органической среде в соответствующий дипептид *N*-*tert*-бутилоксикарбонил-(*S*)-аланил-(*S*)- α -аллилглицин (**8**). Последний после активации *N*-гидрохисукцинимидом и последующей конденсации с глицином был преведен в трипептид *N*-*tert*-бутилоксикарбонил-(*S*)-аланил-(*S*)- α -аллилглицилглицин (**10**), из трипептида по той же схеме был получен *N*-*tert*-бутилоксикарбонил-(*S*)-аланил-(*S*)- α -аллилглицилглицилглицин (**11**) тетрапептид (схема 2).

Схема 2



Деблокированием синтезированных ди-, три- и тетрапептидов были получены (*S*)-аланил-(*S*)- α -аллилглицин (**12**), (*S*)-аланил-(*S*)- α -аллилглицилглицин (**13**), (*S*)-аланил-(*S*)- α -аллилглицилглицилглицин (**14**) (схема 3).

Схема 3



Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H регистрировались на приборе "Varian Mercury 300VX" с рабочей частотой 300.08 МГц в растворе ДМСО- d_6 /CCl $_4$ 1/3 с использованием метода двойного резонанса. ТСХ проводили на пластинках "Silufol UV-254" в смеси хлороформ-этилацетат-метанол (4:4:1), проявитель – хлортолуидин. Элементный анализ проводили на элементном CNS-O анализаторе «Euro EA3000».

ВЭЖХ анализ пептидов проводили на жидкостном хроматографе "Waters 2695 Separations Module" (США) с ультрафиолетовым детектором "Waters 2487" с использованием стационарной фазы "Altima C 18", 5 мкм, 250×4.6 мм; элюирование проводили в изократическом режиме, в качестве подвижной фазы использовали А: 0.15% ТФА + H $_2$ O, В: 0.13% ТФА + MeCN, скорость потока составляла 1 л/мин, детектирование проводили при длине волны 210 нм, температура колонки – 25°C, объем

инъекции-10 μ l. Использовались химические реактивы и элюенты фирмы "Sigma-Aldrich" со степенью чистоты >99.9% (gradient grade, for HPLC).

Оптически чистая небелковая аминокислота предоставлена исследователями лаборатории асимметрического синтеза.

Получение N-трет-бутилоксикарбонил-(S)-аланил-(S)- α -аллилглицина (8) проводили с помощью методики [6].

ТСХ анализ в системе хлороформ – этилацетат – метанол, 2:4:1. Выход продукта **8** в расчете на исходный сукцинимидный эфир 70%. Найдено, %: С 55.01; Н 8.01; N 10.22. $C_{13}H_{22}N_2O_5$. Вычислено, %: С 54.54; Н 7.74; N 9.78. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д., Гц: 1.23 (д, 3H, $^3J = 7.1$, CH_3); 1.42 (с, 9H, t- C_4H_9); 2.39 (дт, 1H, $^2J = 14.2$, $^3J = 7.2$) и 2.52 (м, 1H, CH_2); 4.04 (к, 1H, $^3J = 7.1$, NCH); 4.32 (тд, 1H, $^3J = 7.6$, $^3J = 5.2$, NCH); 5.03 (дк, 1H, $^3J = 10.0$, $^4J = 1.5$) и 5.09 (дк, 1H, $^3J = 17.0$, $^4J = 1.5$, = CH_2); 5.74 (ддт, 1H, $^3J = 17.0$, $^3J = 10.0$, $^3J = 7.0$, =CH); 6.29 (д, 1H, $^3J = 7.8$, NH); 7.6 (д, 1H, $^3J = 7.7$, NH); 10.4 (ш, 1H, COOH).

Синтез N-трет-бутилоксикарбонил-(S)-аланил-(S)- α -аллилглицилглицин трипептида (10). К раствору 2.26 г (7.9 ммоль) N-трет-бутилоксикарбонил-(S)-аланил-(S)-аллилглицина и 0.95 г (8.2 ммоль) N-гидроксисукцинимиды в смеси 1.0 мл диоксана и 2.7 мл хлористого метилена при 0°C добавляли 1.75 г (8.5 ммоль) дициклогексилкарбодимиды, предварительно растворенного в 3 мл диоксана. Реакционную смесь перемешивали ~2 ч при 0°C и оставляли на ночь в холодильнике.

Анализ с помощью ТСХ [SiO_2 , $CHCl_3$ /этилацетат/ CH_3OH (2:4:1), проявитель – хлортолуидин]. Образовавшийся осадок отфильтровывали, растворитель отгоняли на роторном испарителе, а осадок кристаллизовали из изопропилового спирта. Выход 1.6 г (71%), Полученный сукцинимидный эфир был использован в следующей стадии синтеза N-трет-бутилоксикарбонилтрипептида.

В плоскодонную колбу с магнитной мешалкой помещали 0.1125 г (1.5 ммоль) глицина, 2 мл 0.5 М раствора едкого натра (NaOH) и 0.09 г (1 ммоль) пищевой соды ($NaHCO_3$). При комнатной температуре добавляли 0.38 г (1.55 ммоль) сукцинимидного эфира N-трет-бутилоксикарбонил-(S)-аланил-(S)- α -аллилглицина в 4 мл диоксана, перемешивали реакционную смесь в течение 6 ч и оставляли на ночь. На следующий день к содержимому колбы добавляли 6 мл этилацетата и 3 мл 10% лимонной кислоты. После интенсивного перемешивания органический слой отделяли, а водный слой два раза экстрагировали этилацетом (по 4 мл). Органический слой сушили безводным сульфатом натрия, затем растворитель упаривали досуха. Вязкий остаток растворяли при нагревании в смеси из 10 мл гексана и 3 мл этилацетата и оставляли на ночь. Выпавший белый осадок отфильтровывали на нутч-филт্রে, промывали последовательно 2 мл этилацетатом, после чего пептид сушили при темпе-

ратуре 65°C. Анализ с помощью ТСХ [SiO₂, CHCl₃/этилацетат/CH₃OH (2:4:1), проявитель – хлортолуидин]. Выход продукта в расчете на сукцинимидный эфир 70%.

Найдено, %: С 52.53; Н 7.33; N 12.34. C₁₅H₂₅N₃O₆. Вычислено, %: С 52.47; Н 7.28; N 12.24. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.23 (д, 3H, ³J= 7.1, CH₃); 1.41 (с, 9H, CH₃); 2.28-2.39 (м, 1H, CH₂) и 2.42-2.43 (м, 1H, CH₂); 3.75 (д, 2H, J=5.7, CH₂); 3.98 (дк, 1H, J=7.2, J=7.1, CHCH₃); 4.39 (ддд, 1H, J=8.2, ²J=7.4, ³J=5.7, CH CH₃) и 4.99 (дк, 1H, ¹J=10.1, ²J=1.5, =CH₂); 5.06 (дк, 1H, ¹J=17.1, ²J=1.5, =CH₂); 5.74 (ддт, 1H, ¹J=7.1, ²J=10.1, ³J=7.0, =CH); 6.50 (шд, 1H, ¹J=7.2, NH); 7.60 (шд, 1H, J=8.2, NH); 8.01 (шт, 1H, J=5.7, NHCH₂); 12.0 (ш, 1H, COOH).

Синтез N-трет-бутилоксикарбонил-(S)-аланил-(S)-α-аллилглицилглицил-глицин (11) тетрапептида проводили аналогично синтезу N-трет-бутилоксикарбонил-(S)-аланил-(S)-α-аллилглицилглицин трипептида.

Выход продукта в расчете на сукцинимидный эфир 68%.

Найдено, %: С 51.12; Н 7.07; N 14.11. C₁₇H₂₈N₄O₇. Вычислено, %: С 51.01; Н 7.02; N 14.03. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д., Гц: 1.22 (д, 3H, J= 7.1, CHCH₃); 1.41 (с, 9H, CH₃); 2.30-2.41 (м, 1H, CH₂) и 1.43-2.53 (м, 1H, CH₂); 3.61 (дд, 1H, ¹J=6.8, ²J=5.5) и 3.80 (дд, 1H, ¹J=6.8, ²J=6.0, CH₂); 3.74 (дд, 1H, ¹J=7.5, ²J=5.5) и 3.77 (дд, 1H, ¹J=7.5, ²J=5.5, CH₂); 3.92-4.04 (м, 1H, CH₃); 4.33 (ддд, 1H, ¹J=7.6, ²J=7.6, ³J=5.6); 5.00 (ддт, 1H, ¹J=10.2, ²J=2.1, ³J=1.5, =CH₂); 5.07 (ддт, 1H, ¹J=7.1, ²J=2.1, ³J=1.5, =CH₂); 5.75 (ддт, 1H, ¹J=7.1, ²J=10.1, ³J=7.0, =CH); 6.51 (шд, 1H, ¹J=7.2, NH CH); 7.74 (шд, 1H, J=7.6, NHCH); 7.85 (дд, 1H, ¹J=7.6, ²J=5.5, NHCH₂); 8.08 (шт, 1H, J=5.5, NHCH₂); 12.0 (ш, 1H, COOH).

Деблокирование ди-, три- и тетрапептида. 0.5 ммоль пептида помещали в плоскодонную колбу, добавляли 1 мл 4 н HCl в диоксане и перемешивали при 20°C в течение 1 ч, затем растворитель отгоняли в вакууме при температуре 50°C. Остаток растворяли в воде, а затем проводили по ЭДЭ-10п-ОН смоле, и полученный раствор перегоняли досуха, полученную маслянистую массу кристаллизовывали с помощью водно-этанольной смеси. Выпавший белый осадок отфильтровывали на нутч-филт্রে, промывали последовательно этанолом, после чего пептид сушили при температуре 65°C. Анализ с помощью ТСХ [SiO₂, CHCl₃/этилацетат/CH₃OH (2:4:1), проявитель – хлортолуидин], а также нингидрин. Выход продукта в расчете на сукцинимидный эфир 70%.

Получены (S)-аланил-(S)-α-аллилглицин ди-, (12) (S)-аланил-(S)-α-аллилглицилглицин три- (13) и (S)-аланил-(S)-α-аллилглицилглицилглицин (14) тетрапептиды.

(S)-Аланил-(S)-α-аллилглицин (12). Выход 60%. Найдено, %: С 52.02; Н 7.10; N 15.19; C₈H₁₃N₂O₃. Вычислено, %: С 51.89; Н 7.03; N 15.13. Химическая чистота деблокированного (S)-аланил-(S)-аллилглицина, по данным ВЭЖХ анализа, 95%:

(S)-Аланил-(S)- α -аллилглицилглицин (13). Выход 57%. Т.пл. 249-250°C Найдено, %: С 52.08; Н 6.73; N17.42 $C_{10}H_{16}N_3O_4$. Вычислено, %: С 49.58; Н 6.61; N 17.35. Химическая чистота деблокированного (S)-аланил-(S)-аллилглицилглицина, по данным ВЭЖХ анализа, 94%:

(S)-Аланил-(S)- α -аллилглицилглицилглицин (14). Выход 55%. Т.пл. 250-252°C Найдено, %: С 48.21; Н 6.42; N 18.81: $C_{12}H_{19}N_4O_5$. Вычислено, %, С 48.16; Н 6.35; N 18.73. Химическая чистота деблокированного (S)-аланил-(S)-аллилглицилглицилглицина, по данным ВЭЖХ анализа, 92%:

Исследование выполнено при финансовой поддержке ГКН МОН РА в рамках научного проекта №SCS 15T-2I215.

**ՊՈՏԵՆՑԻԱԿ ԿԵՆՍԱՐԱՆՈՐԵՆ ԱԿՏԻՎ (S)- α -ԱԼԻԼԳԼԻՑԻՆ
ՊԱՐՈՒՆԱԿՈՂ ՊԵՊՏԻԴՆԵՐԻ ՄՈՂԵԼԱՎՈՐՈՒՄ, ՆԱՐԱՎՈՐ
ԿԵՆՍԱՐԱՆԱԿԱՆ ՆԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԲԱՅԱՆԱՅՏՈՒՄ
ԵՎ ՆՊԱՏԱԿԱՅԻՆ ՍԻՆԹԵԶ**

**Յու. Մ. ԴԱՆՂՅԱՆ, Տ.Ն. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Վ. Տ. ԴԱՆՂՅԱՆ, Ս. Մ. ԺԱՄԳԱՐՅԱՆ,
Է. Ա. ԳՅՈՒՒՈՒՄՅԱՆ, Ն. Ա. ՓԱՆՈՍՅԱՆ, Ա. Ն. ԾԱՏՈՒՐՅԱՆ և Ա. Ս. ՍԱՂՅԱՆ**

Ոչ սպիրտակոլցային ամինաթթու (S)- α -ալիլգլիցին պարունակող նոր պեպտիդների հնարավոր կենսաբանական հատկությունների բացահայտումը իրականացվել է Պասս-օնլայն համակարգչային ծրագրի օգնությամբ: Պարզվել է, որ սինթեզված պեպտիդները կարող են ցուցաբերել տարբեր կենսաբանական ակտիվություններ, կախված մոլեկուլի կառուցվածքից:

Սինթեզված բոլոր պեպտիդները տեսականորեն կարող են հանդես գալ որպես տարբեր ֆերմենտների և փսևդոլիզինի ինհիբիտորներ: Ինչպես նաև տեսականորեն կարող են ցուցաբերել հակաբորբոքային ակտիվություն լորձաթաղանթի բորբոքման ժամանակ:

Հետազոտությունները ցույց են տվել, որ պաշտպանիչ խմբի հեռացումը բերում է վերը նշված ակտիվությունների բարձրացմանը: Միևնույն ժամանակ առավել բարձր ակտիվություն է սպասվում (S)-ալանիլ-(S)- α -ալիլգլիցին դիպեպտիդի դեպքում:

Հաշվի առնելով Պասս-օնլայն ծրագրի տվյալները, N-տրեոտ-բուտիրօքսիկարբոնիլ-(S)- α -ալանին պաշտպանված ամինաթթվի հիման վրա սինթեզվել են N-տրեոտ-բուտիրօքսիկարբոնիլը-, տրի- և տետրապեպտիդներ, որոնք պարունակում են՝ (S)- α -ալիլգլիցին ոչ սպիրտակոլցային ամինաթթու: Այնուհետև կատարվել է սինթեզված պեպտիդներից N-տրեոտ-բուտիրօքսիկարբոնիլային խմբի հեռացում՝ ազատ պեպտիդների ստացմամբ:

MODELING OF PEPTIDES CONTAINING POTENTIAL BIOLOGICALLY ACTIVE (S)- α -ALLYLGLYCINE, DISCLOSURE OF POSSIBLE BIOLOGICAL PROPERTIES AND TARGETED SYNTHESIS

Yu. M. DANGHYAN^a, T. H. SARGSYAN^{a,6}, V. T. DANGHYAN^a, S. M. JAMGARYAN^a, E. A. GYULUMYAN^a, H. A. PANOSYAN^b, A. H. TSATURYAN^{a,6} and A. S. SAGHYAN^{a,6}

^a Scientific and Production Center "Armbiotechnology" NAS RA
14, Gyurjyan Str., Yerevan, 0056, Armenia
E-mail: armbiotech@gmail.com

⁶ Yerevan State University
1, A. Manoukyan Str., Yerevan, 0025, Armenia

^b Molecule Structure Research Centre NAS RA
26, Azatutyan Str., Yerevan, 0014, Armenia

Disclosure of possible biological properties of new peptides containing (S)-allylglycine non-proteinogenic amino acid was carried out with the help of Pass-online software. It turned out that the synthesized peptides could show different biological activities depending on molecule structure.

All the synthesized peptides theoretically can act as different enzymes (Beta-adrenergic receptor kinase inhibitor, Protein-glutamate methylesteraseinhibitor, Proteasome ATPase inhibitor and Pseudolysin inhibitor) inhibitors. Theoretically they can demonstrate anti-inflammatory activity for the treatment of Mucositis mucous membrane.

The results of the studies showed that the removal of protective group increased the above mentioned activities. At the same time high level activity is expected with dipeptides of (S)-alanyl-(S)-allylglycine.

However, in case of tripeptides the removal of protective group brings to the lack of activity of Proteasome ATPase inhibitor, Protein-glutamate methylesterase inhibitor, and in case of di- and tetrapeptides activities of Protein-glutamate methylesterase inhibitor decreases after removal of the protective group.

Taking into consideration the data of "Pass-online" software, BOC-di-, tri- and tetrapeptides containing (S)-allylglycine non-protein amino acid were synthesized using activated esters on the basis of N-tert-butyloxycarbonyl-(S)-alanin protected amino acid. Then removal of N-tert-butyloxycarbonyl group from the synthesized peptides was carried out affording free (S)-alanyl-(S)-allylglycine, (S)-alanyl-(S)-allylglycyl-glycine, (S)-alanyl-(S)-allylglycyl-glycyl-glycine peptides.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Sewald N., Jakubke H.-D.* // WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. Second, Revised and Updated Edition., 2009, p. 587.
- [2] *Vlieghe P., Lisowski V., Martinez J. Khrestchatisky M.* // Drug discovery today, 2009, v. 15, №1-2, p 40. <https://www.researchgate.net/publication/38058216>
- [3] *Hughes A.* // WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. v.4. Protection Reactions, Medicinal Chemistry & Combinatorial Synthesys, 2011, v. 4, p. 538.
- [4] *Veselovsky A.V., Ivanov A.S.* // Design. Current Drug Targets – Infectious Disorders., 2003, v. 3, issue 1, p. 33.
- [5] *Nefkens G., Tesser G.* // J. Amar. Chem. Soc., 1961, v. 83, issue. 5, p.1263.
- [6] *Дангян Ю.М., Саргсян Т.О., Джамгарян С.М., Гюлумян Э.А., Паносян Г.А., Сагян А.С.* // Хим. ж. Армении, 2010, т. 63, №1, с. 95.