

На правах рукописи



ХАЙРУЛЛИНА Вероника Радиевна

**ВЗАИМОСВЯЗЬ «СТРУКТУРА-СВОЙСТВО» В РЯДУ
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ВЫРАЖЕННОЙ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ, АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ
И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

02.00.04 – Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора химических наук

Уфа – 2015

Работа выполнена на кафедре физической химии и химической экологии химического факультета ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет»

Научный консультант: **Герчиков Анатолий Яковлевич**
доктор химических наук, профессор

Официальные
оппоненты: **Плисс Евгений Моисеевич**
доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и физической химии ФГБОУ ВПО «Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова»

Касаикина Ольга Тарасовна
доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией жидкофазного окисления ФГБУН Институт химической физики им. Н.Н. Семенова РАН

Кабальнова Наталья Нурулловна
доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией окислительных процессов ФГБУН Уфимский институт химии РАН

Ведущая организация: **ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля**

Защита состоится «3» декабря 2015 г. в «14⁰⁰» часов на заседании диссертационного совета Д 212.013.10 при Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный университет» по адресу: 450076, Башкортостан, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32, химический факультет, ауд. 311. e-mail: dissovvet2@rambler.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет» и на сайте www.bashedu.ru.

Автореферат разослан « » 2015 г

Ученый секретарь диссертационного совета, доктор химических наук, профессор



Прочухан Ю.А.

Список сокращений

АОА – антиокислительная активность,
БАД – биологически активная добавка,
БАВ – биологически активное вещество,
БЛТ₁/БЛТ₂ – рецепторы, чувствительные к лейкотриенам ЛТБ₄,
ДВ – действующее вещество,
5-ЛОГ / 15-ЛОГ – 5-липоксигеназа / 15-липоксигеназа,
ЛТА₄Н – лейкотриен А₄-гидролаза, ЦОГ-1/ЦОГ-2 – циклооксигеназа-1 / циклооксигеназа-2,
НПВП / НПВЛС – нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты / средства,
РНП – решающий набор признаков,
ТРО – теория распознавания образов,
ТС – тимидилат синтаза,
CysLT-R1/R2 – рецепторы, чувствительные к цистеинил лейкотриенам,
FLAP – 5-липоксигеназу активирующий фермент,
hERG (human ether-a-go-go-related gene) – ген, кодирующий работу специфических калиевых каналов (K⁺-каналов) сердца; с его блокированием связана остановка сердца,
IC₅₀ (half inhibition concentration) – концентрация полумаксимального ингибирования,
GUSAR (General Unrestricted Structure Activity Relationships) – общая универсальная взаимосвязь «структура-активность»,
MNA (Multilevel Neighbourhoods of Atoms) – многоуровневые атомные окрестности,
MOE (Molecular Operating Environment) – молекулярная операционная система,
SAR – (Structure–Activity Relationships) – взаимосвязь «структура-активность» на уровне соединения активно/неактивно,
SARD-21 (Structure–Activity Relationships and Design)-21 – комплекс программ для моделирования взаимосвязи «структура-свойство», реализующая идеологию SAR-подходов,
pIC₅₀ – отрицательный десятичный логарифм величины IC₅₀,
PLATINUM (Protein-Ligand Attractions Investigation Numerically) – веб-сервер для расчета гидрофобных свойств молекул и их комплексов с ферментами, а также для анализа результатов молекулярного докинга,
QNA (Quantitative Neighborhoods of Atoms) – количественные атомные окрестности,
QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationships) – количественная взаимосвязь «структура-активность»,
R.M.S.D квадратный корень из среднеквадратичного отклонения.

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. Исследование связи между структурой и реакционной способностью разных классов органических соединений представляет собой одно из важнейших направлений современной физической химии. В ее задачи входит не только термодинамическое описание растворов, законов взаимодействия микро- и макрообъектов, изучение динамики элементарного химического акта, но также разработка математического аппарата, алгоритмов и подходов для моделирования взаимосвязи между строением и физико-химическими свойствами в классических открытых и закрытых модельных и реальных термодинамических системах, включая биологические и другие объекты. В последнее десятилетие научный интерес большинства исследовательских групп физического и физико-химического профиля направлен на разработку математического аппарата (разработка эмпирических оценочных функций) и алгоритмов моделирования комплексных соединений по принципу «гость-хозяин» применительно к высокомолекулярным соединениям, моделирование динамики белков и т.д. Базовые принципы классических математических и физических дисциплин переносятся на биологические объекты с целью детального изучения их свойств. В частности, известно, что в основе моделирования биологической активности в SAR- и QSAR-подходах, методах молекулярного докинга и молекулярной динамики лежат классические законы квантовой физики, химии, термодинамики, математики и математической статистики. Так, например, для расчета константы нестойкости, характеризующую устойчивость виртуальных комплексов «макромолекула-лиганд» в методах молекулярного докинга, используется уравнение Гиббса-Гельмгольца. Силовые оценочные функции в этих методах базируются на расчете потенциала Леннарда-Джонса и электростатического потенциала по закону Кулона. Этот факт не удивителен, поскольку биологическая активность низко- и высокомолекулярных соединений зависит от множества физико-химических факторов, включая химическую устойчивость этих веществ, растворимость, липофильность, их способность к различным конформационным переходам. В конечном итоге биологическая активность низкомолекулярных соединений является следствием их взаимодействия с определенными полипептидами, включая рецепторы, ферменты. В целом, биологические объекты можно рассматривать как открытые термодинамические системы, функционирование которых осуществляется благодаря чрезвычайно огромному многообразию возникающих между ними различного рода химических и физических взаимодействий. Так, например, результатом комплексообразования между циклооксигеназой-2 (ЦОГ-2) и низкомолекулярными объектами является подавление воспалительного процесса в живых системах. Популяр-

ность выбора в качестве моделируемых объектов разных видов биологической активности объясняется высоким уровнем современных методик и техник сканирования биологических эффектов, что значительно упрощает интерпретацию полученных результатов. Так, например, активность фермента ЦОГ-2 может быть измерена не только с применением классических физико-химических подходов (спектрофотометрическим или радиолигандным методами), но и по степени снижения воспалительного процесса, анализируя концентрацию образующихся простагландинов и т.д.

В настоящее время для моделирования различных видов биологической активности широко привлекаются методы виртуального скрининга. Наиболее общеизвестными из них являются методы, основанные на SAR (Structure–Activity Relationships)-, QSAR (Quantitative Structure–Activity Relationships)-подходах, метод молекулярного докинга и метод динамического моделирования поведения молекулярных и супрамолекулярных систем. Их применение позволяет в десятки раз сократить временные и материальные затраты на поиск и скрининговые испытания структур-хитов на доклинической стадии. Это в тысячи раз удешевляет разработку новых лекарственных препаратов как узконаправленного, так и полифункционального действия.

Актуальность моделирования ингибиторов биосинтеза простагландинов, лейкотриенов и антиоксидантов обусловлена тем, что чрезмерная выработка метаболитов арахидоновой кислоты и предшественников нуклеиновых кислот при нарушении антиоксидантного статуса организма животных и человека приводит к развитию различных патологических процессов вплоть до канцерогенеза органов и тканей. Этот факт неудивителен, так как антиокислительная активность (АОА) является одним из наиболее важных компонентов биологической активности веществ (БАВ). В частности, известно, что антиокислительными свойствами обладают многие известные ингибиторы 5-липоксигеназ (5-ЛОГ), изоформ ЦОГ и соединения с выраженной противоопухолевой активностью (зилеутон, кверцетин, физетин, 5-гидрокси-6-метилурацил, 5-фторурацил и т.д.). Актуальность поиска антагонистов лейкотриеновых рецепторов объясняется тем, что именно через них реализуется негативное действие лейкотриенов, образующихся с участием липоксигеназной ферментативной системы на живые системы, в то время как в настоящее время в фармакологической практике ассортимент ингибиторов лейкотриенов и блокаторов их активности представлен недостаточно.

Степень разработанности темы. Благодаря современному высокопроизводительному комбинаторному синтезу виртуальные библиотеки и базы данных ежедневно пополняются сотнями тысяч новых со-

единений. Необходимость их виртуального скрининга с целью отбора из них структур хитов требует огромных временных затрат и дорогостоящих вычислительных и человеческих ресурсов. Традиционно для моделирования взаимосвязи «структура-свойство» с целью дальнейшего поиска новых структур хитов большинство исследователей использует методы SAR и QSAR. Статистическую обработку данных проводят с использованием разных методов машинного обучения, включая множественную линейную регрессию, метод частичных наименьших квадратов, метод опорных векторов, метод ближайших соседей, деревья принятия решения, байесовский классификатор, а также метод искусственных нейронных сетей. Эти методы достаточно надежно позволяют классифицировать структуры исследуемых соединений на противоклассы, количественно предсказывать их биологическую активность, однако они не позволяют определять приоритетные направления модификации исследуемых структур. Фармакофорный поиск, который может с успехом применяться для поиска селективных ингибиторов изоформ ЦОГ, лейкотриен A_4 -гидролазы (ЛТА $_4$ H) и белка FLAP, с большой осторожностью применим для поиска ингибиторов 5- и 15-ЛОГ, для которых практически отсутствуют надежные кристаллографические данные о координатах их лигандов в активных центрах этих ферментов. По причине отсутствия модельных молекул рецепторов БЛТ $_1$ /БЛТ $_2$, а также CysLT-R $_1$ /R $_2$, этот метод неприменим для поиска эффективных блокаторов лейкотриеновых рецепторов. В этих условиях особую актуальность приобретает поиск рационального системного подхода к моделированию взаимосвязи «структура-свойство» и дизайну соединений с требуемым фармакологическим профилем, направленного на экспрессное и, вместе с тем, объективное изучение закономерностей в строении БАВ с требуемым комплексом свойств, на котором мы сосредоточили свои усилия. В нашем исследовании виртуальный скрининг использован для поиска потенциальных ингибиторов изоформ ЦОГ, ЛОГ, белка FLAP, ЛТА $_4$ H и тимидилат синтазы (ТС).

Целесообразность изучения антиокислительных свойств БАВ кинетическими методами обусловлена тем, что до настоящего времени отсутствует единый критерий количественной оценки антиокислительных свойств природных соединений и активных компонентов лекарственных препаратов. Это обстоятельство существенно затрудняет их сравнительное исследование. Количественное изучение АОА с использованием современных методов физической химии позволит прогнозировать эффективность антиокислительного действия соединений-хитов и соединений-лидеров при изменении условий окисления субстрата или при изменении содержания этих веществ в реакционной смеси.

В связи с этим, **целью настоящего исследования** является разработка нового системного подхода к установлению связи «структурасвойство» и поиску структур хитов в ряду биологически активных органических соединений с выраженной противовоспалительной, антиоксидательной и противоопухолевой активностью.

Работа выполнена при поддержке программы сотрудничества «Михаил Ломоносов», реализуемой в 2008-2009 гг. совместно с Германской службой академических обменов (DAAD), программы стратегического развития Башкирского государственного университета, гранта РФФИ 14-04-97035 «Механизм комплексообразования азот-, кислород- и серусодержащих соединений с ферментами липоксигеназной окислительной системы и полисахаридам» и проекта №4.299.2014/К, выполняемого в рамках проектной части государственного задания Минобрнауки РФ в сфере научной деятельности.

В задачи исследования входило:

- изучение возможности использования информационной системы SARD-21 (Structure–Activity Relationships and Design)-21¹ для моделирования избирательности ингибирующего действия биологически активных соединений на каталитическую активность ряда ферментов, задействованных в биосинтезе простагландинов, лейкотриенов, а также для моделирования антагонистической активности органических соединений в отношении чувствительных к лейкотриенам рецепторам;
- изучение возможности использования интервального подхода к построению SAR-моделей распознавания ингибиторов изомерных форм ЦОГ и ЛОГ (5/15-ЛОГ) и ЛТА₄H, конструированию новых ингибиторов данных ферментов, а также прогноза степени выраженности их активности, моделирования селективности ингибирования ферментов;
- определение границы применимости классического QSAR-моделирования и консенсус подхода к построению QSAR-моделей для количественного прогноза активности ингибиторов изоформ ЦОГ, ЛОГ, ЛТА₄H, FLAP и блокаторов лейкотриеновых рецепторов;
- выявление сайтов связывания гетероциклических органических соединений, для которых известны экспериментальные значения параметров биологической активности (IC₅₀, K_i) с активными центрами изоформ циклооксигеназ, белка FLAP и ЛТА₄-гидролазы;
- выявление ферментативной специфичности структур хитов, сконструированных по созданным SAR- и QSAR-моделям;

¹ Тюрина Л.А., Тюрина О.В., Колбин А.М. Методы и результаты дизайна и прогноза биологически активных веществ. – Уфа: Гилем, 2007. – 336 с.

- определение физико-химических характеристик виртуальных комплексов «макромолекула-лиганд», позволяющих классифицировать структуры мишеньспецифических ингибиторов по эффективности их связывания с активными центрами изоформ ЦОГ, FLAP, ЛТА₄Н;

- разработка нового подхода виртуального скрининга и моделирования взаимосвязи «структура-свойство» для направленного поиска структур хитов в ряду разных классов ингибиторов биосинтеза простагландинов, лейкотриенов и предшественников нуклеиновых кислот с использованием интервального и консенсусного подходов к построению SAR- и QSAR-моделей соответственно;

- оценка профиля биологической активности структур-хитов, представляющих собой производные хромана и селенохромана, на основе предложенного подхода к моделированию взаимосвязи «структура-свойство»;

- оценка применимости разработанного системного подхода для разработки новых структур соединений, перспективных в качестве потенциальных противовоспалительных и противоопухолевых препаратов.

Научная новизна. Предложен новый системный подход к установлению взаимосвязи «структура-свойство» и поиску новых БАВ с выраженной противовоспалительной и противоопухолевой активностью, который базируется на законах математической статистики и химической термодинамики. В основе разработанной научной концепции поиска закономерностей в строении мишень-специфических ингибиторов и новых структур хитов лежит методология комплексного использования SAR-, QSAR-подходов и метода молекулярного докинга. При этом для моделирования избирательности действия разных классов БАВ в отношении ферментов впервые использована новая версия информационной системы SARD – SARD-21. Работа системы базируется на методах теории распознавания образов (ТРО), теории игр и теории графов. В ней реализован алгоритм «фронтального поиска» и псевдоканонизации записи молекулярного графа для идентификации циклических фрагментов в углеводородах; новый подход к формированию решающих наборов признаков (РНП), основанный на максимальной информативности и минимальной корреляции дескрипторов (за счет использования логических функций), а также оптимальном «покрытии» ими анализируемых структур. Последний принцип реализован путем введения эвристических критериев, эмпирически подбираемых самим исследователем. Кроме того, для дифференциации прогностических оценок в эту систему внедрены новые критерии ранговых оценок на стадии прогноза активности моделируемых соединений, основанные на определении их структурного сходства с расчетными эталонами. Эта информационная система в нашем исследовании впервые использована

для моделирования ферментативной специфичности разных классов БАВ.

Другим элементом новизны данной работы является идеология применения интервального подхода к построению SAR-моделей прогноза ферментативной активности с использованием системы SARD-21. Этот метод прогнозной оценки свойств имеет ряд преимуществ перед другими аналогичными методиками моделирования биологической активности, так как он позволяет: 1) проводить экспрессный виртуальный скрининг потенциальных лекарственных препаратов и предсказать степень проявления целевого свойства потенциального лекарственного средства; 2) приблизиться к количественной оценке целевого свойства в биологических объектах.

С использованием идеологии SARD-21 разработаны системы прогноза противовоспалительной активности на основе оригинальных моделей прогноза эффективных ингибиторов биосинтеза метаболитов арахидоновой кислоты. В результате количественного изучения взаимосвязи «структура-свойство» с использованием консенсус подхода, реализованного в программе GUSAR (General Unrestricted Structure Activity Relationships)² на базе 140 статистически значимых QSAR-моделей прогноза значений IC_{50} и K_i , разработана система количественной оценки противовоспалительной и противоопухолевой активности, а также гастро- и кардиотоксичности для разных классов гетероциклических соединений с учетом избирательности их действия на каталитическую активность изоформ ЦОГ, ЛОГ, ЛТА₄H, TC, гена hERG и блокаторов лейкотриеновых рецепторов.

Продемонстрирована возможность использования онлайн версии программы PLATINUM для интерпретации результатов молекулярного докинга, выполняемого с использованием программы AutoDock, что значительно сокращает и упрощает стадию анализа результатов виртуального скрининга. Установлено, что программа PLATINUM корректно определяет сайты взаимодействия лигандов с активными центрами изоформ ЦОГ, 5-ЛОГ, ЛТА₄H и белка FLAP, найденные с помощью алгоритмов AutoDock 4.2. Для ингибиторов изоформ ЦОГ, FLAP и ЛТА₄H установлена корреляция расчетных геометрических характеристик, оцениваемых с помощью PLATINUM на основе структуры виртуальных комплексов «макромолекула - лиганд», найденных методом молекулярного докинга, с экспериментальными значениями параметра IC_{50} . Все расчетные параметры, получаемые ранее с использованием данной

² Filimonov D.A., Zakharov A.V., Lagunin, A.A. Poroikov, V.V. QNA based «Star Track» QSAR approach // SAR and QSAR in Environmental Research. – 2009. – V. 20. – P. 679–709.

программы, служили только дополнительными характеристиками моделируемых комплексов «макромолекула - лиганд».

Предложен новый способ повышения точности расчета координат лигандов методом молекулярного докинга в активных центрах металлопротеинов, ионы металлов которых не описаны в соответствующих параметрических файлах используемых программ, например, в AutoDock, Dock. Он заключается в репараметризации активного центра металлопротеина на основе значений парциальных атомных зарядов, предварительно рассчитанных полуэмпирическими методами квантовой химии для хелатных комплексов, входящих в данные реакционные центры. На примере 5/15-ЛОГ показано, что корректное описание распределения зарядов в активных центрах металлопротеинов, полученное на основании результатов квантово-химических расчетов полуэмпирическим методом PM6, позволяет добиться совпадения координации тестовых лигандов с их нативным положением в активных центрах, установленных методом рентгеноструктурного анализа ($R.M.S.D < 0.2$ нм). Достоверность этого подхода подтверждена результатами координации тестовых лигандов в активных центрах ферментов 5/15-ЛОГ и ЛТА₄Н. Данный подход позволяет избежать необходимости использования дорогостоящих программных пакетов молекулярного докинга, предлагающих для решения подобного рода проблем метод перебора оценочных функций и является более корректным и достоверным способом описания свойств термодинамических систем с точки зрения физической химии. Он также может быть использован для репараметризации активных центров металлопротеинов в файлах топологии, предназначенных для моделирования устойчивости макромолекулярных комплексов ферментов с лигандами методами молекулярной динамики. Используя аналогичный способ корректировки парциальных атомных зарядов на атомах лигандов, для которых также отсутствует соответствующая информация в параметрических файлах, разработана методика молекулярного докинга соединений содержащих органических соединений в программе AutoDock 4.2.

На основании комплексного подхода к прогнозу биологической активности для сконструированных соединений, сочетающего последовательное использование методов SAR-, QSAR- и молекулярного докинга, разработана новая методика виртуального скрининга, позволяющая конструировать и осуществлять поиск селективных ингибиторов изоформ ЦОГ, ЛОГ и блокаторов лейкотриеновых рецепторов. В результате молекулярного дизайна БАВ ресвератрола и активных компонентов нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) «Диклофенак», «Индометацин», «Кетопрофен», «Фенилбутазон», «Рофекоксиб» и противоопухолевого лекарственного препарата «Левоглюкозенон», выполненного на основе разработанной методики, предложено более 50

новых структур хитов и соединений-лидеров, перспективных для дальнейших испытаний в качестве потенциальных противоопухолевых и противовоспалительных средств. Одновременно найдено, что эти вещества обладают выраженными антиокислительными свойствами и низкой, либо умеренной токсичностью.

Практическая значимость работы. Показано, что алгоритмы, лежащие в основе работы ИС SARD-21, могут быть использованы для моделирования избирательности действия в отношении ферментов, ответственных за биосинтез лейкотриенов и простагландинов, а также для моделирования активности блокаторов лейкотриеновых рецепторов и конструирования новых соединений с выраженным противовоспалительным действием, селективно ингибирующих каталитическую активность изоформ ЦОГ, ЛОГ.

SAR-модели интервального прогноза и распознавания эффективных ингибиторов изоформ ЦОГ, ЛОГ, ЛТА₄H и блокаторов рецепторов БЛТ₁/БЛТ₂ могут быть использованы в виртуальном скрининге для обоснованного отбора структур-хитов с целью разработки на их основе новых лекарственных средств с выраженным противовоспалительным действием при снижении уровня гастротоксичности, а также отсева структур с неблагоприятным фармакологическим профилем. Кроме того, эти модели могут быть использованы для скрининга виртуальных библиотек с целью поиска новых структур соединений-хитов для создания на их основе новых противовоспалительных лекарственных средств.

QSAR-модели, построенные с использованием программ GUSAR и MOE (Molecular Operating Environment)³ могут найти применение в виртуальном скрининге для прогноза значений IC₅₀ и K_i в отношении изоформ ЦОГ, ЛОГ, ЛТА₄H, гена hERG и тимидилат синтазы у потенциальных лекарственных средств противовоспалительного и противоопухолевого действия. На основании этой информации может быть установлен диапазон биологической активности, фармакологический профиль, а также выявлены побочные эффекты, включая гастро- и кардиотоксичность, у соединений-хитов.

Закономерности, установленные в результате структурного анализа эффективных ингибиторов изоформ ЦОГ и ЛОГ, могут быть учтены при молекулярном дизайне новых соединений-хитов и модификации активных компонентов противовоспалительных и противоаллергических препаратов с целью повышения избирательности их действия в отношении ЦОГ-2, 5-ЛОГ и ЛТА₄H, а также рецепторов БЛТ₁/БЛТ₂, CysLT-R₁/R₂.

³ <http://www.chemcomp.com/> (дата обращения: 21.05.2015).

Прогнозные системы оценки численных значений IC_{50} по предложенным QSAR-моделям для БАВ в отношении изоформ ЦОГ, ЛОГ, ЛТА₄H и белка FLAP позволяют оценивать профиль их биологической активности методами *in silico* и их ферментативную селективность. Кроме того, численные значения IC_{50} для ингибиторов гена hERG, и изоформ ЦОГ могут быть использованы для предварительной оценки кардио- и гастротоксичности исследуемых соединений-хитов и соединений-лидеров.

В процессе виртуального скрининга при целенаправленном поиске новых нестероидных противовоспалительных средств и отсева потенциально неэффективных соединений целесообразно последовательно использовать методы SAR-, QSAR и молекулярного докинга, что позволяет с одной стороны сократить количество прогнозируемых соединений-хитов, а с другой – увеличить уровень достоверности прогноза целевой активности.

Найденные кинетические характеристики для аналогов а-токоферола, производных изоборнилфенола и селеноорганических соединений позволяют: 1) ранжировать эти вещества по эффективности антиокислительного действия; 2) предсказывать эффективность антиокислительного действия в изменяющихся условиях.

В результате разработанного системного подхода предложены новые структуры БАВ, обладающих противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами с уровнем распознаваемости не менее 70 %. При этом для ряда веществ из этого массива установлены антиоксидантные свойства и получены количественные характеристики их эффективности.

Методология и методы исследования. Разработанный системный подход к моделированию взаимосвязи «структура-свойство» в ряду разных классов БАВ с выраженным противовоспалительным, противоопухолевым и антиокислительным действием базируется на современных методах виртуального скрининга, включая SAR-, QSAR-методы и метод молекулярного докинга. Выбор каждого из этих методов осуществлялся на основании сравнения получаемых с его помощью результатов с экспериментальными данными.

Положения, выносимые на защиту.

- новый системный подход к виртуальному скринингу на базе комплекса методов, основанных на SAR-, QSAR-методах и методе молекулярного докинга для поиска соединений-хитов, избирательно ингибирующих каталитическую активность изоформ ЦОГ, ЛОГ, ТС и блокирующих чувствительность лейкотриеновых рецепторов;

- SAR-модели интервального прогноза и распознавания БАВ с выраженной противоопухолевой активностью;

– модели интервального прогноза и распознавания ингибиторов изоформ ЛОГ, блокаторов рецепторов БЛТ₁/БЛТ₂, чувствительных к лейкотриенам ЛТБ₄, а также модель прогноза и распознавания селективных ингибиторов изоформ ЦОГ;

– модели прогноза индекса селективности I , характеризующего избирательность действия БАВ в отношении ЦОГ-1 и ЦОГ-2 для ингибиторов биосинтеза простагландинов;

– модели прогноза численных значений параметров IC_{50} и K_i для эффективных/селективных ингибиторов изоформ ЦОГ и ЛОГ, а также блокаторов рецепторов БЛТ₁/БЛТ₂ и CysLT-R₁/R₂, чувствительных к лейкотриенам ЛТБ₄ и цистеиниллейкотриенам;

– новые соединения-хиты с выраженной противовоспалительной активностью и умеренной/низкой токсичностью, полученные в результате модификации активных компонентов НПВП «Диклофенак», «Кето-профен», ДВ «Рофекоксиб»;

– результаты молекулярного докинга соединений-хитов, строение которых предсказано методами ТРО, в активные центры изоформ ЦОГ и 5-ЛОГ.

– количественные характеристики антиокислительного действия для флавоноидов, производных хромана и селенсодержащих органических соединений и их корреляция с потенциальными фармакологическими характеристиками.

Достоверность и обоснованность результатов исследований.

Достоверность полученных результатов теоретических и экспериментальных исследований обеспечивается корректностью используемых методов компьютерного моделирования в соответствии с поставленными задачами. В частности, достоверность построенных SAR-моделей прогноза разных видов биологической активности подтверждается удовлетворительным уровнем распознавания по ним степени выраженности целевых свойств у органических соединений, входящих в обучающие и экзаменационные выборки. Использование информационной системы SARD-21 для конструирования новых структур хитов оправдано тем, что для найденных с ее помощью потенциально активных ингибиторов биосинтеза простагландинов, лейкотриенов, роста опухолевых клеток и антиоксидантов экспериментально установлены выраженные противовоспалительные, антиокислительные и противоопухолевые свойства. Обоснованность применения новой отечественной программы GUSAR для построения QSAR-моделей прогноза значений IC_{50} и K_i для ингибиторов биосинтеза простагландинов и лейкотриенов подтверждена удовлетворительным уровнем прогноза количественных показателей биологической активности для разных классов органических соединений с известным фармакологическим профилем. Достовер-

ность предложенного нами способа повышения точности моделирования координат лигандов в активных центрах ферментов методом молекулярного докинга подтверждается удовлетворительным совпадением расчетных и нативных положений тестовых лигандов. Адекватность результатов предсказанной координации моделируемых соединений обеспечивается удовлетворительным совпадением их структур со структурами близких к ним по строению тестовых лигандов.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы представлены на международных конференциях: Международной научно-технической конференции «Наука и образование» (Мурманск, 2007, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013); Международной конференции «Биоантиоксидант» (Москва, 2006, 2010); IV Международной научной конференции «Химия, химическая технология и биотехнология на рубеже тысячелетий» (Томск, 2006); Международной конференции по органической химии «Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности» (Санкт-Петербург, 2006); International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry ASMC 07 (Saint-Petersburg, 2007); XVIII Менделеевском Съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007); XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011); Fourth International Symposium on Computational Methods in Toxicology Integrating Internet Resources (CMTPI-2007, Moscow); XVI Международной конференции по химической термодинамике (Иваново, 2007); JFB07 (Belgium, Namur, 2007); German conference on chemoinformatics (Goslar, 2009); Kazan Summer School on Chemoinformatics (Kazan, 2013); II Международной научной Интернет-конференции «Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии» (Казань, 2013); 20th EuroQSAR Understanding chemical-biological interactions (St-Petersburg, 2014).

Публикации. Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 67 научных трудах, в том числе: 36 статей (в изданиях Перечня ВАК — 35) и патента на изобретение.

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в проведении экспериментальных и теоретических исследований, в обработке и интерпретации полученных результатов, а также в подготовке к изданию научных публикаций.

Автор выражает глубокую признательность своему научному консультанту д.х.н., проф. Герчикову А.Я., д.б.н., в.н.с. Веселовскому А.В., д.б.н., в.н.с. Лагунину А.А., и д.м.н., проф. Зарудию Ф.С. за ценные научные консультации во время выполнения работы.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 331 странице машинописного текста, состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, списка литературы, включающего 475 источников. Работа включает 107 таблиц и 88 рисунков.

Основное содержание работы

Идеология разработанного комплексного подхода к прогнозу биологической активности заключается в последовательно-параллельном использовании методов SAR, реализованных в информационной системе SARD-21, 2D-QSAR-методов, реализованных в программе GUSAR, и методов молекулярного докинга (с использованием программы AutoDock 4.2), рисунок 1. Виртуальный скрининг БАВ в соответствии с данной концепцией может осуществляться по трем маршрутам, выбор которых зависит от целей и задач конкретного исследования и определяется качеством исходного набора экспериментальных данных. При этом выбор одного из методов в этом подходе не исключает использование другого.

В том случае, если обучающая выборка содержит как минимум 50 структур БАВ, проявляющих определенный вид биологической активности, однако тестируемые соединения по имеющимся биологическим данным можно только классифицировать на активные/неактивные; либо количественная информация о конкретном типе биологической активности получена на разных биологических объектах или собрана из разных литературных источников и баз данных, то оптимальным вариантом выбора алгоритма действий для построения моделей прогноза целевого свойства будет использование маршрута 1 (рисунок 1).

Если база данных содержит, как минимум, 50-60 структур БАВ с количественной информацией о моделируемом свойстве (в виде IC_{50} , K_i и т.д.), полученной в одних и тех же условиях эксперимента на идентичных объектах; однако, в литературе отсутствуют рентгеноструктурные данные о пространственной структуре фермента, то для моделирования взаимосвязи «структура-свойство» можно воспользоваться методами SAR и QSAR. В этих условиях можно проводить теоретическое исследование как по маршруту 1, так и по маршруту 2. В том случае, если число структур в обучающей выборке N лежит в диапазоне $20 \leq N \leq 50$, то использование маршрута 1 будет некорректным и исследователь будет вынужден ограничиться исключительно выбором маршрута 2.

Если имеется база данных с числом структур $20 \leq N \leq 50$ с количественной информацией об избирательности действия этих БАВ в отношении какого-то определенного рецептора/фермента (в виде IC_{50} или K_i); и из PDB или из других доступных источников известны рентгеноструктурные данные о пространственном строении данного полипептида и о позиционировании в его активном центре ингибиторов, то для моделирования взаимосвязи «структура-свойство» можно воспользоваться либо исключительно одним из трех маршрутов, либо совместить

их использование при последовательно-параллельном прохождении по маршрутам 1, 2, 3 (рисунок 1).

При использовании всех подходов, когда виртуальный скрининг проводится по маршрутам 1 – 3, удастся получить наиболее объективную и полную информацию об интересующем свойстве, включая структурные дескрипторы, положительно и отрицательно влияющие на целевое свойство. Одновременно может быть получено классификационное правило для ранжирования структур по типу активно/неактивно; SAR- и QSAR-модели прогноза активности с визуализацией вклада всех атомов в исследуемое свойство; данные о позиционировании лигандов в активном центре, а также идентифицированные сайты взаимодействия лигандов с активным центром фермента.



Рисунок 1. Характеристика комплексного подхода к прогнозу специфической и неспецифической биологической активности.

Возможности предложенного нами системного подхода к моделированию биологической активности не ограничиваются построением классификационных правил, SAR-, QSAR-моделей и выявлением сайтов связывания лигандов с активными центрами ферментов. На основе комплексного анализа взаимосвязи «структура-свойство», заложенного в предложенной концепции, существует возможность проводить направленную модификацию БАВ, включая активные компоненты широко используемых лекарственных препаратов, с целью повышения их активности и снижения токсических свойств. Такая возможность реализована в ИС SARD-21 и в программе GUSAR (рисунок 1). При наличии набора потенциально активных соединений, полученных из литературных данных или сконструированных с помощью одного из программных комплексов (рисунок 1), для определения их биологической актив-

ности можно воспользоваться одной из семи возможных схем, представленных на рисунке 2. Следует отметить, что использование схем 2 – 7 предполагает наличие SAR-, QSAR-моделей прогноза целевого свойства, а также владение кристаллографическими данными о пространственном строении белков и расположении в их активных центрах либо лигандов, либо «естественных» субстратов.



Схема 1: стадия 1;
 Схема 2: последовательное прохождение стадий 2, 3;
 Схема 3: последовательное прохождение стадий 4, 5;
 Схема 4: последовательное прохождение стадий 2, 6, 7;
 Схема 5: последовательное прохождение стадий 2, 6, 8, 5;
 Схема 6: последовательное прохождение стадий 2, 6, 9, 5;
 Схема 7: последовательное прохождение стадий 2, 8, 10, 7

Рисунок 2. Ход анализа новых структур БАВ на основе разработанного нами комплексного подхода к прогнозу специфической и неспецифической активности.

В тех случаях, когда исследователь имеет дело с неспецифической активностью, для прогнозных целей он может проводить исследование по схемам 2 и 4. Выбор схемы исследования 1 во всех случаях является нерациональным, неоправданно ресурсоемким как с точки зрения временных, так и материальных затрат. В соответствии со схемой 2 (рисунок 2) может быть получена информация об активности на уровне активно/неактивно. Использование схемы 4 позволяет количественно оценить моделируемую активность. Если в задачи виртуального скрининга входит прогноз ингибирующей активности в отношении определенного фермента, то дополнительно к схемам 2 и 4 могут быть добавлены схемы 3, 5 – 7. Использование двух последних маршрутов позволяет получить наиболее полную информацию о степени выраженности целевого свойства у исследуемых соединений.

Перед тем как выявить «сильные» и «слабые» места в тестируемых лигандах, исследователю предстоит выполнить прогноз конкретно-

го типа биологической активности по схемам 2 и 4 (рисунок 2). Затем на основании результатов комплексного прогноза активности необходимо включить структуры этих БАВ в класс либо активных, либо неактивных соединений, содержащихся в обучающих выборках, по которым ранее была построена используемая SAR-модель с помощью ИС SARD-21. Это позволит оценить приоритетность замены структурных фрагментов в анализируемых структурах. Далее исследователь в зависимости от поставленных целей может выполнить модификацию структур с использованием структурных фрагментов, характерных для активных соединений. После этого потребуется повторить весь цикл исследований по схемам 2 и 4 с включением одной из схем 3, 5 – 7 (рисунок 2).

1. SAR-моделирование ингибиторов биосинтеза простагландинов, лейкотриенов и антагонистов чувствительных к лейкотриенам рецепторов

В случае недостаточной информации о биологической активности исследуемого вещества (полуколичественные данные, различные источники или разные биологические объекты) для моделирования взаимосвязи «структура-свойство» обычно используют SAR-подходы, реализованные в программах PASS, MOE, Микрокосм и т.д., либо нейросетевое моделирование. Методы, лежащие в основе функционирования этих программ, позволяют формировать классификационные правила для ранжирования структур БАВ по степени активности, предсказывать направления их метаболизма в живых системах. Однако ни один из этих подходов, несмотря на широкий спектр прогностических возможностей, не способен выявить структурные фрагменты в конкретных молекулах, способные при определенном сочетании друг с другом либо повышать, либо понижать целевое свойство. Вместе с тем, проблема целенаправленного молекулярного дизайна структур соединений-хитов и соединений-лидеров является актуальной при разработке БАВ с определенным набором физико-химических и биологических свойств.

Сравнительно недавно отечественными учеными была разработана ИС SARD-21 для моделирования взаимосвязи «структура-свойство», которая содержит комплекс программ, позволяющих 1) выявлять структурные признаки и их различные сочетания, характерные для активных и неактивных соединений; 2) формировать классификационные правила; 3) ранжировать структуры исследуемых веществ по эффективности целевого действия и проводить топологический анализ структур с целью определения в них приоритетных направлений модификации. Эта информация дает основание для направленного конструирования соединений с требуемым набором характеристик. По общей идеологии моделирования взаимосвязи «структура-активность», ИС SARD-21 сходна с

другими отечественными и зарубежными программными пакетами, ориентированными на построение SAR-моделей прогноза разных видов активности. Но, в отличие от других известных программ (PASS, «Микрокосм»), в основе работы которых также лежит принцип «черного ящика», ИС SARD-21 содержит алгоритмы формирования топологических дескрипторов логического типа и оценки их вклада в целевое свойство. Кроме того она отличается от отечественных и зарубежных аналогов идеологией формирования классификационных правил, а также методами ранжирования прогнозируемых соединений по степени выраженности целевой активности. В связи с этим именно ИС SARD-21 нами выбрана для построения SAR-моделей.

С использованием ИС SARD-21 выполнен анализ влияния структуры разных классов БАВ на противоопухолевую активность, эффективность ингибирования ими каталитической активности изоформ ЦОГ, 5/15-ЛОГ, ЛТА₄Н и блокирования активности рецепторов БЛТ₁/БЛТ₂, ответственных за развитие воспалительного процесса в живых системах. Найдены субструктурные и логические признаки, включающие сочетания структурных фрагментов, характерные для эффективных соединений. На базе отобранных из них в процессе статистического анализа решающих наборов признаков (РНП) построено 19 SAR-моделей прогноза и распознавания соединений с выраженной противоопухолевой и антиокислительной активностью, эффективных ингибиторов изоформ ЦОГ и ЛОГ, а также блокаторов рецепторов БЛТ₁/БЛТ₂, чувствительных к лейкотриенам ЛТБ₄, с достоверным уровнем прогноза этих типов активности выше 70% по двум методам ТРО (геометрический подход, метод «голосования»). Вклад структурных дескрипторов в эффективность ингибирования активности ферментов оценивался по коэффициенту корреляции качественных признаков r , известный в литературе как коэффициент информативности или информативность. Он рассчитывался автоматически по следующей формуле:

$$r = \frac{n_1 \cdot n_4 - n_2 \cdot n_3}{(N_1 \cdot N_2 \cdot (n_1 + n_3) \cdot (n_2 + n_4))^{1/2}}, \quad (1)$$

где n_1 и n_2 – число структур группы активных соединений, содержащих и не содержащих данный структурный дескриптор; n_3 и n_4 – то же для группы неактивных соединений; N_1 и N_2 – число структур в обеих группах; $N_3 = n_1 + n_3$; $N_4 = n_2 + n_4$. r изменяется от -1 до $+1$ в зависимости от характера влияния анализируемого дескриптора на целевую активность от отрицательного до положительного.

Каждая SAR-модель представляет собой сочетание правил классификации и РНП в виде логических уравнений типа $A = F(\text{РНП})$, где A – активность (свойство), F – правила распознавания (геометрический подход или метод «голосования»).

В качестве примера в таблице 1 приведен РНП для модели прогноза высокоэффективных ингибиторов 5-ЛОГ М5. Логические признаки со знаком «+» коэффициента информативности характерны для высокоэффективных ингибиторов 5-ЛОГ, в то время как со знаком «-» для средне- и низкоэффективных ингибиторов данного фермента. Следует отметить, что все сформированные SAR-модели характеризуются достаточно высоким уровнем достоверного прогноза целевых свойств выше 70 % как для структур обучающих, так и экзаменационных выборок.

Таблица 1. РНП для модели прогноза высокоэффективных ингибиторов 5-ЛОГ клеток крови человека (SAR- модель М5).

№ признака	Содержимое признака*	r
1	{(-O-) - (1,4-дизам. бензол)}-&{-(-CH ₂ het-) - (>N-)}-& - {(>C=C<) - (>C=C<)}	0.622
2	(>N-)-&-(1,4-дизам. бензол)-&-(-O-)	0.599
3	{(-CH ₂ het-) - (>N-)}{(-O-) - (>C=C<)}{(>C=C<) - (>C=C<)}	0.585
4	(1,4-дизам. бензол)-&-(-O-)-&-(>C=C<)	0.556
5	{(-CH ₂ het-)-(1,4-дизам. бензол)}- -{{(-N=C<)-(-O-)}- - {(>CH-)((CH ₂) ₂ -)}	0.533
6	{(-O-) - (>C=C<)}{(-CH ₃) - (>C<)}	0.530
7	{(-O-) - (>C=C<) - (>C=C<)}	0.524
8	(-SH)- -(5-зам -1Н-индол)- -(1,2-дизам. бензол)	-0.264
9	{(>CH-) - (-CH ₂ het-) - (1-зам. бензол)}	-0.278
10	(-NH ₂)- -(5-зам -1Н-индол)- -(1,2-дизам. бензол)	-0.289
11	{(>CH-) - (-CH ₂ het-) - (>C=C<)}	-0.318
12	{(-CH ₂ het-) - (>CH-) - (-NH ₂)}	-0.329
13	{(>CH-)(>C=O)}- -{{(-OH)-(1,4-дизам. бензол)}- - {(-CH ₃)-(-CH ₂ het-)}	-0.381
14	{(>CH-) - (-NH ₂)}- -{{(-OH) - (1,4-дизам. бензол)}- - {(-CH ₃) - (-CH ₂ het-)}	-0.388

*& - знак конъюнкции (логическое «и»); || – знак дизъюнкции (логическое «или»)

Дополнительно проведена независимая апробация моделей М14-М17, ориентированных на прогноз противоопухолевой активности, на восьми структурах соединений с известным противоопухолевым действием⁴⁵. Некоторые из них изображены на рисунке 3. Установлено, что

⁴ Халилова Ю.А. Левоглокозенон в синтезе аналогов элеутезидов: ключевые синтоны и лактоны: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук. – 2013. – Уфа. – 24 с.

построенные нами SAR-модели характеризуются достоверным прогнозом активности с уровнем $\geq 70\%$ для всех протестированных соединений.

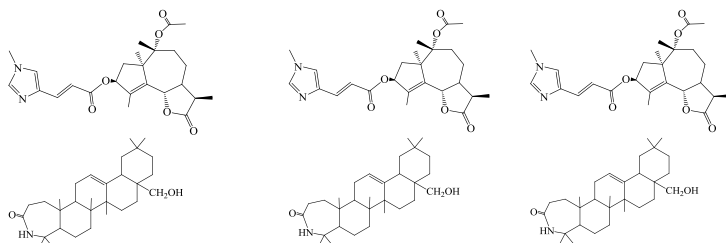
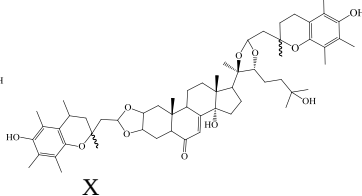
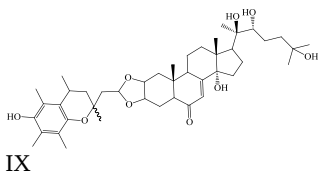
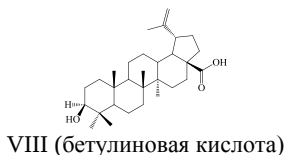
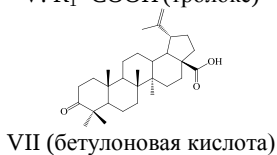
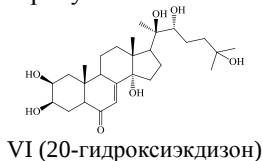
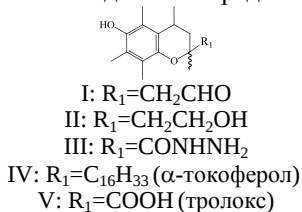
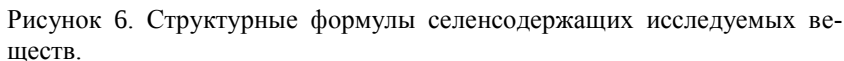
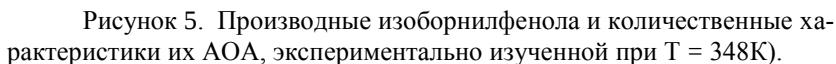
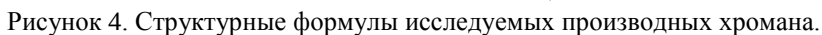


Рисунок 3. Соединения-лидеры с выраженной противоопухолевой активностью, достоверно распознанные по SAR-моделям прогноза противоопухолевой активности M14–M17.

Модели M18-M19 использованы для прогноза АОА селенсодержащих органических соединений, производных изоборнилфенола и конъюгатов производных хромана с тритерпеноидами. Структуры тестируемых соединений представлены на рисунках 4 – 6.



⁵ Казакова О.Б., Гиниятуллина Г. В., Толстиков Г. А. и др. Синтез и противоопухолевая активность аминпропосипроизводных бетулина, эритродиола и уваола // Биоорганическая химия. – 2011. – Т. 37. – № 3. – С. 414-424.



Экспериментально установлена низкая токсичность для этих веществ, что позволяет считать их соединениями-хитами для разработки на их основе БАДов к пище и лекарственных препаратов. Виртуальный скрининг этих веществ позволил определить потенциальный профиль их биологической активности и наметить стратегию их дальнейших доклинических испытаний в условиях *in vitro* и *in vivo*. Согласно результатам теоретического прогноза эти соединения могут обладать выраженной АОА в процессах жидкофазного окисления органических соединений.

Закономерности в строении эффективных ингибиторов ЦОГ-2, 5/15-ЛОГ и соединений с выраженной противоопухолевой активностью использованы для оценки вкладов структурных фрагментов некоторых наиболее общеизвестных лекарственных средств в эффективность их связывания с активными центрами ферментов ЦОГ-2, 5/15-ЛОГ, ЛТА₄Н и подавления роста опухолевых клеток различной этиологии. В качестве моделируемых структур были отобраны активные компоненты таких противовоспалительных и противоопухолевых лекарственных средств как «Диклофенак», «Индометацин», «Кетопрофен», «Фенилбутазон», «Рофекоксиб», «Левоглюкозенон», анальгетик «Парацетамол» и БАВ ресвератрол. На основе полученной информации определены приоритетные направления модификации данных соединений с целью повышения селективности их ингибирующего действия в отношении названных ферментов. На рисунке 7 в качестве примера приведены структуры ДВ НПВП «Индометацин», «Диклофенак», «Парацетамол», «Кетопрофен» и «Рофекоксиб» с результатами идентификацией в них антифармакофорных фрагментов по моделям М1 и М4.

В результате модификации активных компонентов вышеперечисленных лекарственных средств на базе структурных дескрипторов, характерных для эффективных ингибиторов ЦОГ-2, 5/15-ЛОГ, ЛТА₄Н сконструировано более 80 соединений с прогнозируемой по SAR-моделям М1-М17 противовоспалительной и противоопухолевой активностью, а также либо умеренной, либо низкой гастротоксичностью. Виртуальный скрининг БАВ I – XXXI по моделям М1 – М17 показал, что производные хромана, селенохромана и селенофена могут обладать выраженным противоопухолевым действием и ингибирующим эффектом в отношении 5/15-ЛОГ.

Таким образом, представленные выше результаты исследований демонстрируют возможность применения ИС SARD-21 для моделирования как неспецифической, так и специфической биологической активности. Показано, что алгоритмы построения классификационных правил, структурного анализа и распознавания активности структур, могут быть использованы для моделирования избирательности действия БАВ в отношении изоформ ЛОГ, ЦОГ, ЛТА₄Н и антагонистической активно-

сти в отношении рецепторов БЛТ₁/БЛТ₂. Установлено, что использование идеологии интервального подхода к построению SAR-моделей в рамках данной ИС повышает надежность и достоверность прогнозных оценок.

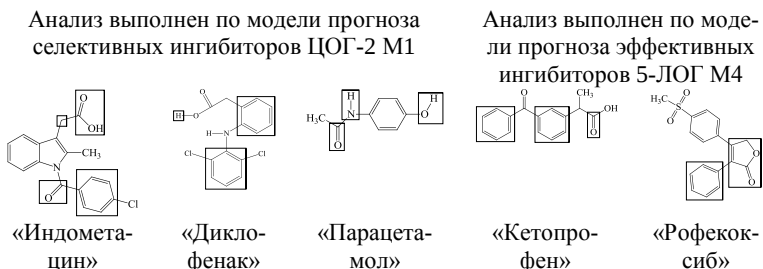


Рисунок 7. Приоритетность замены структурных фрагментов в структурах ДВ некоторых НПВП. Квадратами выделены антифармакофорные фрагменты, найденные по соответствующим SAR-моделям.

2. QSAR-моделирование ингибиторов биосинтеза простагландинов, лейкотриенов и антагонистов чувствительных к лейкотриенам рецепторов БЛТ₁/БЛТ₂, CysLT-R₁/R₂

Обзор литературных данных позволил заключить, что в настоящее время известно множество различных техник QSAR-моделирования, включая методы опорных векторов, нейросетевое моделирование, 3D-7D-QSAR-подходы и т.д. Достаточно высокая прогностическая сила QSAR-моделей в них достигается за счет 1) определения биоактивных конформаций лиганда, 2) учета конформационной подвижности аминокислотных остатков активного центра, 3) моделирования различных полевых эффектов на реакционной поверхности, 4) создания псевдореакционной поверхности в том случае, если в базах данных отсутствуют рентгеноструктурные данные о пространственном строении фермента, и т.д. Однако регрессионные уравнения, получаемые с использованием этих методов, базируются на достаточно узком наборе дескрипторов, что не позволяет учесть особенности строения и электронных эффектов всех заместителей в тестируемых соединениях. При этом каждое из уравнений используется при прогнозе независимо друг от друга. Иными словами, прогнозные оценки биологической активности для новых структур, получаемые с помощью данных уравнений, в свою очередь, характеризующихся высокой прогностической силой на структурах обучающих выборок, могут существенно расходиться друг с другом и с результатами экспериментальных исследований. Начиная с техники 4D-QSAR и выше, это различие в количественном прогнозе параметров активности уменьшается вследствие широкого и

всестороннего анализа всего мультikonформационного пространства лигандов. Однако в этом случае виртуальный скрининг становится неоправданно ресурсоемким и длительным процессом. Подтверждением вышесказанных проблем при 3D-QSAR-моделировании БАВ служат представленные в таблице 1 результаты наших исследований, выполненных с использованием 3D-QSAR-подхода, реализованного в пакете программ MOE, для ингибиторов 15-ЛОГ. В общей сложности с использованием техники 3D-QSAR построено 10 регрессионных уравнений (M20-M29), которые позволяют количественно оценивать ингибирующую активность производных гомотриптамина, имидазола, N-замещенных производных сульфонамидов в отношении 15-ЛОГ. Предварительно количественные параметры, характеризующие биологическую активность ингибиторов 15-ЛОГ, трансформировали в логарифмические величины pIC_{50} , pK_{inh} , которые рассчитывали по формулам:

$$pIC_{50} = -\lg IC_{50} \quad (2) \quad pK_{inh} = -\lg K_{inh} \quad (3)$$

3D-QSAR-модели представляют собой регрессионные уравнения в нормализованном виде типа

$$y^* = a_0 + a_1 \cdot x_1^* + a_2 \cdot x_2^* + \dots + a_n \cdot x_n^* \quad (4)$$

$$x_i^* = \frac{x_i - x_i^{\min}}{x_i^{\max} - x_i^{\min}} \quad (5) \quad y^* = \frac{y(\sum_i x_i) - y^{\min}}{y^{\max} - y^{\min}}, \quad (6)$$

где x_i - дескрипторы; $y(\sum_i x_i)$ - изучаемая активность, зависящая от набора x_i ; a_0, a_1, a_2, a_n - константы, описывающие вклад данных дескрипторов в активность; x_i^* - нормализованные значения дескрипторов x_i ; нормализованное значение функции y ; $x_i^{\min}$ и $x_i^{\max}$ - минимальное и максимальное значения дескриптора x_i соответственно; $y^{\min}$ и $y^{\max}$ - минимальное и максимальное значение функции соответственно.

Модели M20–M21, по которым выполнен количественный прогноз ингибирующей активности модификантов НПВП «Индометацин» в отношении 15-ЛОГ (таблица 2), описываются регрессионными уравнениями (7) – (8). Они позволяют оценивать параметр IC_{50} в нМ для производных гомотриптамина и других близких к ним по структуре классов органических соединений, содержащих индольный фрагмент. Дескрипторы в этих уравнениях слабо коррелируют друг с другом; коэффициент взаимной корреляции независимых переменных во всех уравнениях не превышает величины 0.5. Информация об идеологии их расчета и интерпретация этих независимых переменных приведены на сайте <https://www.chemcomp.com/journal/descr.htm>.

Согласно данным таблицы 2, численные значения IC_{50} , предсказанные по моделям M20–M21 для модификантов ДВ НПВП «Индометацин», лежат в довольно широком интервале.

$$pIC_{50}^* = -6.501 + 0.570 \cdot SMR^* + 0.144 \cdot glob^* + 0.362 \cdot E_{sol}^* + 0.191 \cdot a_{don}^*$$

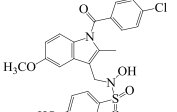
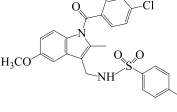
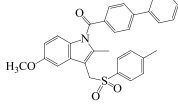
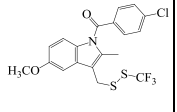
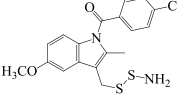
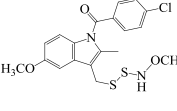
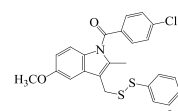
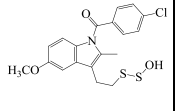
$$N = 45, R^2 = 0.82 \text{ S.D.}^{OB} = 0.413, Q^2 = 0.78, \text{S.D.}^{CV} = 0.464 \quad (7) \text{ M20}^*$$

$$pIC_{50}^* = -5.790 + 0.310 \cdot E_{sol}^* + 0.749 \cdot SMR^* - 0.212 \cdot PEOE_VSA + 0^*$$

$$N = 45, R^2 = 0.82 \text{ S.D.}^{OB} = 0.420, Q^2 = 0.78, \text{S.D.}^{CV} = 0.460 \quad (8) \text{ M21}^*$$

Аналогичные расхождения в прогнозе активности структур хитов наблюдаются при виртуальном скрининге с применением практически всех регрессионных зависимостей, найденных с использованием классического подхода 3D-QSAR, реализованного в пакете программ MOE.

Таблица 2. Потенциально эффективные ингибиторы 15-ЛОГ, полученные в результате модификации ДВ НПВП «Индометацин»

 208 нмоль/л ^а 193 нмоль/л ^б	 99 нмоль/л ^а 52 нмоль/л ^б	 222 нмоль/л ^а 16 нмоль/л ^б	 127 нмоль/л ^а 31 нмоль/л ^б
 2594 нмоль/л ^а 559 нмоль/л ^б	 620 нмоль/л ^а 209 нмоль/л ^б	 364 нмоль/л ^а 28 нмоль/л ^б	 342 нмоль/л ^а 114 нмоль/л ^б

а – расчет значений IC_{50} выполнен по регрессионному уравнению (7);

б – расчет значений IC_{50} выполнен по регрессионному уравнению (8).

Для более объективного учета всех структурных особенностей и электронных эффектов в молекулах необходимо использовать консенсус подход, объединяющий однотипные частные закономерности, устанавливаемые на основе каждого из отдельно взятых регрессионных уравнений. Такая идеология реализована в отечественной компьютерной программе GUSAR. В связи с этим именно она была выбрана для дальнейших исследований. Программа GUSAR, реализует идеологию SAR и QSAR-методов. Она позволяет строить регрессионные уравнения и оце-

*N – число структур в обучающей выборке (OB); R^2 – коэффициент детерминации модели, построенной на соединениях OB; Q^2 – коэффициент корреляции модели, построенной на OB при скользящем контроле (CV, cross-validation) с исключением по одному; S.D. – стандартное отклонение.

нивать влияние структурных фрагментов (атомов в составе функциональных групп) на моделируемую активность. При этом каждая из QSAR-моделей, построенная с использованием программы GUSAR, представляет собой консенсус 360 частных моделей, что повышает надежность и достоверность получаемых с ее помощью результатов. Однако регрессионные уравнения в этой программе в явном виде не отображаются.

С использованием данной программы в общей сложности нами было построено 144 QSAR-модели прогноза IC_{50} и K_i для ингибиторов изоформ ЦОГ, 5/15-ЛОГ, ЛТА₄H, рецепторов БЛТ₁/БЛТ₂, CysLT-R₁/R₂, гена hERG и TC, которые позволяют очень экспрессно (в течение максимум 30 секунд) количественно оценивать противовоспалительные, кардиотоксические, гастротоксические и противоопухолевые свойства у тестируемых БАВ и активных веществ потенциальных лекарственных препаратов. Для моделирования выбрано 160 обучающих и тестовых выборок, содержащих от 5 до 300 структур ингибиторов ЦОГ-1, ЦОГ-2, 5/15-ЛОГ, FLAP, ЛТА₄H с разной степенью активности, измеренной на клетках крови самцов диких кроликов, крыс и человека методом связывания и методом регистрации функциональной активности протеинов. Каждая консенсус QSAR-модель построена на основе сочетания двух разных типов дескрипторов: MNA (Multilevel Neighbourhoods of Atoms)-и QNA (Quantitative Neighborhoods of Atoms)-дескрипторы². Прогностическая способность всех консенсус QSAR-моделей оценена как на структурах обучающих выборок, так и на соединениях внутренних тестовых выборок с использованием процедуры скользящего контроля (с исключением 20% соединений). В качестве тестовых выборок выбирали только те выборки, в которых биологические данные получены одними и теми же авторами в таких же условиях, что и для структур обучающей выборки. Все построенные модели являются статистически значимыми и обладают следующими характеристиками $R^2_{ОВ} > 0.6$, $R^2_{ТВ} > 0.5$, $Q^2 > 0.5$, $SD < 0.5$, что дает основание считать данный подход достоверным.

По полученным QSAR-моделям M30-M173 нами была проведена количественная оценка разных спектров биологической активности в виде параметров IC_{50} и K_i для всех сконструированных соединений. Согласно прогнозным оценкам, большинство модификантов ДВ НПВП (рисунок 8) могут быть эффективными ингибиторами 5-ЛОГ и обладать повышенной избирательностью в отношении ЦОГ-2. К тому же, они могут достаточно эффективно блокировать активность цистеиниллейкотриеновых рецепторов. Из этих данных следует, что результаты прогнозных оценок, полученные с использованием SAR- и QSAR-методов, находятся в хорошем соответствии друг с другом. На основании значений LD_{50} , полученных в результате прогноза острой токсичности с ис-

пользованием онлайн-моделей, построенных с помощью программы GUSAR⁷, можно ожидать, что большинство из предложенных нами структур БАВ будут являться либо умеренно, либо низкотоксичными соединениями. Кроме того для потенциальных ингибиторов 5-ЛОГ и блокаторов лейкотриеновых рецепторов был выполнен прогноз противоопухолевой активности. Установлено, что большинство модификантов НПВП могут обнаружить выраженную противоопухолевую активность в условиях *in vitro* в отношении ТС. В целом, результаты прогноза биологической активности для этих структур, полученные с использованием SAR- и QSAR-подходов, не противоречат друг другу.

Таким образом, применение консенсус подхода, реализованного в программе GUSAR, к построению регрессионных уравнений и прогнозу активности для новых структур БАВ, который объединяет частные закономерности, позволяет получить более объективный и достоверный результат. Построенные на его основе консенсус модели не уступают по статистическим характеристикам 3D-QSAR-моделям, и могут быть использованы для количественного прогноза противовоспалительной и противоопухолевой активности потенциальных лекарственных средств. Однако применение консенсус подхода в виртуальном скрининге БАВ не исключает расхождения в прогнозных оценках их биологической активности по разным QSAR-моделям, так как экспериментальные данные, предназначенные для построения каждой из этих консенсус QSAR-моделей, зачастую определяются разными авторами в разных условиях эксперимента, проводимом на разных объектах. Кроме того, ни один из 2D-SAR- и 2D-QSAR-подходов к моделированию биологической активности не способен адекватно оценить стерическое соответствие соединений-хитов и соединений-лидеров с ферментами, для ингибирования каталитической активности которых они предназначены. В частности, производные хромана XIII-XIV (рисунок 4), для которых на основании SAR- и QSAR-моделей прогнозировалась умеренная противовоспалительная активность в отношении 5/15-ЛОГ, в условиях биологических экспериментов на перитонеальных макрофагах мышей не проявили ожидаемой выраженной противовоспалительной активности⁸. Эти факты свидетельствуют в пользу того, что при прогнозе биологической активности использование исключительно статистических подходов недостаточно. Для оценки стерической комплементарности низкомолекулярных БАВ с активными центрами ферментов и рецепторов, и, следова-

⁷ <http://www.pharmaexpert.ru/PASSonline/index.php/> (дата обращения: 21.05.2015).

⁸ Спивак А.Ю. и др. Синтез новых биоконъюгатов альфа-токоферола с тритерпеноидами лупанового ряда // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2010. – № 1. – С. 236-244.

тельно, получения адекватных и достоверных результатов необходимо дополнительно к статистическим методам моделирования ферментативной специфичности веществ привлекать методы молекулярного докинга.

3. Моделирование процессов комплексообразования низкомолекулярных лигандов с активными центрами изоформ ЦОГ, FLAP, ЛТА₄Н

На следующем этапе исследований взаимосвязи «структура-свойство» нами был выполнен молекулярный докинг некоторых БАВ, содержащихся в обучающих выборках QSAR-моделей, а также соединений-хитов, полученных в результате молекулярного дизайна активных компонентов некоторых НПВП, в активные центры изоформ ЦОГ, FLAP, ЛТА₄Н, 5-ЛОГ. Докинг проводился для решения следующих задач: 1) выявить разницу в позиционировании высоко-, средне- и низкоэффективных ингибиторов этих ферментов на основе анализа физико-химических характеристик связывания; 2) оценить стерическое соответствие модификантов НПВП, а также структур других найденных нами БАВ с активными центрами изоформ ЛОГ, ЦОГ, FLAP и ЛТА₄Н. Коды этих ферментов в PDB приведены в таблице 3. Докинг проводился по Ламарковскому генетическому алгоритму в репараметризованные центры изоформ ЛОГ и ЦОГ в программе AutoDock. Макромолекулы в ходе моделирования были жесткими, в то время как молекулы лигандов – гибкими.

Таблица 3. Моделируемые ферменты и соответствующие им коды

Фермент	Код модельной молекулы фермента на сайте http://www.rcsb.org
5-ЛОГ	цепь А макромолекулы 3o8y
15-ЛОГ	цепь В макромолекулы 2p0m
ЦОГ-1	цепь В макромолекулы 3n8x
ЦОГ-2	цепь А макромолекулы 1pxx
FLAP	цепи ABC макромолекулы 2q7m
ЛТА ₄ Н	макромолекула 3FUN
топоизомераза I	макромолекула 1T8I

Изоформы ЛОГ и ЦОГ представляют собой железосодержащие ферменты, в которых координационное число иона железа равно 6. Совмещение структур 5/12/15-ЛОГ в программе PyMOL показало идентичность их хелатных комплексов. Активный центр 5-ЛОГ включает в себя негемовый ион железа с условным зарядом 2+, который координационно связан с аминокислотными остатками His 372, His 550, His 367,

Asn 554 и молекулой воды H₂O. Лиганды при их взаимодействии с АЦ теоретически должны замещать молекулу воды. Однако заряд иона железа с координационным числом 6 в силовом поле AMBER в программе AutoDock 4.2 и большинстве других программ оценки стерической комплементарности не параметризован. Ряд исследователей либо игнорирует проблему описания иона железа, либо задает заряд на ионе железа в неактивированном состоянии, равный 2+. В случае изоформ ЦОГ, у которых пероксидазный и циклооксигеназный центры разнесены на расстояние порядка 10 ангстрем, такой подход может быть хоть как-то оправдан. Однако в случае изоформ ЛОГ, у которых по определению лиганд должен позиционироваться вблизи иона железа, такой подход является некорректным. В связи с этим предварительно нами были смоделированы активные центры изоформ ЛОГ (5/15-ЛОГ) и пероксидазные центры у изоформ ЦОГ и проведен расчет парциальных атомных зарядов полуэмпирическим методом квантовой химии PM6 в программе МОРАС 2012. В ходе квантово-химических расчетов установлено, что парциальный атомный заряд на ионе железа в изоформах равен 1+.

Другой не менее важной проблемой при моделировании координации БАВ в активных центрах железосодержащих ферментов является учет молекулы воды, координационно-связанный с ионом железа. Большинство исследователей при подготовке макромолекул к расчетам ее не учитывают и удаляют вместе с другими соединениями-включениями. Однако этот подход не всегда является корректным. Для выяснения этого обстоятельства нами с использованием того же полуэмпирического подхода был смоделирован ряд систем, в которых шестое положение вблизи иона железа либо оставалось вакантным, либо замещалось различными предварительно оптимизированными методом PM6 соединениями, таблица 4.

Расчет выигрыша по энергии при моделировании реакции включения этих соединений в координационную сферу иона железа с образованием шестичленного комплекса проводили на основании разницы полной энергии пяти- и шестичленных комплексов иона железа по формуле:

$$\Delta H = H(KC_2) - [H(KC_1) + H(L_6)] \quad (9)$$

где KC₁ – пятичленный комплекс иона железа с условным зарядом Fe²⁺ с фрагментами аминокислот His, Ile с вакантным положением L₆; KC₂ – шестичленный комплекс иона железа с условным зарядом Fe²⁺ с фрагментами аминокислот His, Asn, Ile с занятым шестым положением.

Анализ данных таблицы 4 позволяет заключить, что соединения с фенильными и феноксильными фрагментами предпочтительно будут

координироваться в активном центре изоформ ЛОГ с условным зарядом на ионе железа $2+$, не вытесняя координационно связанную воду. В то же время лиганды с карбоксильной и карбамидными группами способны позиционироваться вблизи иона железа с замещением молекулы воды.

Необходимость учета координационно связанной молекулы воды при моделировании координации слабополярных БАВ в активных центрах металлсодержащих ферментов демонстрируют результаты наших расчетов, выполненных для ингибиторов ЛТА₄Н. Эти данные представлены в таблице 5. Активный центр данного фермента содержит ион цинка с координационным числом 4, связанным с аминокислотными остатками His295 и His299, Glu318. Четвертое положение в координационной сфере иона цинка занимает молекула воды. Несмотря на то, что ион с цинка с координационным числом 4 параметризован в программе AutoDock, вопрос о замещении координационно связанной воды в активном центре ЛТА₄Н до сих пор остается открытым.

Таблица 4. Изменение полной энергии при включении в координационную сферу иона железа органических молекул

Лиганд, занимающий шестое положение к координационному центру изоформ ЛОГ	Изменение полной энергии, в Хартри
Fe^{2+} , шестое положение в КС занимает молекула воды	
H_2O	-0.02744761
C_6H_6	0.0126617
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$	-0.0238977
$\text{C}_6\text{H}_6\text{COO}^-$	-0.0681997
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}_2$	-0.0535043

Таким образом, учет координационно-связанной молекулы воды при позиционировании слабополярных соединений в активных центрах металлопротеинов позволит повысить достоверность результатов вычислительных экспериментов, проводимых методом молекулярного докинга.

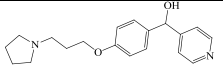
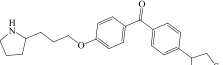
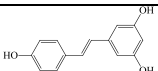
По аналогичной методике проводили моделирование пероксидазного центра изоформ ЦОГ (ЦОГ-1/ЦОГ-2).

Анализ комплексов «макромолекула-лиганд» проводили с использованием онлайн версии программы PLATINUM⁹. Данная программа на основе структуры виртуальных комплексов «макромолекула-лиганд» позволяет оценивать общую и общую контактирующую площадь лигандов S_{total} и S_{buried} (в $\text{\AA}^2$) соответственно. Кроме этого возника-

⁹ <http://model.nmr.ru/platinum/> (дата обращения: 21.05.2015).

ет возможность оценивать общую S_{total} и общую контактирующую площадь лигандов S_{buried} (в $\text{\AA}^2$) лигандов, задействованную в образовании гидрофильных и гидрофобных контактов S_{HH} и S_{LL} (в $\text{\AA}^2$), а также долю площади молекул лигандов, участвующих в образовании вышеописанных контактов от общей площади этих молекул Match^1 и Match^2 (в долях). Детальное описание идеологии расчета этих параметров в программе PLATINUM подробно описано на том же сайте⁶.

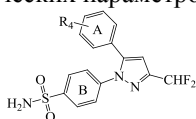
Таблица 5. Результаты позиционирования тестовых лигандов в активном центре ЛТА₄Н с учетом и без учета координационно-связанной воды

Код лиганда и его структурная формула	R.M.S.D. при замещении воды лигандом	R.M.S.D. без замещения воды лигандом
 80A	3,50	1,53
 798	4,80	1,27
 Ресвератрол	4,00	1,88

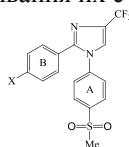
С использованием онлайн - версии программы Platinum для каждого виртуального комплекса были рассчитаны геометрические характеристики, включая S_{LL} , S_{HH} , S_{buried} , S_{total} , Match^1 , Match^2 . Нами была впервые осуществлена корреляция расчетных характеристик виртуальных комплексов с параметром IC_{50} . Как показал анализ литературных данных, ранее такие исследования не проводились. В качестве примера в таблице 6 приведены результаты наших исследований для производных 1,2-дифенилимидазола и 1,5-дифенил-3-дифторметил-1Н-пиразола. Данные этой таблицы позволяют заключить, что активность ингибиторов моделируемых ферментов (в частности, ЦОГ-2) зависит от численных значений расчетных геометрических параметров. Следовательно, они могут рассматриваться в качестве дескрипторов при построении регрессионных уравнений. Установлено, что активность п-замещенных производных 1,2-дифенилпиразола зависит от площади липофильных контактов и доли поверхности лиганда, задействованной в образовании полярных и неполярных контактов Match^1 и Match^2 (уравнения (10) – (12) в таблице 6). Для пара-замещенных производных 1,2-дифенилимидазола наблюдается слабая корреляция между параметрами S_{HH} , S_{buried} и S_{total} , которая может быть описана уравнениями (13) – (16),

представленными в таблице 6. Аналогичные регрессионные уравнения были получены на основании результатов анализа молекулярного докинга ингибиторов ЦОГ-1, FLAP, ЛТА₄Н в активные центры соответствующих ферментов. Таким образом, анализ виртуальных комплексов «макромолекула-лиганд», полученных методов молекулярного докинга, позволил выявить различия в позиционировании высоко – и низкоэффективных мишень-специфичных ингибиторов биосинтеза лейкотриенов и простагландинов.

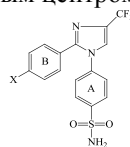
Таблица 6. Уравнения, описывающие зависимость величины рIC₅₀ для производных 1,2-дифенилимидазола и 1,5-дифенилпиразола от термодинамических параметров связывания их с активным центром ЦОГ-2



XXXII



XXXIII



XXXIV

Уравнение	№	N	R	S.D.	F _{расч}
пара-замещенные производные 1,5-дифенил-3-дифторметил-1Н-пиразола с общей структурной формулой XXXII					
$pIC_{50} = -9.000(\pm 2.000) + 0.105(\pm 0.002) \cdot S_{LL}$	(10)	5	0.971	0.500	49.64
$pIC_{50} = -13.500(\pm 2.000) + 29.000(\pm 4.000) \cdot Match^1$	(11)	5	0.980	0.430	73.79
$pIC_{50} = -16.000(\pm 3.000) + 30.000(\pm 4.000) \cdot Match^2$	(12)	5	0.978	0.460	67.24
п-замещенные производные 1,2-дифенилимидазола с общими структурными формулами XXXIII – XXXIV					
$pIC_{50} = 0.030(\pm 0.010) \cdot S_{HH} + 6.000(\pm 0.300)$	(13)	13	0.755	0.551	14.53
$pIC_{50} = -0.030(\pm 0.010) \cdot S_{buried} + 20.000(\pm 6.000)$	(14)	13	0.726	0.577	12.30
$pIC_{50} = -0.035(\pm 0.010) \cdot S_{total} + 18.000(\pm 3.000)$	(15)	13	0.725	0.578	12.30
$pIC_{50} = 7.000(\pm 1.500) \cdot Match^1 + 3.000(\pm 1.000)$	(16)	13	0.788	0.516	18.06

F_{расч} – критерий Фишера; F_{табл}=10.13 (N=5); F_{табл}=4.84 (N=13); R – коэффициент корреляции Пирсона, S.D. – стандартное отклонение; уровень значимости α=0.05.

В дальнейшем потенциально эффективные ингибиторы 5-ЛОГ и изоформ ЦОГ, сконструированные и отобранные с помощью SAR- и QSAR-моделей M1-M104, с помощью метода молекулярного докинга были позиционированы в активный центр 5-ЛОГ и циклооксигеназные центры изоформ ЦОГ. В те же активные центры для сравнения позиционировали структуры арахидоновой кислоты, ресвератрола, а также ДВ кетопрофена, диклофенака, индометацина и zileutона. В результате молекулярного докинга найдены эффективные ингибиторы 5-ЛОГ и

изоформ ЦОГ, характеризующихся высокой афинностью с активными центрами 5-ЛОГ и ЦОГ-2 и меньшей энергией связывания по сравнению с молекулой арахидоновой кислоты.

Установлено, что свободная энергия связывания этих лигандов с активными центрами макромолекул $3n8x$, $1rxx$, $3o8u$ находится в пределах -6.50 – -10.00 ккал/моль; эта же величина для арахидоновой кислоты в активных центрах этих ферментов составляет -5.80 – -6.45 ккал/моль. Кроме того, на основании данных оценочных функций можно заключить, что 70% предложенных нами модификантов кетопрофена, диклофенака и других НПВП связываются с активным центром ЦОГ-1 хуже, чем тестовые молекулы. Это позволяет предположить, что они будут менее эффективными ингибиторами ЦОГ-1, и, следовательно, обладать менее выраженным гастротоксическим действием. Расхождение в прогнозных оценках активности, выявленное с использованием разных подходов к моделированию БАВ, обусловлено тем, что статистические методы изучения взаимосвязи «структура – свойство», в отличие от молекулярного докинга, не несут в себе информацию о размере активного центра ферментов. Таким образом, проведенное исследование позволяет считать преобладающее большинство сконструированных лигандов перспективными БАВ полифункционального действия с благоприятным фармакологическим профилем.

Дополнительно, с использованием метода молекулярного докинга была изучена комплементарность производных хромана I–III, V, изоборнилфенола XV–XVI, селенохромена и селенофена XVII, XVIII, XXVII–XXIX с активными центрами изоформ ЦОГ, ЛОГ и топоизомеразы-1. В результате установлена высокая афинность некоторых этих соединений с активными центрами 15-ЛОГ (XVII–XVIII) и топоизомеразы-1 (соединения IX, XIV). Установлено, что соединения I–III, V могут быть эффективными, но неселективными ингибиторами изоформ ЦОГ. Свободная энергия связывания в активных центрах изоформ ЦОГ для разных стереоизомеров соединений XV–XVI лежит в интервале -8.00 – -10.00 ккал/моль. Соединение XVI будет селективным ингибитором ЦОГ-2. Лиганды VI–VII, IX–XVIII способны эффективно ингибировать активность топоизомеразы-1 и, следовательно, могут рассматриваться в качестве потенциальных ингибиторов конкурентного типа для данного фермента. Однако все конъюгаты тритерпеноидов с производными хромана, для которых по некоторым SAR- и QSAR-моделям прогнозировалась умеренная ингибирующая активность в отношении 5-ЛОГ и изоформ ЦОГ, обнаружили стерическое несоответствие с активными центрами данных ферментов. Таким образом, несмотря на то, что результаты прогнозных оценок, полученных с использованием двух разных статистических подходов, реализованных в программах SARD-21 и GUSAR, нахо-

дятся в хорошем соответствии друг с другом, они нуждаются в независимой проверке с использованием методов оценки стерического соответствия лигандов с активными центрами моделируемых ферментов. Пренебрежение методом молекулярного докинга может привести либо к расхождению прогнозных оценок с результатами фармакологических испытаний, либо к исключительно отрицательному результату фармакологических испытаний.

4. Антиокислительные свойства некоторых производных хрома и селенсодержащих органических соединений

Целью дальнейшей нашей работы было количественное изучение антиокислительной активности (АОА) производных α -токоферола, амидных производных кислоты тролокс, селенсодержащих органических соединений, структурные формулы которых представлены на рисунках 4 – 6. Ранее по SAR-моделям M18-M19 для этих соединений прогнозировалась выраженная АОА, которая составляет важный элемент эффективности действия БАВ.

Таблица 7. Количественные характеристики АОА для α -токоферола, его аналогов и производных изоборнилфенола

Вещество	$fk_7 \cdot 10^{-4}$, л/моль $\cdot$ с ⁻¹	f	$k_7 \cdot 10^{-5}$, л/моль $\cdot$ с	ТЭ
I	—	—	—	—
II	8.0 ± 1.0	2	0.40 ± 0.05	0.32
III	20.0 ± 3.0	2	10.0 ± 2.0	0.80
IV (α -токоферол)	25.0 ± 4.0	2	1.3 ± 0.2	1.00
V (Тролокс)	8.0 ± 1.0	2	0.40 ± 0.1	0.33
VI (20-гидроксиэкдизон)	0.8 ± 0.1	—	0.4 ± 0.1	0.03
VII	—	—	—	—
VIII	0.27 ± 0.03	—	0.27 ± 0.03	0.01
IX	32.0 ± 3.0	2	1.60 ± 0.15	1.30
X	22.0 ± 3.0	2	1.10 ± 0.15	0.90
XI	5.0 ± 0.5	2	2.5 ± 0.3	0.20
XII	5.0 ± 0.5	2	2.5 ± 0.3	0.20
XIII	10.0 ± 1.0	2	5.0 ± 0.5	0.40
XIV	15.0 ± 2.0	2	7.5 ± 1.0	0.60
XV	0.8 ± 0.1	—	—	0.01
XVI	6.0 ± 1.0	—	—	0.75
Ионол	1.0 ± 0.2	2	0.5 ± 0.1	0.25

АОА соединений I–XXXI изучали на примере модельной реакции иницированного окисления 1, 4-диоксана при $T = 348\text{ K}$, с использованием двух кинетических методов: манометрического – по поглощению кислорода воздуха и метода кинетической фотометрии – по изменению во времени концентрации изучаемых антиоксидантов. Количественную оценку АОА соединений проводили на основании рассчитанных из кинетических кривых значений константы скорости их взаимодействия с пероксильными радикалами 1,4-диоксана k_7 и эффективной константы скорости ингибирования fk_7 , где f – стехиометрический коэффициент ингибирования. Количественные характеристики АОА для изученных веществ представлены в таблицах 7 – 8. Для сравнения эффективности их антиокислительного действия в таблице 7 приведены значения токоферольных эквивалентов.

Как видно из данных таблиц 7–8, соединения-хиты III–IV, IX–X, XIII–XIV, XVII, XXIII–XXIV, XXVI–XXVIII, XXX являются высокоэффективными ингибиторами окислительных процессов *in vitro*, и по эффективности антиокислительного действия значительно превосходят классический ингибитор окислительных процессов – ионол (таблица 8). Это свидетельствует о том, что SAR-модели M18 и M19 позволяют с высокой степенью достоверности прогнозировать АОА у широкого класса моно- и полициклических органических соединений и могут быть использованы для виртуального скрининга БАВ.

Таблица 8. Эффективные константы скорости ингибирования для селенсодержащих органических соединений

Шифр антиоксиданта	$fk_7 \cdot 10^4$, л/моль·с	Шифр антиоксиданта	$fk_7 \cdot 10^4$, л/моль·с
XVII	$16,4 \pm 2,0$	XXV	$8,0 \pm 2,0$
XVIII	$6,0 \pm 1,0$	XXVI	$28,0 \pm 5,0$
XIX	$5,2 \pm 0,5$	XXVII	$20,0 \pm 2,0$
XX	$5,0 \pm 1,0$	XXVIII	$14,0 \pm 3,0$
XXI	$2,5 \pm 0,5$	XXIX	$6,0 \pm 1,0$
XXII	$1,0 \pm 0,3$	XXX	$34,0 \pm 5,0$
XXIII	$10,0 \pm 2,0$	XXXI	$5,0 \pm 1,0$
XXIV	$10,0 \pm 2,0$	ионол	$1,0 \pm 0,2$

5. Биологические испытания соединений-хитов, сконструированных по SAR-моделям M1–M17

При модификации ДВ лекарственного препарата «Парацетамол» с использованием построенных SAR-моделей распознавания эффективных и селективных ингибиторов изоформ ЦОГ был осуществлен выход

на соединение-хит 4-фторфенилметил сульфон (рисунок 8). Биологические испытания этого соединения на самцах белых беспородных крыс, выполненные в ИОХ УНЦ РАН под руководством д.м.н., профессора Зарудия Ф.С., подтвердили прогнозные оценки. При этом терапевтическая активность 4-фторфенилметил сульфона сравнима с известным НПВС ортофеном (рисунок 8).

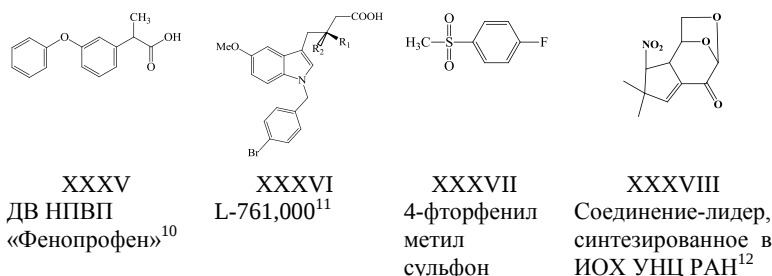


Рисунок 8. Структуры БАВ, предсказанные и достоверно распознанные по SAR-моделям прогноза селективности, противовоспалительной и противоопухолевой активности M1-M17.

Кроме того, при модификации активного компонента кетопрофена нами осуществлен выход на действующее вещество НПВП «Фенопрофен», а при модификации индометацина – на соединение-хит с кодом L 761,000 (рисунок 8). Активность соединения XXXVIII, также синтезированного в ИОХ УНЦ РАН первоначально была предсказана по модели прогноза противоопухолевой активности M14. Впоследствии эти данные подтверждены экспериментальными исследованиями в Национальном институте рака, в США¹⁰. Выход на эти структуры является дополнительным фактом, свидетельствующим о достоверности и корректности найденных нами закономерностей в строении эффективных ингибиторов биосинтеза простагландинов и лейкотриенов.

Выводы

1. Разработан системный подход к выявлению взаимосвязи «структура-свойство» и конструированию структур биологически активных соединений с выраженной противовоспалительной и противо-

¹⁰ <http://www.medicinenet.com/fenoprofen/> (дата обращения: 21.05.2015).

¹¹ Leblanc Y., Black W.C., Chan C. C. et al. Synthesis and biological evaluation of both enantiomers of L-761,000 as inhibitors of cyclooxygenase 1 and 2 // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 1996. – V. 6 (6). – P.731–736.

¹² Исакова М.М. Подходы к иридоидам на основе левоглокозенона: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук. – 2013. – Уфа. – 24 с.

опухолевой активностью, принципиально отличающийся от общепринятых методик моделирования биологической активности идеологией построения SAR-моделей и выбора направлений молекулярного дизайна мишень-специфических соединений.

2. Созданы иерархические SAR- модели распознавания биологически активных веществ, обладающих противовоспалительными антиокислительными и противоопухолевыми свойствами с высоким достоверным уровнем прогноза. Идентифицирован комплекс топологических дескрипторов в структурах соединений с заданными свойствами.

3. В результате количественного изучения взаимосвязи «структура-свойство» с использованием консенсус подхода, реализованного в программе GUSAR, построены статистически значимые QSAR- модели прогноза значений IC_{50} и K_i для разных классов ингибиторов биосинтеза простагландинов, лейкотриенов и предшественников нуклеиновых кислот. На основе этих моделей созданы прогнозные системы количественной оценки разных профилей биологической активности для азот-, кислород- и серусодержащих ингибиторов биосинтеза метаболитов арахидоновой кислоты, тимидина и гена hERG.

4. Показано, что консенсус подход к построению регрессионных зависимостей на основе полного набора количественных и структурных дескрипторов позволяет строить статистически значимые QSAR-модели и повышает достоверность распознавания структур тестовых выборок на $\approx 10\%$.

5. На основании квантово-химических расчетов полуэмпирическим методом PM6 получено распределение зарядов в активном центре 5/15-липоксигеназ вблизи иона железа, достоверность которого подтверждена результатами координации тестовых лигандов в активных центрах обсуждаемых ферментов. Определены значения парциальных зарядов на ионах железа в активных центрах 5/15-липоксигеназ.

6. При моделировании взаимосвязи «структура-свойство» методом молекулярного докинга оценены термодинамические характеристики и идентифицированы сайты связывания гетероциклических органических соединений с известным биологическим профилем с активными центрами изоформ циклооксигеназ, белка FLAP и ЛТА₄-гидролазы. Выявлена ферментативная специфичность структур хитов, сконструированных по соответствующим SAR-моделям.

7. Установлено, что геометрические характеристики виртуальных комплексов «макромолекула-лиганд», рассчитанные с помощью онлайн-версии программы PLATINUM, могут служить в качестве дескрипторов при построении корреляционных зависимостей «структура-активность».

8. Для соединения-хита 4-фторметилсульфона, предложенного в качестве потенциального противовоспалительного средства по создан-

ным SAR-моделям, установлена умеренная токсичность и ярко выраженная противовоспалительная активность, сравнимая с известным НПВП ортофеном. С использованием QSAR-моделей для всех сконструированных соединений, а также соединений-хитов среди производных хромана и кислот лупанового ряда даны прогнозные оценки численных значений параметров IC_{50} и K_i в отношении изоформ ЦОГ, ЛОГ, FLAP, ЛТА₄Н. На основании этих данных выявлены селективные ингибиторы ЦОГ-2, 5-ЛОГ.

9. Экспериментально установлено, что ряд конъюгатов хромана с бетулиновой, бетулоновой кислотами и 20-гидроксизекдизоном, а также селенсодержащие органические соединения, для которых по созданным SAR-моделям предсказана выраженная антиокислительная активность, по эффективности антиокислительного действия на порядок превосходят фенольные антиоксиданты.

10. С помощью иерархических SAR-моделей прогноза и распознавания соединений с выраженной противоопухолевой активностью предложено новое соединение - хит – 7,7 – диметил – 8 - нитро-1,7,8,8а-тетрагидро-2Н-1,4-эпоксцикло- пента[*d*]оксипин-5-он. Противоопухолевая активность этого вещества подтверждена результатами независимых фармакологических испытаний в Национальном институте рака США.

Список публикаций по теме диссертации

1. Хайруллина, В.Р. Кинетические закономерности жидкофазного окисления 1,4-диоксана в присутствии ингибиторов / Якупова Л.Р., Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Сафиуллин Р.Л., Баймуратова Г.Р. // Кинетика и катализ. – 2008. – Т.49. – №3. – 2008. – С.387-391.
2. Хайруллина, В.Р. Сравнительное изучение антиокислительных свойств некоторых флавонолов и флаванонов / Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Денисова С.Б. // Кинетика и катализ. – 2010. – Т.51. – №2. – С. 234-239.
3. Хайруллина, В.Р. Антиокислительные свойства 2,4-дифенил-7,8-бензо-5,6-дигидро(4Н)селенохромена и 2-парахлорфенил-4-фенил-7,8-бензо-5,6-дигидро(4Н)селенохромена / Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Гарифуллина Г.Г., Древко Я.Б., Федотова О.В. // Кинетика и катализ. – 2010. – Т.51. – №1. – С.43-46.
4. Хайруллина, В.Р. Антиокислительные свойства конъюгатов производных 20-гидроксизекдизона с полизамещенным хроманилальдегидом / Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Уразаева Я.Р., Савченко Р.Г., Одинокое В.Н. // Кинетика и катализ. – 2010. – Т. 51. – №4. – С. 528-532.

5. Хайруллина, В.Р. Антиокислительные свойства конъюгатов тритерпеновых кислот с амидными производными кислоты Тролокс / Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Сафарова А.Б., Халитова Р.Р., Спивак А.Ю., Шакурова Э.Р., Одинокое В.Н. // Кинетика и катализ. – 2011. – Т.52. – №2. – С.193-198.
6. Хайруллина, В.Р. Антиокислительная активность некоторых производных 7,8-бензо-5,6-дигидро(4Н)селенохромена / Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Ильина Е.А., Древко Я.Б., Исаева А.Ю., Древко Б.И. // Кинетика и катализ. – 2013. – Т. 54. – №1. – С. 16-19.
7. Хайруллина, В.Р. Компьютерный прогноз антиокислительного и токсического действия ионола, 5-гидрокси-6-метилурацила и их структурных производных / Хайруллина В.Р., Кирлан С.А., Герчиков А.Я., Тюрина Л.А., Гарифуллина Г.Г., Монаков Ю.Б., Кантор Е.А., Кирлан А.В. // Известия Академии наук. Серия химическая. – 2006. – №8. – С.1274-1279.
8. Хайруллина, В.Р. Антиокислительные свойства некоторых 4,6-метилзамещенных производных изоборнилфенола / Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Ахметханов Р.М., Габитов И.Т., Минниязова Р.Т., Сафарова А.Б., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. // Журнал прикладной химии. – 2012. – Т. 85. – №3. – С. 427-432.
9. Хайруллина, В.Р. Синтез и антиокислительная активность новых 2-[3-(гексилтио)пропил]-трет-бутилфенолов / Рахимова И.М., Баева Л.А., Хайруллина В.Р., Галкин Е.Г., Кантор Е.А., Ляпина Н.К., Герчиков А.Я. // Журнал прикладной химии. – 2012. – Т. 85. – № 7. – С. 1192-1195.
10. Хайруллина, В.Р. Модель прогноза эффективности противовоспалительного действия лекарственных средств / Хайруллина В.Р., Мухаметов А. Д., Гарифуллина Г. Г., Герчиков А. Я., Тюрина, Л. А., Зарудий Ф. С. // Биомедицинская химия. – 2007. – Т.53. – №3 – С. 266-275.
11. Хайруллина, В.Р. Изучение взаимосвязи «структура – антиаритмическая активность» в ряду производных N-фенилацетамида и амидов ароматических карбоновых кислот / Хайруллина В.Р., Тарасов Г.П., Герчиков А.Я., Зарудий Ф.С., Тюрина Л.А. // Биомедицинская химия. – 2010. – Т. 56. – №. 4. – С. 471 - 479.
12. Хайруллина, В.Р. Компьютерный анализ взаимосвязей «структура-активность» для селективных и неселективных ингибиторов циклооксигеназ 1 и 2 / Хайруллина В.Р., Мухаметов А.Д., Гарифуллина Г.Г., Герчиков А.Я., Тюрина Л.А., Зарудий Ф.С. // Химико-фармацевтический журнал. – 2007. – Т. 41. – № 4. –С. 81-86.
13. Хайруллина, В.Р. Компьютерный дизайн производных транс-стильбена с выраженной противовоспалительной активностью и низким уровнем токсичности / Хайруллина В.Р., Мухаметов А.Д., Гер-

- чиков А.Я., Гарифуллина Г.Г., Зарудий Ф.С., Тюрина Л.А. // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т. 43. – № 8. – С. 36-40.
14. Хайруллина, В.Р. Компьютерный поиск эффективных противовоспалительных лекарственных средств среди соединений стероидного типа / Хайруллина В.Р., Мухаметов А.Д., Герчиков А.Я., Тарасов Г.П., Гарифуллина Г.Г., Тюрина Л.А., Зарудий Ф.С. // Химико-фармацевтический журнал. – 2009. – Т.43. – № 9. – С. 23-29.
 15. Хайруллина, В.Р. Изучение взаимосвязи «структура – свойство» в ряду природных и синтетических ингибиторов каталитической активности 15-липоксигеназы / Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Таипов И.А., Бегель Х., Зарудий Ф.С. // Химико-фармацевтический журнал. – 2011. – Т. 45. – №9. – С. 25-32.
 16. Хайруллина, В.Р. Модификация N¹-(2,6-диметилфенил)-N², N² – диэтилглицинамида и 4- амино – N– [2-(диэтиламино)этил] бензамида с целью усиления их антиаритмического действия / Хайруллина В.Р., Тарасов Г.П., Герчиков А.Я., Зарудий Ф.С. // Химико-фармацевтический журнал – 2011. – Т. 45. – №9. – С. 124-131.
 17. Хайруллина, В.Р. Изучение взаимосвязи структура – свойство в ряду природных и синтетических ингибиторов каталитической активности 5-липоксигеназы / Хайруллина В.Р., Таипов И.А., Герчиков А.Я., Зарудий Ф.С. // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46. – № 9. – С. 33-43.
 18. Хайруллина, В.Р. Структурный анализ антагонистов рецепторов лейкотриенов ЛТБ₄ – BLT₁ и BLT₂ / Хайруллина В.Р., Таипов И.А., Герчиков А.Я., Васильев М.Н., Зарудий Ф.С., Бегель Х. // Химико-фармацевтический журнал. – 2014. – Т. 48. №5. – С. 18-22.
 19. Хайруллина, В.Р. Антиокислительная активность флавоноидов коры лиственницы сибирской / Якупова Л.Р., Хайруллина В.Р., Баймуратова Г.Р., Остроухова Л.А., Сафиуллин Р.Л., Герчиков А.Я., Бабкин В.А. // Башкирский химический журнал. – 2007. – №1. –С. 51-54.
 20. Хайруллина, В.Р. Моделирование структур противовоспалительных соединений с учётом токсичности / Хайруллина В.Р., Кирлан, С.А. Герчиков. А.Я., Зарудий Ф.С., Димогло А.С., Кантор Е.А. // Башкирский химический журнал. – 2010. – Т. 17. – № 3. – С. 76-79.
 21. Хайруллина, В.Р. Определение антиокислительного действия кверцетина и дигидрокверцетина в составе бинарных композиций / Хайруллина В.Р., Якупова Л.Р., Герчиков А.Я., Сафиуллин Р.Л., Терегулова А.Н., Остроухова Л.А., Бабкин // Химия растительного сырья. – 2008. – №4. – С. 59-64.
 22. Хайруллина, В.Р. Новые производные 2-[2-(2,6-дихлоранилино) фенил] уксусной кислоты с выраженным противовоспалительным действием / Герчиков А.Я., Монаков Ю.Б. Хайруллина В.Р., Мухаметов А.Д., Гарифуллина Г.Г., Тарасов Г.П., Тюрина Л.А. // Известия

- высших учебных заведений. Серия «Химия и химическая технология». – 2008. – Т. 51. – № 5. – С. 87-92.
23. Хайруллина, В.Р. Компьютерное моделирование взаимосвязи «структура-активность» в ряду природных и синтетических ингибиторов каталитической активности 5-липоксигеназы клеток крови человека / Хайруллина В.Р., Таипов И.А., Герчиков А.Я., Зарудий Ф.С. // Известия высших учебных заведений. Серия «Химия и химическая технология». – 2012. – Т. 55. – №9. – С. 39-43.
24. Хайруллина, В.Р. Компьютерный поиск новых антиоксидантов среди различных классов природных соединений / Хайруллина В.Р., Кирлан С.А., Гарифуллина Г.Г., Бетелина И.Б., Герчиков А.Я., Тюрина Л.А. // Известия высших учебных заведений. Серия «Химия и химическая технология». – 2005. – Т.48. – № 1. – С. 83-88.
25. Хайруллина, В.Р. Новые ингибиторы каталитической активности 5-липоксигеназы на основе производных 2-(3-метилфенил) пропановой кислоты и 4-замещенного морфолина / Хайруллина В.Р., Таипов И.А., Веселовский А.В., Щербинин Д.С., Герчиков А.Я. // Биохимия. – 2014. – Т.79. – №4. – С. 513-521.
26. Хайруллина, В.Р. Количественный анализ взаимосвязи «структура-активность» ингибиторов циклооксигеназы-2 среди производных тетрагидро-2Н-изоиндола / Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Лагунин А.А., Зарудий Ф.С. // Биохимия. – 2015. – Т.80. – №1. – С. 96-110.
27. Khayrullina, V.R. QSAR of anti-inflammatory drugs / Khayrullina V.R., Bogel H. // Journal of Cheminformatics. – 2010. – V. 2. – 1. – P45.
28. Хайруллина, В.Р. Исследование связи “структура – противоопухолевая активность” в отношении клеток серии Hep G2, Hela, Hvt100-6, DU-145 в ряду разных классов гетероциклических соединений / Хайруллина В.Р., Дубинина Е.В., Зарудий Ф.С., Герчиков А.Я., Файзуллина Л.Х., Галин Ф.З. // Бутлеровские сообщения. – 2010. – Т.21. – №8. – С.33-44.
29. Хайруллина, В.Р. Изучение закономерностей в строении эффективных ингибиторов 15-липоксигеназы методами теории распознавания образов и QSAR / Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Boegel H., Entzian A., Зарудий Ф.С. // Бутлеровские сообщения. – 2010. – Т.20. – № 5. – С.16-30.
30. Хайруллина, В.Р. Изучение взаимосвязи «структура – активность» в ряду органических соединений с выраженной противоопухолевой активностью. Часть 2. Выявление структурных признаков лекарственных препаратов для лечения протоковой инвазивной карциномы молочной железы серии MCF-7 / Дубинина Е.В., Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Файзуллина Л.Х., Галин Ф.З., Зарудий Ф.С. // Бутлеровские сообщения. – 2011. – Т.28. – №18. – С.47-56.

31. Хайруллина, В.Р. Взаимосвязь «структура – свойство» в ряду ингибиторов активности специфического калиевого канала hERG / Тарасов Г.П., Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Зарудий Ф.С. // Вестник Башкирского университета. – 2012. – Т. 17. – № 1. – С. 30-35.
32. Хайруллина, В.Р. Виртуальный скрининг в ряду эффективных ингибиторов каталитической активности лейкотриен-А4-гидролазы / Таипов И.А., Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Хома В.К., Зарудий Ф.С., Бегель Х. // Вестник Башкирского университета. – 2012. – Т. 17. – № 2. – С. 886-891.
33. Хайруллина, В.Р. Производные 4-амино-N-[2-(диэтиламино) этил] бензамида как потенциально низкотоксичные вещества с выраженным антиаритмическим действием / Тарасов Г.П., Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Кирлан С.А., Зарудий Ф.С. // Вестник Башкирского университета. – 2012. – Т. 17. – № 3. – С. 1242-1246.
34. Хайруллина, В.Р. Потенциальные ингибиторы топоизомеразы-1 среди некоторых производных 7,8-бензо-5,6-дигидро(4h)селенохромена / Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Ишмухаметова А.Р. // Вестник Башкирского университета. – 2013. – №4. – С. 1023-1024.
35. Хайруллина, В.Р. Анализ взаимосвязи «структура –ингибирующая активность циклооксигеназы-2» в ряду производных ди-трет-бутилфенола, тиазолон и оксазолон / Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Зарудий Ф.С. // Вестник Башкирского университета. – 2014. – Т.19, №2. – С. 417-422.
36. Хайруллина, В.Р. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 на основе индометацина / Мухаметов А.Д., Хайруллина В.Р., Гарифуллина Г.Г., Герчиков А.Я., Тюрина Л.А., Зарудий Ф.С. // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2006. – № 4. – С. 28-32.
37. Хайруллина, В. Р. Производные индола как перспективные противовоспалительные средства / Мухаметов А. Д., Хайруллина В. Р., Гарифуллина Г. Г., Герчиков А. Я., Тюрина Л. А., Зарудий Ф. С. // Материалы Международной конференции по органической химии “Органическая химия от Бутлерова и Бейльштейна до современности”. – Санкт-Петербург. – 2006. – С. 464.
38. Хайруллина, В.Р. Модель прогноза эффективности противовоспалительного действия лекарственных средств / Мухаметов А.Д., Хайруллина В.Р., Гарифуллина Г.Г., Герчиков А.Я., Тюрина Л.А., Зарудий Ф.С. // Материалы IV Международной научной конференции «Химия, химическая технология и биотехнология на рубеже тысячелетий. – Томск. – 2006. – Т.2. – С. 401-402.
39. Хайруллина, В.Р. Исследование влияния пероксида водорода и уксусной кислоты на антиокислительную активность аскорбиновой

- кислоты / Хайруллина В.Р., Гарифуллина Г.Г., Баймуратова Г.Р., Герчиков А.Я. // Материалы IV Международной научной конференции «Химия, химическая технология и биотехнология на рубеже тысячелетий». – Томск. – 2006. – Т.2. – С.138-139.
40. Хайруллина, В.Р. Антиокислительные свойства производных селенохромена / Гарифуллина Г.Г., Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Древо Я.Б., Федотова О.В. // Тезисы докладов VII Международной конференции «Биоантиоксидант». – Москва. Изд-во Российского университета дружбы народов. – 2006. – С. 95-97.
41. Хайруллина, В.Р. Изучение некоторых флавоноидов в качестве антиоксидантов радикально-цепного окисления 1,4-диоксана / Хайруллина В.Р., Баймуратова Г.Р., Якупова Л.Р., Сафиуллин Р.Л., Герчиков А.Я., Остроухова Л.А., Бабкин В.А. // Тезисы докладов VII Международной конференции «Биоантиоксидант». – Москва. Изд-во Российского университета дружбы народов. – 2006. – С. 273 -274.
42. Khayrullina, V.R. Diclofenac structural modification for the purpose of optimizing therapeutic properties combination / Mukhametov A.D., Khayrullina V.R., Gerchikov A.Y., Garifullina G.G., Tarasov G.P., Turina L.A., Zarudiy F.S. // International Symposium on Advances in Synthetic and Medicinal Chemistry ASMC 07. – Saint-Petersburg. – 2007. – P. 330.
43. Хайруллина, В.Р. Изучение структурных характеристик эффективных противовоспалительных средств / Хайруллина В.Р., Мухаметов А.Д., Тюрина Л.А., Гарифуллина Г.Г., Герчиков А.Я., Зарудий Ф.С. // [Электронный ресурс]: материалы Международной научно-технической конференции «Наука и Образование – 2007» / Мурманск: МГТУ. – 2007. – С. 831 – 835.
44. Хайруллина, В.Р. Антирадикальная активность фенолкарбоновых кислот коры лиственницы сибирской / Хайруллина В.Р., Гарифуллина Г.Г., Герчиков А.Я., Остроухова Л.А., Иванова С.З., Федорова Т.Е., Бабкин В.А. // Тезисы докладов XVIII Менделеевского Съезда по общей и прикладной химии. – 2007. – С. 448.
45. Khairullina, V.R. Molecular design of antioxidants by superposition of their efficiency and low level of a toxicity / Khairullina V.R., Kirilan S.A., Gerchikov A.Ja., Tyurina L.A., Garifullina G.G., Kolbin A.M. // Abstract book Fourth International Symposium on Computational Methods in Toxicology Integrating Internet Resources (CMTPI-2007)». – Moscow. – 2007. –P. 106.
46. Khairullina, V.R. Development of novel anti-inflammatory medicines with the aid of the theory of pattern recognition / Khairullina V.R., Mukhametov A.D., Gerchikov A.Ja., Garifullina G.G., Tarasov G.P., Turina L.A., Zarudiy F.S. // Abstract book Fourth International Symposium on Computational Methods in Toxicology Integrating Internet Resources (CMTPI-2007)». – Moscow. – 2007. –P. 107.

47. Хайруллина, В.Р. Влияние структуры противовоспалительных средств на эффективность комплексообразования с изомерными формами циклооксигеназ / Мухаметов А.Д., Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Гарифуллина Г.Г., Тарасов Г. П., Тюрина Л.А., Зарудий Ф.С. // Тезисы докладов XVI Международной конференции по химической термодинамике. – Иваново: ИХР РАН. – 2007. – Т.2. – С. 434.
48. Khayrullina, V.R. The forecast of anti-inflammatory action effectiveness of medicines / Khayrullina V.R., Mukhametov A.D., Tarasov G.P., Gerchikov A.Y., Garifullina G.G., Turina L.A., Zarudiy F.S. // Abstract book JFB07. – Belgium. – 2007. – P. 215.
49. Хайруллина, В.Р. Производные бензамида с выраженными противовоспалительными свойствами и низким уровнем токсического действия / Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Кирлан С.А., Тарасов Г.П., Мухаметов А.Д., Гарифуллина Г.Г., Тюрина Л.А., Зарудий Ф.С. // [Электронный ресурс]: материалы Международной научно - технической конференции» Наука и образование- 2008» / Мурманск: МГТУ, 2008. – С. 649-652.
50. Хайруллина, В.Р. Количественное изучение антиокислительных свойств 2-(4-дифенил)-5,6-дигидро-4Н-бензо[h]-селенохромена и 4-(4-хлорфенил)-2-фенил-5,6-дигидро-4Н-бензо-h-селенохромена на примере модельной реакции инициированного окисления 1, 4-диоксана / Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Пивоварова А.Е., Древко Я.Б., Федотова О.В. // [Электронный ресурс]: материалы Международной научно - технической конференции» Наука и образование-2009» / Мурманск: МГТУ, 2009. – С.308-312.
51. Khayrullina, V. QSAR of anti-inflammatory Drugs / Khayrullina V., Boegel H. // Abstract book German conference on chemoinformatics. – Goslar. – 2009. – P. 84.
52. Хайруллина, В.Р. Компьютерный поиск высокоэффективных ингибиторов активности 5-липоксигеназы / Хайруллина В.Р., Таипов И.А., Герчиков А.Я., Зарудий Ф.С. // Тезисы докладов VIII Международной конференции «Биоантиоксидант». – Москва. – 2010. – С. 457.
53. Хайруллина, В.Р. Антиокислительная активность конъюгатов бетулоновой и бетулиновой кислот с синтетическими аналогами α -токоферла / Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Сафарова А.Б., Орехова Е.Н., Муфазалова Р.Р., Спивак А.Ю., Одинокоев В.Н. // Тезисы докладов VIII Международной конференции «Биоантиоксидант». – Москва. – 2010. – С. 487.
54. Хайруллина, В.Р. Изучение взаимосвязи «структура – ингибирование каталитической активности 15-липоксигеназы» методами QSAR / Хайруллина В.Р., Бёгель Х., Энцян А. //

- [Электронный ресурс]: материалы Международной научно - технической конференции «Наука и образование-2010» / Мурманск: МГТУ, 2010. – С. 963-967.
55. Хайруллина, В.Р. Структурные закономерности эффективных ингибиторов 5-липоксигеназы / Хайруллина В.Р., Таипов А.И., Санникова М.Н., Герчиков А.Я., Зарудий Ф.С. // [Электронный ресурс]: материалы Международной научно - технической конференции «Наука и образование-2010» / Мурманск: МГТУ, 2010. – С. 967-970.
56. Хайруллина, В. Р. Выявление структурных признаков лекарственных препаратов для лечения протоковой инвазивной карциномы молочной железы серии MCF-7 / Дубинина Е. В., Хайруллина В. Р., Герчиков А.Я., Зарудий Ф.С. // [Электронный ресурс]: материалы Международной научно - технической конференции «Наука и образование-2011» / Мурманск: МГТУ, 2011. – С.754-759.
57. Хайруллина, В.Р. тиокислительные свойства некоторых 4-,6-метилзамещенных производных изоборнилфенола / Хайруллина В.Р., Минниязова Р.Т., Габитов И.Т., Сафарова А.Б., Герчиков А.Я., Ахметханов Р.М., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. // [Электронный ресурс]: материалы Международной научно - технической конференции «Наука и образование-2011» / Мурманск: МГТУ, 2011. – С.395-400.
58. Хайруллина, В.Р. Виртуальный скрининг эффективных ингибиторов 5-липоксигеназы / Хайруллина В.Р., Таипов А.И., Хома В.К., Валитов А.Г., Герчиков А.Я., Зарудий Ф.С. // [Электронный ресурс]: материалы Международной научно - технической конференции «Наука и образование 2011» / Мурманск: МГТУ, 2011. – С. 749-754.
59. Хайруллина, В.Р. Эффективные ингибиторы процессов свободно-радикального окисления на основе 4-, 6-метилзамещенных производных изоборнилфенола / Хайруллина В.Р., Сафарова А.Б., Габитов И.Т., Герчиков А.Я., Ахметханов Р.М., Минниязова Р.Т., Чукичева И.Ю., Кучин А.В. // Тезисы докладов XIX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. В 4 т. – Т.2. – Волгоград: ИУНЛ ВолгГТУ, 2011. – С. 637.
60. Хайруллина, В.Р. Хлорпроизводные 7,8-бензо-5,6-дигидро (4Н) селенохромена – перспективные стабилизаторы свободно-радикального окисления / Хайруллина В. Р., Ильина Е. А., Герчиков А. Я., Древко Я. Б., Древко Б. И. // [Электронный ресурс]: материалы Международной научно - технической конференции «Наука и образование-2012 / Мурманск: МГТУ, 2012. – С. 253-256.
61. Хайруллина, В.Р. Компьютерное моделирование взаимосвязи «структура – активность» в ряду природных и синтетических ингибиторов каталитической активности лейкотриен-А4-гидролазы / Таипов И.А., Хома В.К., Валитов А.Г. , Хайруллина В.Р., Герчиков

- А.Я., Зарудий Ф.С. // [Электронный ресурс]: материалы Международной научно - технической конференции «Наука и образование-2012 / Мурманск: МГТУ, 2012. – С. 97-101.
62. Khayrullina, V. Virtual screening of new potential 5-lipoxygenase inhibitors using SAR techniques and molecular docking / Khayrullina V., Taipov I., Gerchikov A., Shcherbinin D., Vasiliev M., Veselovsky A., Trynkina V // Abstract book Kazan Summer School on Chemoinformatics August 26-29, 2013. - P. 20.
63. Хайруллина, В.Р. Сравнительное изучение антиокислительной активности 2,4-дифенил-3,4,4а,5,6,10b-гексагидро-2H-бензо[h] селенохромена и фенил (3-фенил-4,5-дигидронафто[1,2, -b] селенофен-2 ил) метанона / Хайруллина В.Р., Ишмухаметова А.Р., Герчиков А.Я., Хидиятуллина Р.Т., Древко Я.Б., Древко Б.И. // [Электронный ресурс]: материалы международной научно-технической конференции «Наука и образование-2013» / Мурманск: МГТУ, 2013. – С. 771-774.
64. Хайруллина, В.Р. Поиск эффективных ингибиторов каталитической активности 5-липоксигеназы среди производных 2-(3-метилфенил) пропановой кислоты / Таипов И.А., Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Васильев М.Н., Трынкина В.С. // [Электронный ресурс]: материалы международной научно-технической конференции «Наука и образование-2013» / Мурманск: МГТУ, 2013. – С. 775-778.
65. Хайруллина, В.Р. Виртуальный скрининг новых ингибиторов каталитической активности 5-липоксигеназы с использованием компьютерной программы GUSAR / Хайруллина В.Р., Таипов И.А., Трынкина В.С., Герчиков А.Я., Зарудий Ф.С. // Материалы II Международной научной Интернет-конференции «Математическое и компьютерное моделирование биологии и химии». – 2013. – Казань. – С. 82-84.
66. Khayrullina, V.R. QSAR-analysis of tetrahydro-2H-isoindol cyclooxygenase-2 inhibitors by GUSAR software / Taipov I.A., Khayrullina V.R., Lagunin A.A., Gerchikov A.Ja., Vasiliev M.N., Zarudiy F.S. // Abstract book 20th EuroQSAR Understanding chemical-biological interactions. –2014. – St-Petersburg. – P. 208.

Патенты

Хайруллина, В.Р. Пластифицированная полимерная композиция на основе поливинилхлорида для пленочного материала / Ахметханов Р.М., Колесов С.В., Кучин А.В., Чукичева И.Ю., Герчиков А.Я., Хайруллина В.Р., Нафикова Р.Ф., Габитов И.Т., Астафурова Е.А. // Патент РФ на изобретение № 2458948 С1 – Бюл. № 23. – 20.08.2012.

ХАЙРУЛЛИНА Вероника Радиевна

**ВЗАИМОСВЯЗЬ «СТРУКТУРА-СВОЙСТВО» В РЯДУ
ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С ВЫРАЖЕННОЙ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ, АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ
И ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

02.00.04 – Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
доктора химических наук

*Лицензия на издательскую деятельность
ЛР № 021319 от 05.01.99 г.*

Подписано в печать 28.08.2015 г. Формат 60х84/16.
Усл. печ. л. 2,76. Уч.-изд. л. 2,88.
Тираж 100 экз. Заказ 392.

*Редакционно-издательский центр
Башкирского государственного университета
450074, РБ, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.*

*Отпечатано на множительном участке
Башкирского государственного университета
450074, РБ, г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.*