# Биологиялық белсенді қосылыстар. Фармакологиялық топтар.

Дәріс оқытушысы:

PhD, қауымд. профессор

Оңалбек Дамира Дүйсембекқызы

damira.onalbek@gmail.com

# Биологиялық белсенді қосылыстар туралы жалпы түсінік

*Биологиялық белсенді қосылыстар* – тірі ағзаларға өте төмен концентрацияда әсер етіп, биохимиялық және физиологиялық процестерге өзгеріс енгізетін табиғи немесе синтетикалық молекулалар.

**ББЗ не үшін маңызды?**

Олар жаңа дәрілік заттардың *прототиптері*, *фармацевтикалық субстанциялар*, *активті ингредиенттер* ретінде қолданылады. Көптеген фитопрепараттар, антиоксиданттық кешендер, терапиялық гельдер, таблетка ядролары **ББЗ** негізінде жасалады.

ББЗ негізгі әсер ететін биологиялық нысандар:

Рецепторлар – жасушадағы сигнал қабылдайтын ақуыздық құрылымдар

Ферменттер – биохимиялық реакцияларды жылдамдататын катализаторлар

Иондық арналар – мембрана арқылы $Na^+$, $Ca^{2+}$, $K^+$ өткізу жолдары

ДНҚ/РНҚ – тұқымқуалаушылық ақпарат сақталатын молекулалар

Мембрана липидтері – жасуша мембранасының құрылымдық негізі

# Биологиялық белсенді қосылыстар (ББҚ) — анықтама және мәні

**Биологиялық белсенді қосылыстар (ББҚ)** — тірі ағзаларда немесе табиғи шикізатта кездесетін, физиологиялық және биохимиялық процестерді **реттеуге, күшейтуге немесе тежеуге** қабілетті органикалық/бейорганикалық молекулалар.

**Негізгі ерекшеліктері:**

**Төмен дозада әсер етеді**

**Рецепторлармен, ферменттермен, ДНҚ/РНҚ-мен әрекеттеседі**

**Функционалдық топтарымен (OH, COOH, $NH_2$, C=O, т.б.) биологиялық нысанаға бағытталады**

**Фармакокинетикасы мен фармакодинамикасына молекулалық қасиеттері ықпал етеді** (ерігіштік, pKa, LogP, оптикалық белсенділік, т.б.)

Бұл дәрілік зат сапасын талдаудың **бірнеше параметрге тәуелді екенін** растайды: ерігіштік, pH, сіңіру қабілеті, айналу, тазалық, айналу бұрышы, т.б. — барлығы ББҚ-нің құрылымы арқылы анықталады.

# ББҚ негізгі химиялық класстары және фармакологиялық маңызы

✅ Әр класс фармакологиялық тұрғыдан әсер спектрі бойынша **бірнеше топқа тән болуы мүмкін**, бірақ молекулалық қасиеттері қай топқа тиімді екенін анықтайды.

| ББҚ химиялық классы | Биологиялық әсер механизмі | Маңызды өкілдер | Фармакологиялық топқа тәндігі |
|---|---|---|---|
| **Алкалоидтар** | Рецепторлармен әсерлесу (нейро, М-холин, опиоид, т.б.) | кофеин, морфин, атропин | ОЖЖ стимуляторы, анальгетиктер, спазмолитиктер |
| **Флавоноидтар** | Антиоксидант, металл иондарын хелаттау, фермент тежелуі | кверцетин, рутин | антиоксиданттар, капилляр протекторлары |
| **Терпеноидтар** | Мембрана өтімділігін өзгерту, қабынуға қарсы әсер | ментол, камфора | антисептик, жергілікті тітіркендіргіш |
| **Фенол қышқылдары** | Антисептик, қабынуды тежеу, антиоксидант | салицил қышқылы, галл қышқылы | Қабынуға қарсы, кератолитиктер |
| **Аминқышқылдар /пептидтер** | Фермент-субстрат, гормон сигнал механизмі | глутатион, инсулин | метаболизм регуляторлары |
| **Дәрумендер** | Коэнзимдерге айналу, тотығу-тотықсыздану реакциясы | A,C,E,B топтары | антиоксидант, иммуномодулятор |
| **Сапониндер** | Мембранаға әсер, беттік керілуді төмендету | глициризин, диосгенин | Қақырық түсіргіштер, адаптогендер |
| **Тері илегіш заттар (Таниндер)** | Ақуыз преципитациясы, антибактериал | танин, пирожүзім туындылары | тұтқыр, микробқа қарсы, қабынуға қарсы |

# Фармакологиялық топтар бойынша ББҚ жіктелуі

Маңызды: фармакологиялық топқа жатқызу тек құрылымға емес, **тазалыққа, ерігіштікке, концентрация интервалдарына және компоненттердің өзара реакциясына** тәуелді. Мысалы, NaCl ерітіндісі **құрылымы ББҚ болғанымен, фармакопея бойынша рефрактометриямен анықталмайды**, себебі қатені шектен тыс арттырады. Бұл — ББҚ рөлін фармакологиялық топпен ғана емес, **сапаны нормативтік анықтау шегінде қарастыру маңызды екенін** білдіреді.

Фармакологиялық жіктеу ББҚ-ні **әсер ететін физиологиялық жүйесіне, механизміне немесе терапевтикалық мақсатына** қарай топтастырады:

| | |
|---|---|
| **Орталық жүйке жүйесіне әсер ететіндер** | • стимуляторлар (кофеин — алкалоид)<br>• анальгетиктер (морфин — алкалоид)<br>• седатив-анксиолитиктер (ГАМҚ реттегіштері) |
| **Жүрек-қантамыр жүйесіне әсер ететіндер** | • гликозидтер (дигоксин)<br>• флавоноидты капилляр протекторлары (рутин) |
| **Қабынуға қарсы және антиоксиданттар** | • витамин С, Е, А<br>• флавоноидтар (кверцетин)<br>• фенол қышқылдары (салицил қ.) |
| **Асқорыту жүйесіне әсер ететіндер** | • ферменттер, пробиотиктер, өт айдағыш ББҚ |
| **Жергілікті әсер ететін ББҚ** | • антисептик (ментол, камфора)<br>• тұтқыр (таниндер)<br>• кератолитиктер (фенол қышқылдары) |
| **Микробқа, паразитке қарсы ББҚ** | • антибиотиктер, биоцид фенолдар, эфир майлар, сапонинді комплекстер |

Алкалоидтар дегеніміз – белгілі физиологиялық белсенділігі бар негіздік қасиет көрсететін, құрамында азоты бар органикалық заттар.

Олар өз атауын араб тілінен “al-qali” – сілті (щелочь).

Алкалоидтар негізгі өсімдіктерден бөлініп алынады, соңғы кездері зерттеушілер оларды синтездеп те алып жүр.

Алкалоидтар бұрынғы заманнан белгілі жоғарғы фармакологиялық активтілігі бар, медицинада қолданылатын табиғи қосылыстардың бір тобы. 17 ғасырдың ортасында хинин деген алкалоид малярия ауруын емдейтін препарат ретінде қолданылды. Бұл зат “Хинин” - хин ағашының қабығынан Қазіргі кезге дейіналынған алкалоид.10000 астам алкалоидтардың құрылыстары белгілі. Оларды тривиальды аттары бойынша атайды, яғни қандай өсімдіктен бөлінді сол өсімдіктің аталуынын алғашқы түбіріне “- ин” жұрнағы жалғанады.

# Алкалоидтар

**Фармакологиялық топтары:**

**Психостимуляторлар:** *Кофеин* (A1/A2A рецептор блокаторы) → мидағы тежелу сигналдарын бәсеңдетіп, сергектік береді.

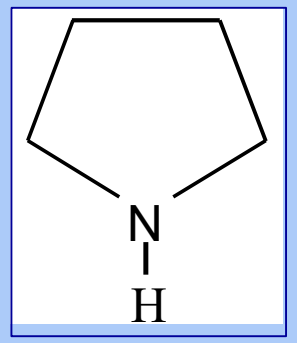
**Наркотикалық анальгетиктер:** *Морфин* (μ-опиоидтық рецептордың күшті агонисі) → ауырсынуды орталық деңгейде тоқтатады.

**Нейростимуляторлар:** *Никотин* (N-ACh рецептор агонисі) → қозғалыс-нейромедиаторлық сигналды күшейтуші прототип.

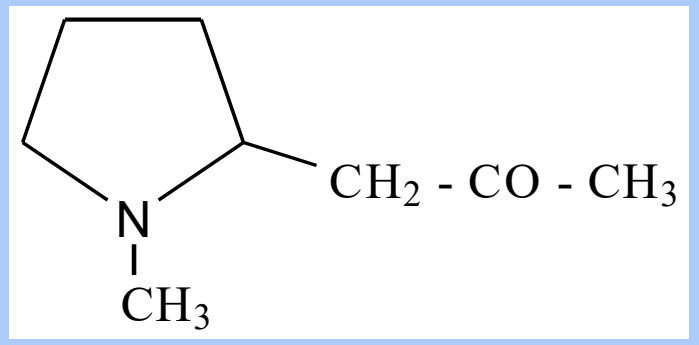
**Антипаразитарлық/антиаритмиялық прототип:** *Хинин* → паразит ДНҚ фермент жүйелерін және иондық арналарды модуляциялайды

1) Пирролидинді, Пиридинді және Пиперидинді алкалоидтар
2) Молекуласында гетероциклі жоқ алкалоидтар
3) Пуринді алкалоидтар
4) Конденсирленген пиперидинді және пирролидинді сақинасы бар алкалоидтар
5) Хинолизидинді алкалоидтар
6) Хинолинді алкалоидтар
7) Изохинолинді алкалоидтар
8) Индолды алкалоидтар
9) Дитерпенді алкалоидтар
10) Стероидты алкалоидтар

## 2) Пирролидинді, Пиридинді және Пиперидинді алкалоидтар

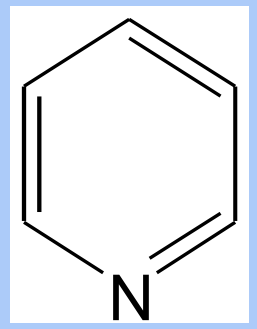



Пирролидин

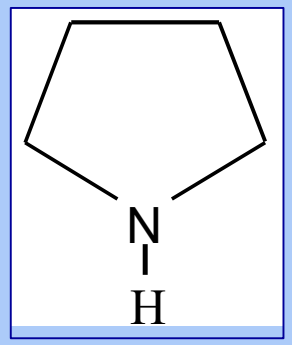



Гигрин

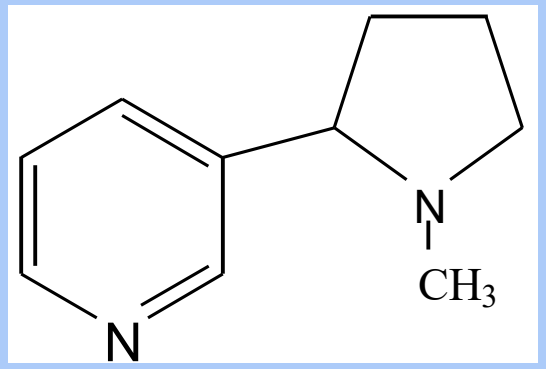
Гигрин кокаинның жапырағынан бөлінген (*Erythroxylon coca Lam*, Оңтүстік Америка). Ол жалпы стимулдеуші әсер етеді.




Пиридин

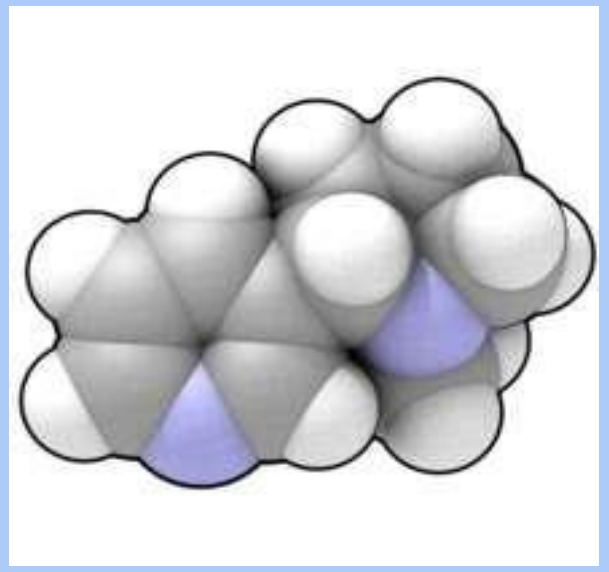



Пирролидин




Никотин

*3-(1-метил-2-пирролидинил)пиридин*



Никотин - улы алкалоид, табактың жапырағында 8%-ға дейін никотин болады. Сонымен қатар аз мөлшерде, томаттың, картоптың, баклажанның және жасыл болгар бұрышының құрамында болады. Никотин атауы табактың *Nicotiana tabacum өсімдігінің латынша атына байланысты аталған.*

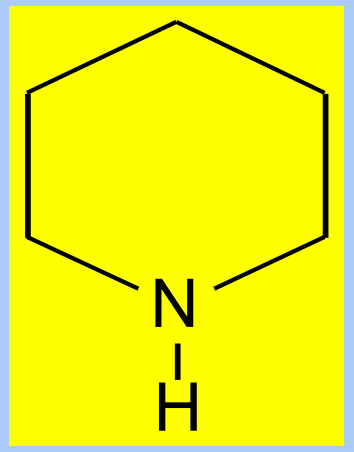
*Сонымен қатар Францияның елшісі* Жан Никот (J.Nicot)

атына байланысты да аталған, себебі ол 1550 жылы Португалиядан Парижге табакты және оның тұқымын әкелген, оны медикамент ретінде қолдануды ұсынған. Алғаш рет 1828 жылы германдық химиктер Посселт және Райманн никотинді табактан бөліп алған. Ал 1843 жылы Мельсенс никотиннің химикалық эмпирикалық формуласын жазды. 1893 жылы Пиктет және Крепье никотинді бірінші рет синтездеп алды.

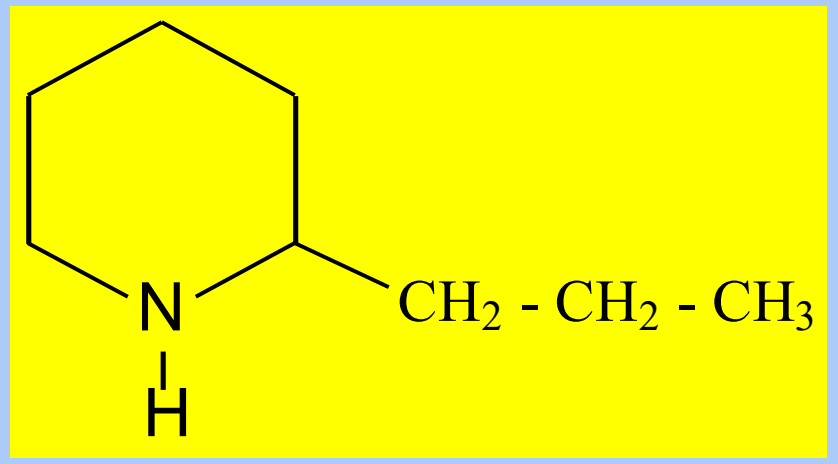
Фармакокинетика..... нерв жүйесін қоздырады.

Никотиннің әсері. Күшті у. Нерв жүйесінің параличін туғызады (тыныс алу тоқтайды, жүректің соғуы тоқтайды, өледі). Адам үшін орташа дозасы - 0,5–1 мг/кг.

Қатаң жағдайда никотинді тотықтырып никотин қышқылын алады, және оның негізінде синтезде басқа препараттарды алу үшін қолданады.

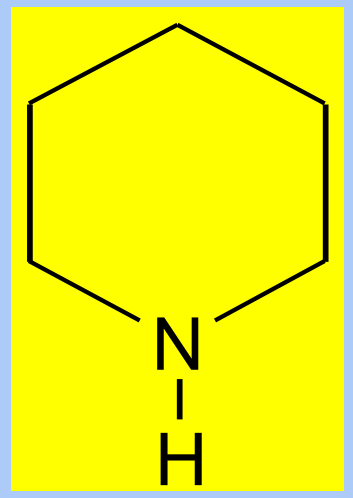



Пиперидин

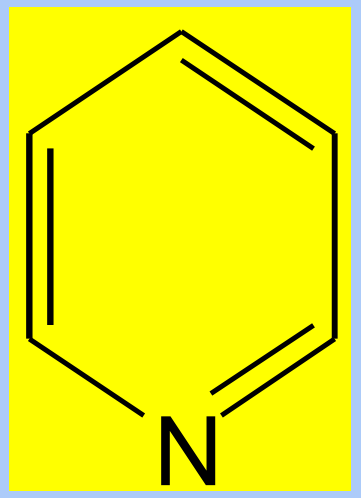



Кониин

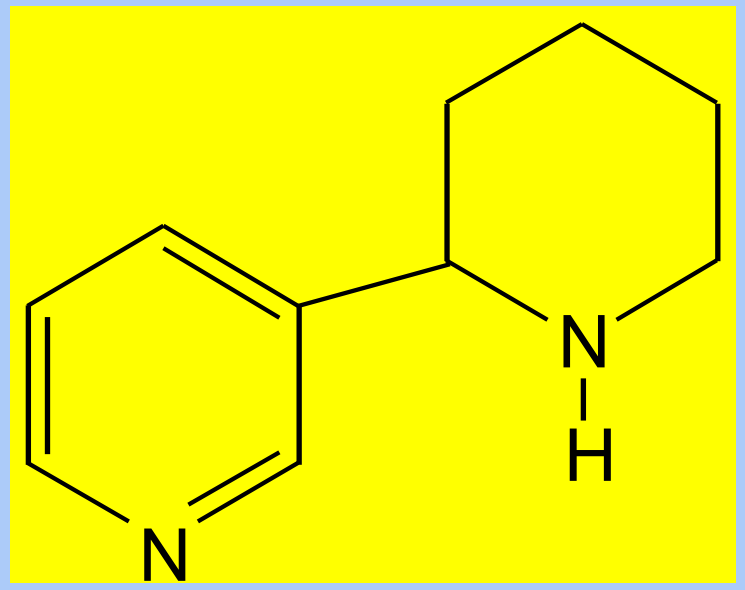
Кониин - улы алкалоид, болиголова крапчатый (*Conium maculatum L.*) өсімдігінің тұқымынан бөлінген. Сезгіш нервтерді парализдейді.




Пиперидин



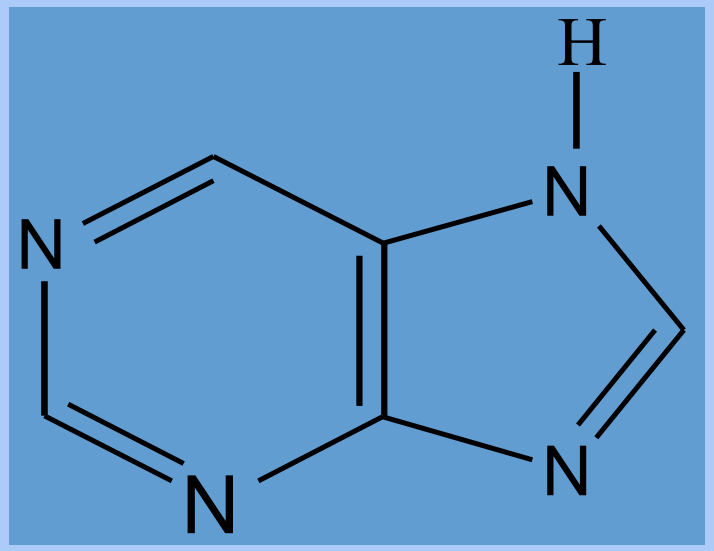

Пиридин



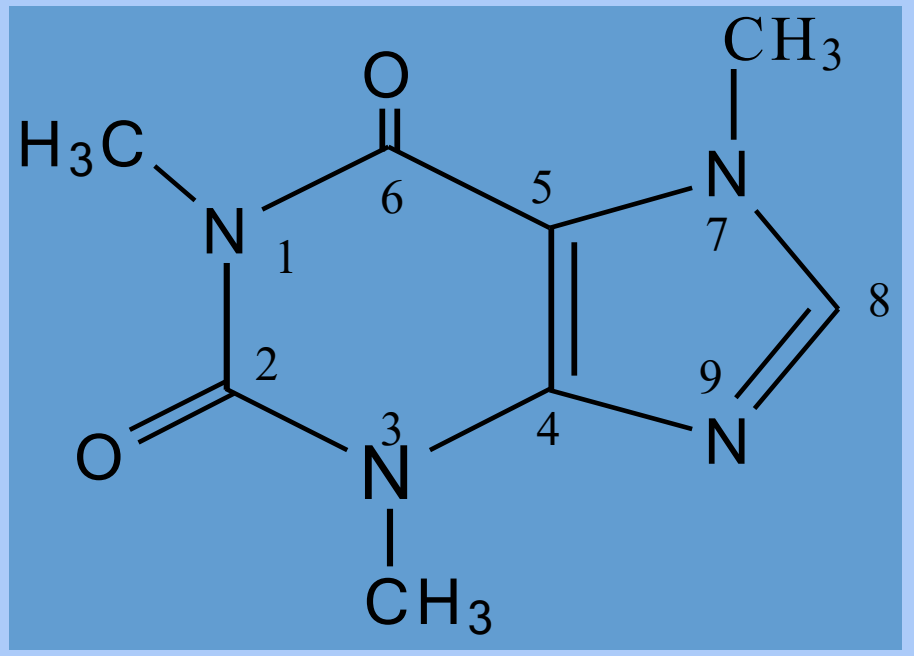

Анабазин

Анабазин - улы алкалоид. Ол итсегек *Anabasis aphylla L.* Орталық Азия) бөлініп алынған. 1929 жылы Орехов және Массагетов Орта Азиялық өсімдік *Anabasis aphylla L. –ны* зерттеп құрамы $C_{10}H_{14}N_2$ түрде болатын жаңа сұйық алкалоидты ашты. Олар Меньшиковпен бірлесе отырып оның құрамын дәлелдеді (α-пиперидил β-пиридин). Бұрын анабазин инсектицид ретінде қолданылды, бірақ қазіргі уақытта жоғарғы улылығына байланысты өндісітен алынып тасталды.

## 3) Пуринді алкалоидтар

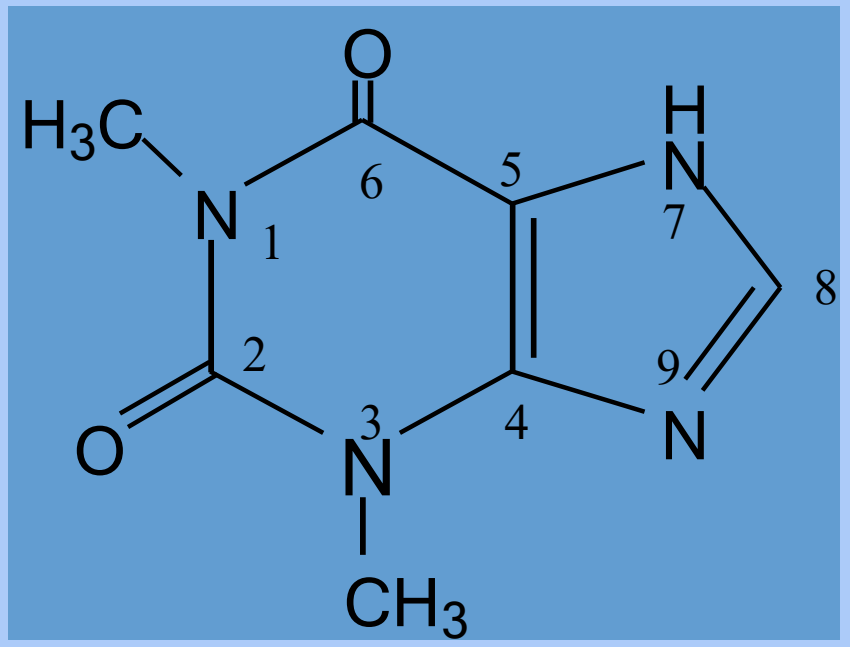



Пурин



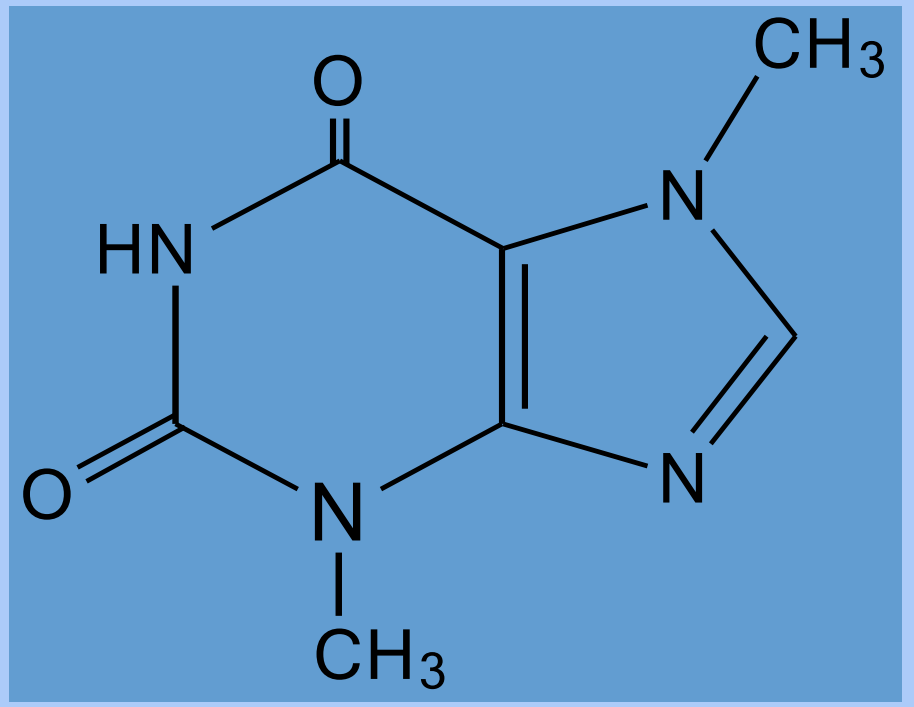

Кофеин

1,3,7 -триметилксантин




**Теофиллин**

**1,3 - диметилксантин**




Теобромин

3,7 - диметилксантин

Бұл пуринді алкалоидтардың табиғи көздері шайдың жапырағы, кофенің дәні.

Кофеин – эффективті зат, орталық нерв жүйесін қоздырады және жүректің жұмысын реттейді. Физикалық қасиеті – ақ ине тәрізді кристаллдар немесе ақ кристаллды ұнтақ.



Кофеин (кофеин-натрий бензоаты включая) медицинада **орталық жүйке жүйесінің және жүрек-қан тамыр жүйесінің қызметі тежелуімен жүретін** инфекциялық және басқа да ауруларда қолданылады. Сондай-ақ, **ОЖЖ-ны тежейтін** есірткі заттарымен және өзге уытты улармен уланғанда, **ми қан тамырларының түйілуінде** (ми васоспазмдары, мигрень т.б.), **психикалық және физикалық жұмыс қабілетін арттыру**, **ұйқышылдық пен шаршауды жою**, **ой және дене өнімділігін жоғарылату**, сондай-ақ **көзге ұрып тұрған ұйқышылдықты кетіру** мақсатында тағайындалады.

# Талдау әдістері

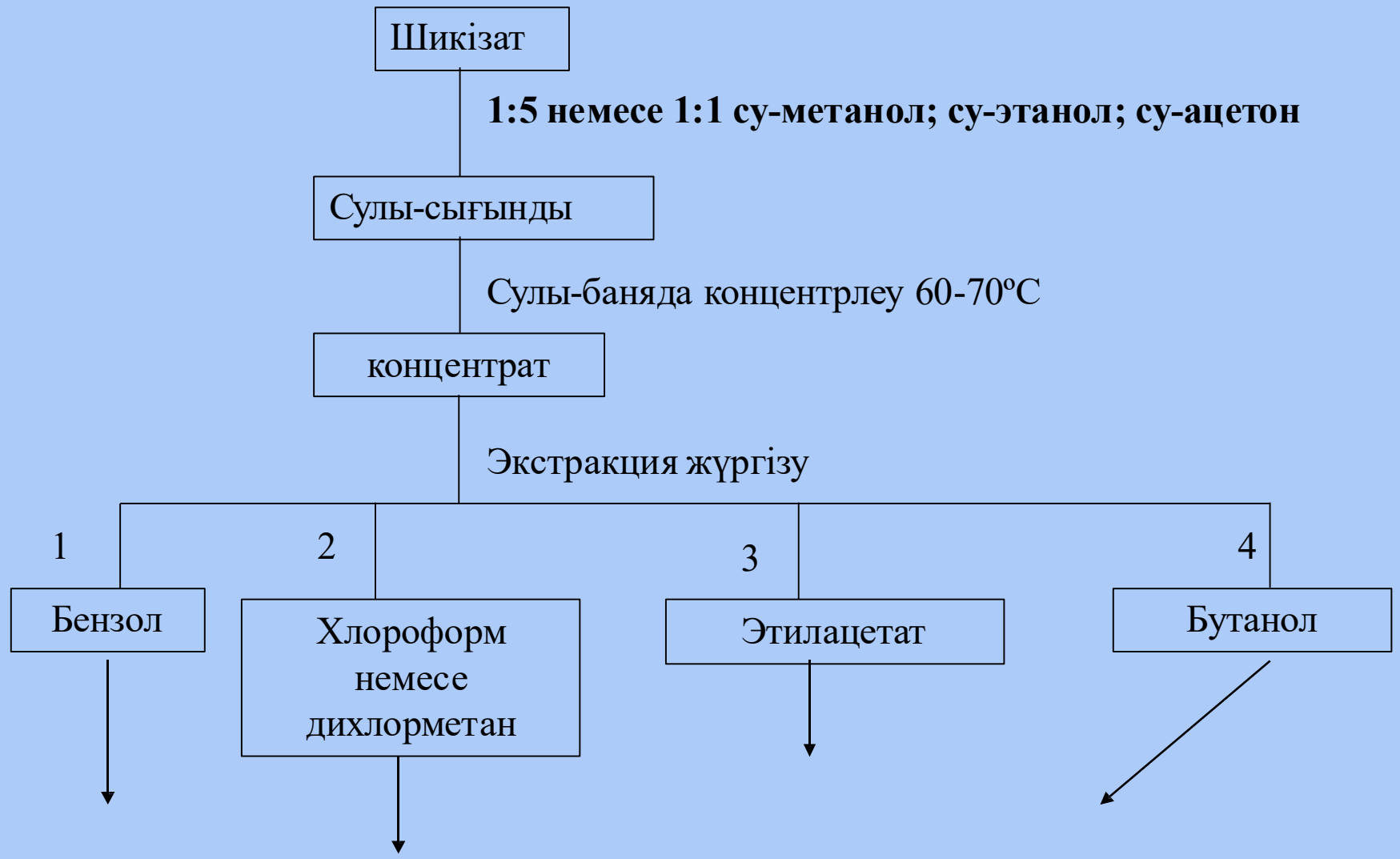
| Әдіс | Принципі | Өндірістегі мән |
|---|---|---|
| **Майер, Драгендорф, Вагнер** | Азотты молекуламен тұнба түзу | Шикізатта алкалоид барын жылдам скринингтеу |
| **ЖҚХ** | Полярлық айырмасымен бөліну | Қоспа құрамының бастапқы сапалық профилі |
| **HPLC-DAD** | УФ спектрі бойынша бөліну + детекция | Сандық құрам және спецификалық профиль |
| **GC-MS / LC-MS/MS** | Масс-детекция, фрагменттену | Жеке молекуланы ауқымды дәлелмен растау |
| **$^{1}H$ / $^{13}C$ NMR** | Ядролар ортасын картаға түсіру | Құрылымды толық дәлелдеу |

# Флавоноидтар – антиоксидантты фенольды қосылыстар: химия, механизмі және талдауы

- Флавоноидтар – ароматты сақиналар мен көптеген –ОН топтарына ие полифенолдар, олар:
- *реактивті ROS радикалдарын ұстап қалады*,
- *липидтердің пероксидациясын тоқтатады*,
- мембраналық қабыну ферменттерін тежейді.
- Фармтоптары:
- Антиоксиданттар, Антиқабыну, Ангиопротекторлар, Нейропротекторлар, Гепатопротектор прототиптері.



# Өсімдіктердің құрамынан флавоноидтарды бөлу жүйесі



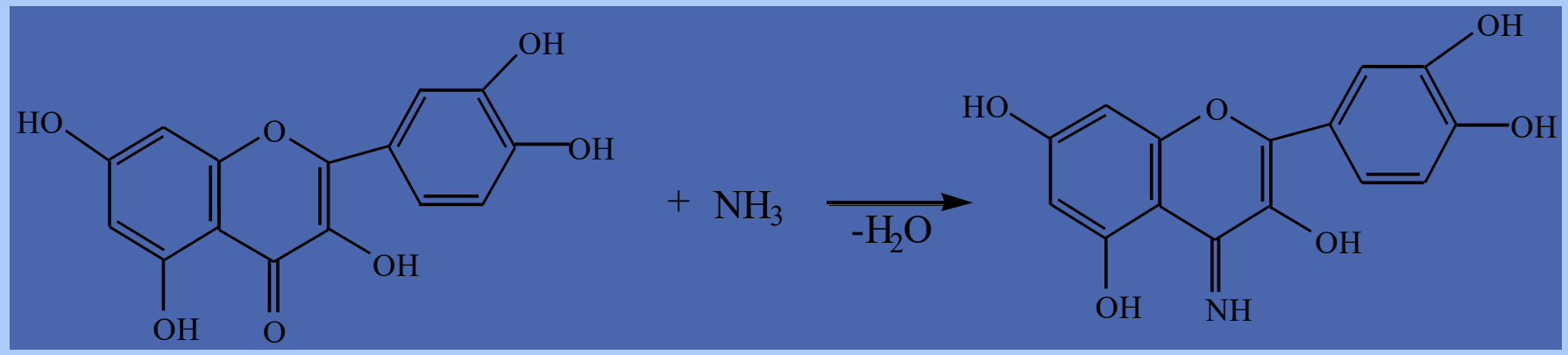

***Барлық экстрактыларды хроматографиялық әдістер бойынша анықтау.***

Анықтау әдістері және сапалық реакциялар.

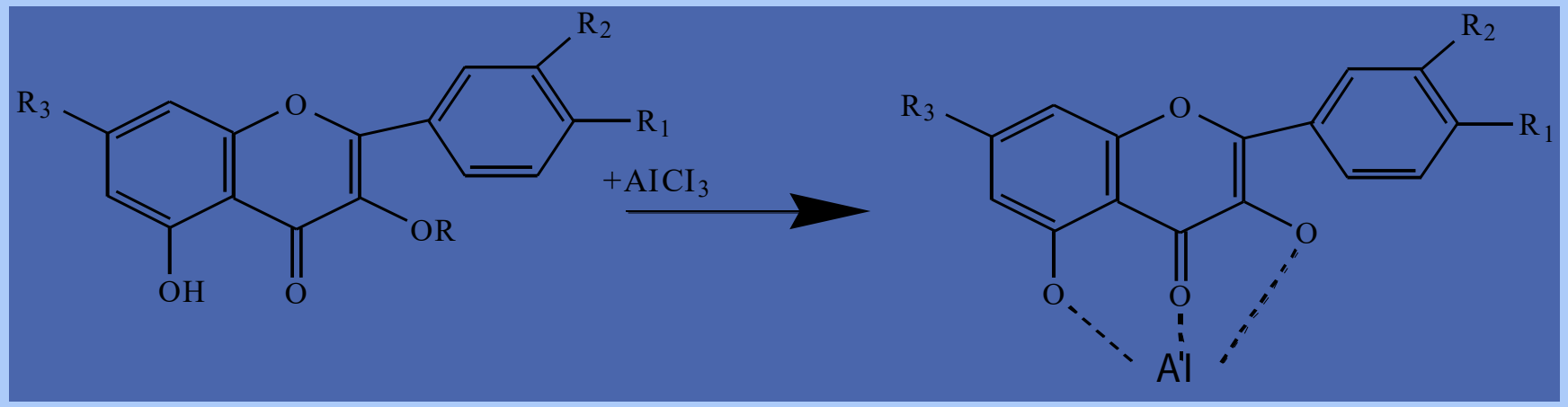
1. УК-жарықта (ҚХ және ЖҚХ-да пайда болған дақтардың түстерін қарау)

“ашық күлгін, ашық сары, сары түс, жарқыраған көк түс”.

2. **Аммиакпен** айқындау (барлық флавоноидтар **қанық сары түс береді)**



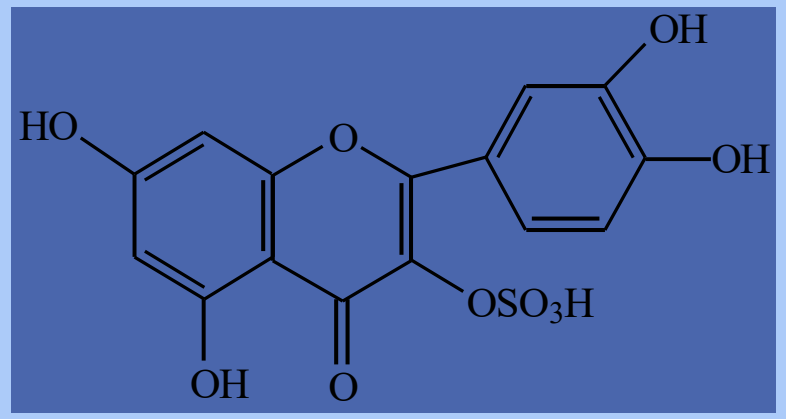
3. 1% -ті Алюминий хлоридімен комплекс түзеді




- **Флавондар – сары түс, халкондар – қызыл, изофлавондар – қоңырғыш-сары, ауронда**р **– ашық қызғылт түс береді.**

Өсімдіктердің құрамында флавонолдар сульфат түрінде және гликозид түрінде болады.

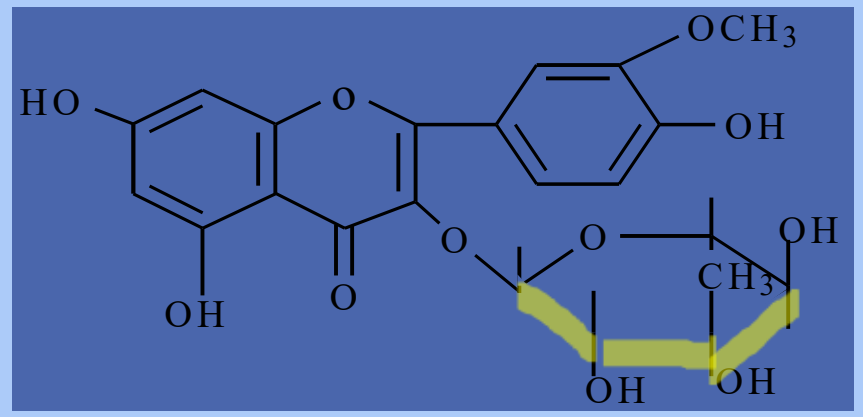
1. **Сульфотобы әрбір гидроксилде болуы мүмкін**




**3-О-сульфокверцетин немесе**
**3-О-сульфо-5,7,3′,4′-тетраокси флавон**

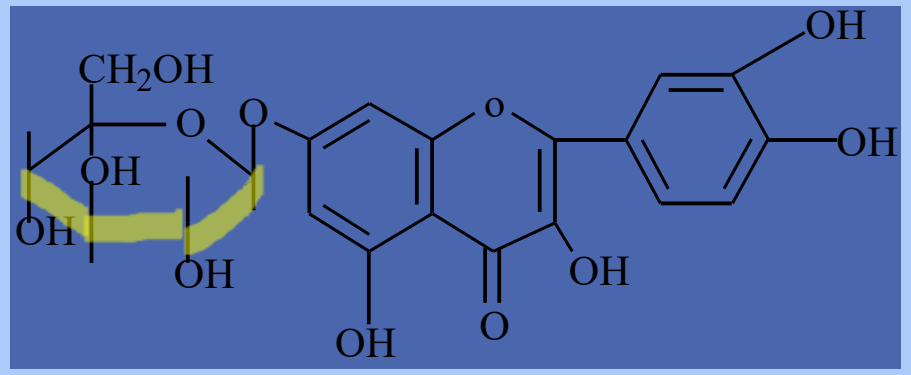
**Гликозидтер екі топқа бөлінеді: О-гликозидтер және С-гликозидтер**

1. **О-гликозидтер**

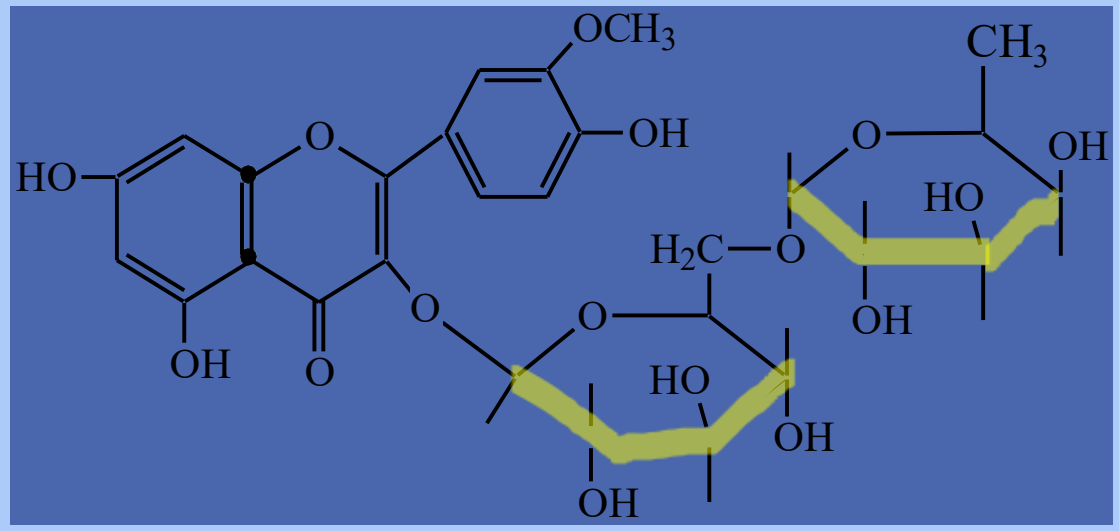



**Изорамнетиннің 3 – О - α - L – рамнопиранозиді**

**Қанттар тек қана 3-ОН емес сонымен қатар С-7-ОН тобында кездеседі)**




**Кверцетиннің 7-О-β-D-глюкопиранозиді**
**немесе**
**7-О-β-D-глюкопиранозид – 3,5,3′,4′-тетраокси-флавон**




**Изорамнетиннің –3-О-β- D-глюкопиранозил (6→1)- α-L-арабопиранозиді**

## Колонкалы хроматография

Енді колонкалы хроматография арқылы әртүрлі адсорбенттерді (мысалы: полиамид, сефадекс, силикагель) және элюенттерді пайдаланып гликозидтерді, яғни ББЗ бөлеміз. Бөлінген, яғни жинап алған фракциялардың құрамын ҚХ немесе ЖҚХ-ның көмегімен анықтаймыз. Егер таза зат бөлінсе оның құрамын және құрылысын әрі қарай зерттейміз. Ол үшін химиялық әдістер қолданылады.



# Аналитикалық әдістер

| Әдіс | Нені анықтайды? | Мәні |
|---|---|---|
| Шинода сынамасы **(Mg/HCl)** | Флавоноид барын бояу реакциясымен растау | Жылдам скрининг |
| **$AlCl_3$ UV-Vis complex** | 360–415 nm аймақта сандық өлшеу | Кверцетин/флавонол сандық |
| **HPLC-DAD** | Fingerprint және жеке молекулалар мөлшері | Сапалық/сандық |
| **LC-MS/MS** | Нақты масса мен фрагментация | Жаңа үлгіні дәл растау |
| **FT-IR** | OH, C=O, ароматты C=C топтары | Құрылымдық дәлел |

**Өндірістік рөлі**

•Антиоксидант пасталар, сироптар, капсулалар,

•Дәрі жеткізу жүйелерде *синергиялы кешен тұрақтандырғыш ретінде*,

•полимерлі матрицалармен комбинацияда (**HPMC, крахмал, пектин фаза**).

# Назарларыңызға рахмет!