

В. Р. Хайруллина<sup>1</sup>, А. Д. Мухаметов<sup>1</sup>, А. Я. Герчиков<sup>1</sup>, Г. Г. Гарифуллина<sup>1</sup>,  
Ф. С. Зарудий<sup>2</sup>, Л. А. Тюрина<sup>2</sup>

## КОМПЬЮТЕРНЫЙ ДИЗАЙН ПРОИЗВОДНЫХ ТРАНС-СТИЛЬБЕНА С ВЫРАЖЕННОЙ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТЬЮ И НИЗКИМ УРОВНЕМ ТОКСИЧНОСТИ

<sup>1</sup> Башкирский государственный университет, Уфа, Башкортостан, e-mail: gerchikov@inbox.ru;

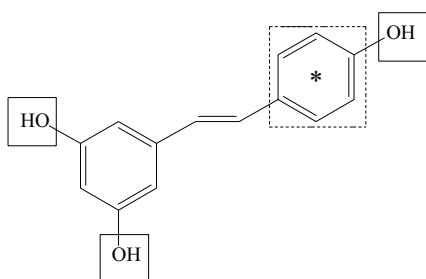
<sup>2</sup> Институт органической химии уфимского научного центра РАН, Уфа, Башкортостан,  
e-mail: zarudiy@anrb.ru

С помощью сформированных моделей прогноза эффективности противовоспалительного действия и селективности ингибирования нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (НПВЛС) изомерных форм циклогеназ (ЦОГ) проведен анализ структуры молекулы ресвератрола на наличие фрагментов, отрицательно влияющих на проявление им противовоспалительной активности. В результате модификации его структуры предложено 5 потенциально низкотоксичных соединений с выраженными противовоспалительными свойствами. Эти соединения рекомендованы для синтеза и дальнейших испытаний *in vitro* и *in vivo*.

**Ключевые слова:** SARD-21, ресвератрол, циклооксигеназа, воспаление, противовоспалительные средства, *транс*-стильбены.

Ресвератрол относится к классу *транс*-стильбенов и входит в состав многих биологически активных добавок как низкотоксичное природное соединение с широким спектром биологической активности. Он обладает выраженным фитοэстрогенным, антиокислительным, антивирусным, противораковым, противоопухолевым и противовоспалительным действием [1–3]. Однако широкое применение этого вещества сдерживается трудоемкостью и высокой себестоимостью его извлечения из растительного сырья. В связи с этим поиск низкотоксичных соединений, обладающих выраженной противовоспалительной активностью (ПВА), является практически важной задачей. Рациональным способом ее решения является сочетание экспериментальных методов исследования с теоретическими, основанными на изучении взаимосвязей структура — свойство и позволяющими уже на стадии планирования синтеза отобрать соединения с требуемым комплексом свойств.

Известно, что противовоспалительная активность (ПВА) ресвератрола заключается в неселективном ингибировании ферментативной активности изомерных форм циклооксигеназ (ЦОГ), катализирующих образование простагландинов из арахидоновой кислоты [2]. Согласно



**Рис. 1.** Структурные фрагменты ресвератрола, оцененные по ПВА и селективности ингибирования изомерных форм ЦОГ в соответствии с минимаксным и максиминным критериями теории игр соответственно; жирной чертой выделены фрагменты, усиливающие гастротоксический эффект и вносящие отрицательный вклад в ПВА ресвератрола, пунктиром — усиливающие его ПВА, звездочкой обозначены низкотоксичные фрагменты.

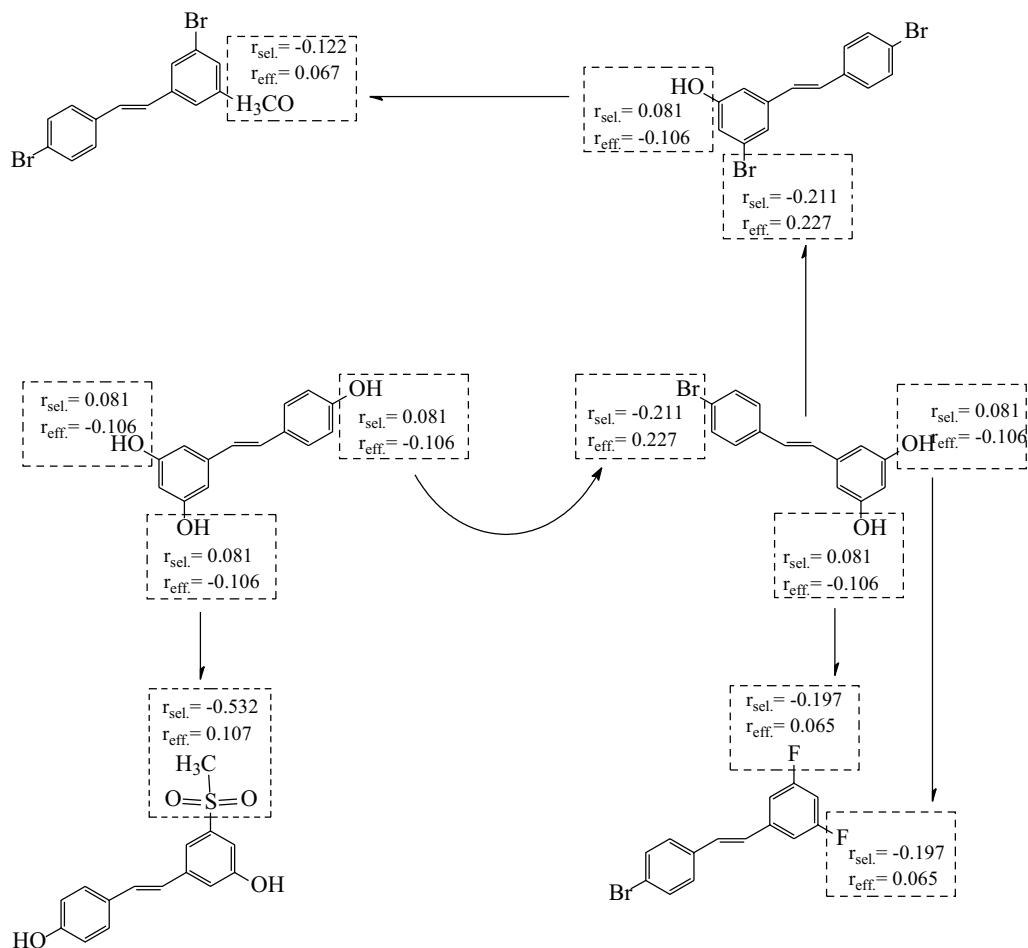
литературным данным, ингибирование ферментативной активности ЦОГ-1 биологически активными веществами и нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (НПВЛС) приводит к различным побочным эффектам, включая нефро- и гастротоксическое действие [4, 5]. В то же время высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 обнаруживают кардиотоксический эффект и характеризуются высокой токсичностью [6, 7].

Ранее мы сообщали о результатах теоретического исследования взаимосвязи структура — противовоспалительная активность и структура — селективность ингибирования изомерных форм ЦОГ в ряду галоген- и гидроксизамещенных карбо- и гетероциклических ароматических соединений, являющихся действующими веществами НПВЛС. В ходе этих исследований были выявлены структурные закономерности, характерные для различных классов соединений с выраженными противовоспалительными свойствами. На базе этих признаков сформированы математические модели прогноза селективности ингибирования молекулами НПВЛС изомерных форм фермента ЦОГ-1 и ЦОГ-2, а также эффективности связывания структур НПВЛС с активными центрами ЦОГ, характеризующиеся высоким прогностическим уровнем [8, 9]. Решающие наборы признаков данных моделей позволяют не только прогнозировать наличие противовоспалительного и гастротоксического эффектов у широкого круга биологически активных соединений, но и ранжировать эти вещества по степени выраженности исследуемых свойств.

Целью данной работы было приложение ранее установленных закономерностей для молекулярного дизайна ресвератрола и теоретического поиска новых соединений с выраженными противовоспалительными свойствами и низким уровнем токсичности среди производных *транс*-стильбена.

### Экспериментальная математическая часть

Анализ связи структура — активность проведен с помощью системы прогноза и дизайна структур с заданными свойствами “SARD-21” [10]. Ранее на базе основных



**Рис. 2.** Схема структурной модификации ресвератрола, где  $r_{\text{eff}}$  и  $r_{\text{sel}}$  — коэффициенты информативности структурных фрагментов в рамках модели прогноза эффективности противовоспалительного действия НПВЛС и селективности ингибирования ими изомерных форм ЦОГ соответственно.

Таблица 1

**Влияние циклических фрагментов на эффективность противовоспалительного действия и селективность ингибирования изомерных форм ЦОГ**

Структура	$r_{\text{sel}}$	$r_{\text{eff}}$	Структура	$r_{\text{sel}}$	$r_{\text{eff}}$
 112*	-0,115	0,183	 116	-0,186	0,158
 121	-0,137	0,089	 132	-0,085	0,09
 143	-0,23	0,252	 160	-0,12	0,09
 243	-0,165	0,149	 322	-0,188	0,102
 430	-0,085	0,129	 546	-0,052	0,149

\* — цифрами обозначены коды циклов при расчете.

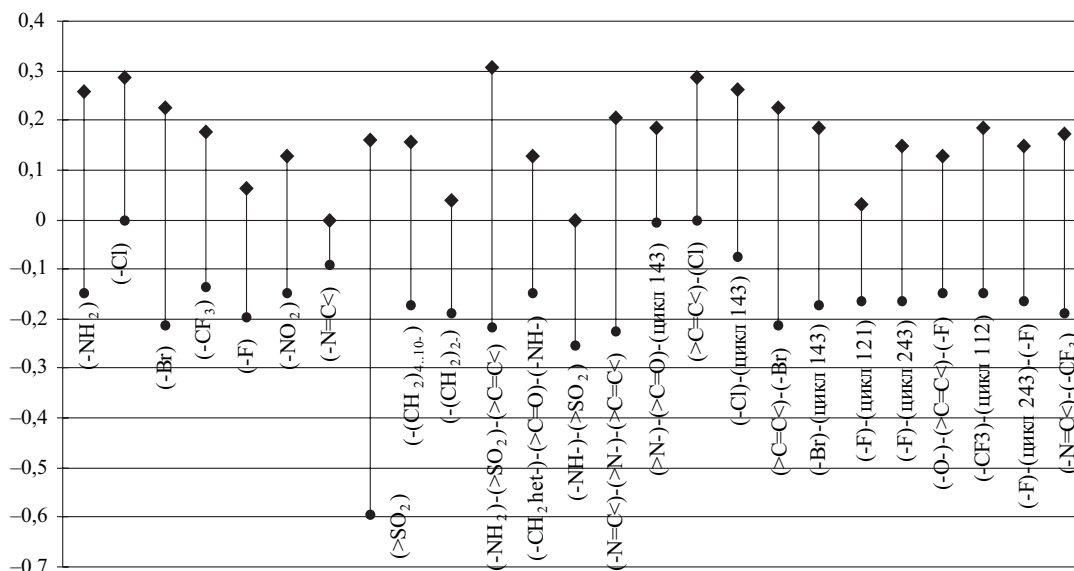


Рис. 3. Влияние отдельных функциональных групп; а также сочетаний первичной, вторичной, третичной аминогруппы, галогенсодержащих фрагментов на селективность ингибирования ЦОГ-2 (●), и на эффективность противовоспалительного действия (◆).

процедур SARD-21 нами была проведена оценка характера влияния структурных признаков на каждый из обсуждаемых типов активности: эффективность противовоспалительного действия НПВЛС и селективность ингибирования ими изомерных форм ЦОГ. На базе структурных дескрипторов и их логических сочетаний сформированы 2 математические модели прогноза и распознавания — селективности ингибирования НПВЛС изомерных форм

ЦОГ (M1) и эффективности их противовоспалительного действия (M2).

В настоящей работе с целью поиска фрагментарных дескрипторов (ФД), характерных для эффективных соединений с низким уровнем гастротоксичности, выполнен совместный анализ структурных признаков этих 2 моделей. Влияние их анализировали с учетом принадлежности к различным функциональным группам.

Таблица 2

Умеренно- и низкотоксичные соединения с выраженной ПВА, селективно ингибирующие ЦОГ-2

Эффективные высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2		
Эффективные низкоселективные ингибиторы ЦОГ-2		

\* — обозначены низкотоксичные соединения (ЛД<sub>50</sub> < 6000 мг/кг)

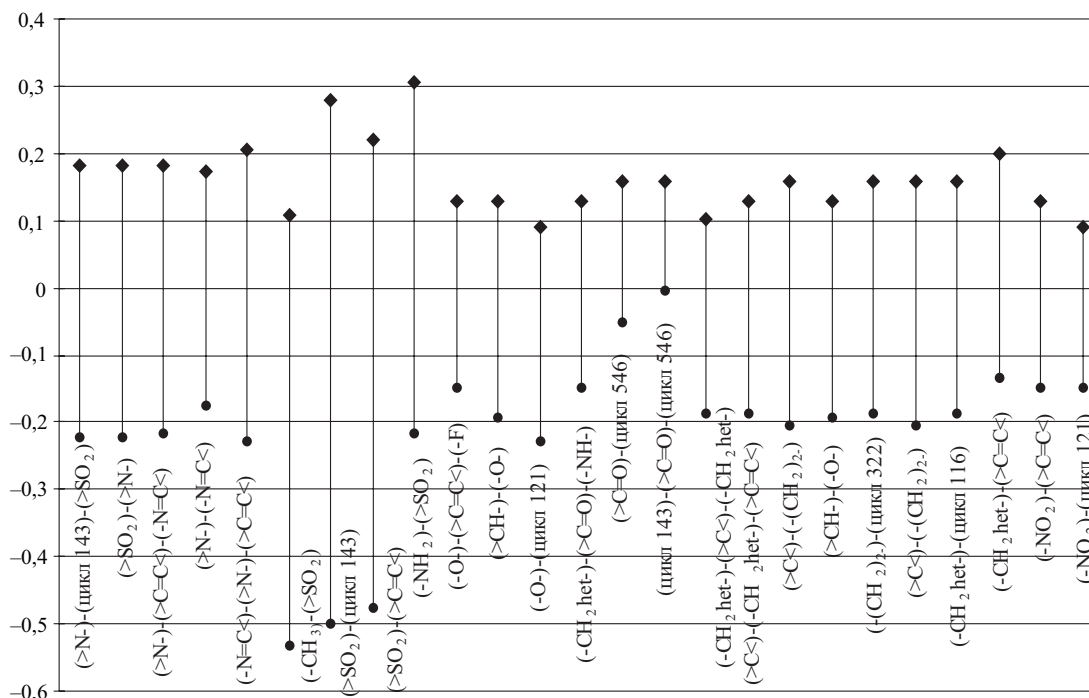


Рис. 4. Влияние различных сочетаний азотистой, сульфоновой, кислородсодержащих, метилен- и нитросодержащих структурных фрагментов на селективность ингибирования ЦОГ-2 (●) и на эффективность противовоспалительного действия (◆).

Характер влияния ФД на исследуемые типы активности оценивали по коэффициенту корреляции качественных признаков Юла ( $-1 < r < 1$ ), в соответствии с которым, чем выше абсолютное значение информативности, тем больше вероятность влияния данного признака на проявление анализируемого свойства. Для модели прогноза эффективности противовоспалительного действия, чем выше положительное значение коэффициента информативности ( $r_{\text{eff}}$ ), тем сильнее положительный вклад структурного признака в повышение эффективности структуры, и наоборот, чем ниже отрицательное значение, тем сильнее его вклад в подавление противовоспалительной активности. Для модели прогноза селективности ингибирования изомерных форм циклооксигеназ (ЦОГ), чем более отрицательное значение коэффициента информативности ( $r_{\text{sel}}$ ) для структурного фрагмента, тем больше селективность ингибирования изоформы ЦОГ-2 и соответственно ниже уровень проявляемой гастро- и нефротоксичности.

Установленные закономерности использованы для оценки вкладов структурных фрагментов молекулы ресвератрола в противовоспалительную активность (ПВА) и селективность ингибирования изомерных форм ЦОГ, а также определения приоритетных направлений модификации этого соединения (рис. 1). Выбор направлений молекулярного дизайна ресвератрола проводили на основе минимаксного и максиминного критериев теории игр для ПВА и селективности ингибирующего действия НПВЛС в отношении изомерных форм ЦОГ соответственно. Согласно минимаксному критерию теории игр, для повышения ПВА в молекуле ресвератрола в первую очередь необходимо произвести замену низкоинформативных структурных признаков  $r_{\text{eff}}$  на более высокоинформативные; в соответствии с максиминным критерием — для повышения избирательности ингибирующего действия молекулы в отношении ЦОГ-2, а следовательно снижения ее гастротоксичности, в первую очередь необходимо

заменить фрагменты с высоким значением информативности  $r_{\text{sel}}$ , на признаки с более низким значением данного коэффициента. Конструирование гипотетически активных структур осуществляли заменой отдельных элементов базовых структур признаками, типичными для группы активных структур, как показано на рис. 2. Оценку сгенерированных структур производили аналогично классификации структур обучения по сформированному для них решающему набору признаков.

Дополнительно проведены теоретические исследования токсичности сгенерированных структур. Прогноз интервальных уровней токсичности выполнен с использованием системы прогнозирования острой токсичности, которая включает ряд прогнозирующих иерархических комплексов, ориентированных на различные классы токсичности [11].

Таблица 3  
Значения растворимости в воде (S), IgP и BCF для молекул, полученных в результате структурной модификации *транс*-ресвератрола

Соединение	S, г/л	Ig P	BCF
I	0,28	$2,0 \pm 0,4$	$13 \pm 4$
II	0,18	$2,0 \pm 0,4$	$14 \pm 4$
III	$4,5 \cdot 10^{-6}$	$3,0 \pm 0,5$	$142 \pm 30$
IV	$2,6 \cdot 10^{-5}$	$3,0 \pm 0,5$	$150 \pm 40$
V	7,32	$2,0 \pm 0,4$	$14 \pm 4$
VI	0,013	$2,0 \pm 0,4$	$90 \pm 30$
VII	$5,8 \cdot 10^{-5}$	$6,0 \pm 1,0$	$(15,0 \pm 0,4) \cdot 10^3$
VIII	$2,3 \cdot 10^{-5}$	$7,0 \pm 1,0$	$(2,0 \pm 0,4) \cdot 10^5$
IX	$2,0 \cdot 10^{-3}$	$5,0 \pm 0,5$	$(6,0 \pm 2,4) \cdot 10^3$
X	$3,1 \cdot 10^{-5}$	$6,0 \pm 0,5$	$(1,3 \pm 0,4) \cdot 10^4$
XI	$3,1 \cdot 10^{-5}$	$6,0 \pm 0,5$	$(2,0 \pm 0,4) \cdot 10^4$
XII	$2,4 \cdot 10^{-6}$	$7,0 \pm 0,5$	$(6,0 \pm 1,4) \cdot 10^4$

## Результаты и их обсуждение

В результате анализа признаков пространств 2 обсуждаемых нами моделей прогноза и распознавания ПВА выявлены циклические и ациклические структурные признаки, характерные для нестероидных противовоспалительных лекарственных средств с низким уровнем нефро- и гастротоксического действия. Соответствующие закономерности, связанные с наличием различных функциональных групп, встречающихся в молекулах противовоспалительных лекарственных средств, представлены в табл. 1, а также на рис. 3, 4. Найденные структурные закономерности использованы для модификации структуры ресвератрола (рис. 2) с целью генерации новых потенциально активных соединений, селективно ингибирующих ЦОГ-2. Схематически процесс модификации структуры ресвератрола изображен на рис. 2. Как видно из рис. 4, структуры с требуемым комплексом характеристик могут быть получены путем замены гидроксильной группы в базовой структуре ресвератрола на сульфониламидную, галоген-, amino-, нитро-, а также метоксильную группы. Кроме того, для усиления ПВА ресвератрола и повышения селективности его ингибирующего действия в отношении ЦОГ-2 предпочтительной является замена 1, 3, 5-тризамещенного бензола (рис. 1) на 1,4-дизамещенный бензол.

В результате структурной модификации ресвератрола предсказано 12 соединений с прогнозируемой выраженной ПВА, табл. 2. Данные структуры обладают различными характеристиками селективности ингибирования изоформ циклооксигеназ и являются перспективными соединениями для разработки новых лекарственных препаратов. В частности, согласно результатам прогноза биологической активности полученных соединений в рамках компьютерной системы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [12], соединения I, IV и XII могут быть использованы для лечения кардиологических заболеваний; соединение III — с большой вероятностью для терапии рака мозга; соединение VII, XII для терапии в урологии; ожидается, что соединение VIII проявит противомикробное, а соединение X — антиневротическое действие. В целом результаты прогноза не вызывают сомнений, поскольку все эти соединения близки по структуре к исходной молекуле, для которой как экспериментально, так и теоретически с использованием программы PASS, установлены обсуждаемые типы активностей [1–3]. Комплексный анализ ПВА и токсичности в рамках используемых моделей показал, что потенциально

эффективные соединения I, II, V, VII–X характеризуются умеренным токсическим действием, так как прогнозируемый уровень их токсичности лежит в диапазоне 600–1500 мг/кг. Оценки интервальных уровней токсичности соединений III, IV, VI, IX, XII позволяют отнести их к классу низкотоксичных соединений (ЛД<sub>50</sub> превышает 6000 мг/кг). Прогнозируемый уровень токсичности ресвератрола — ЛД<sub>50</sub> > 6000 мг/кг, что хорошо согласуется с литературными данными.

Как свидетельствуют результаты теоретической оценки коэффициента распределения анализируемых соединений между водной и октанольной фазой, а также значения биоконцентрационного фактора (BCF), все предложенные структуры соответствуют правилу Липински и отвечают требованиям, предъявляемым к соединениям-кандидатам в лекарственные средства (табл. 3) [13]. Предложенные нами структуры рекомендуются для синтеза и дальнейших испытаний в качестве возможных перспективных представителей новых лекарственных препаратов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. S. C. Gautam, Y. X. Xu, M. Dumaguin, et al., *Bone Marrow Transplant.*, **25**(6), 639–645 (2000).
2. A. Bertelli, A. A. Bertelli, A. Gozzini, et al., *Drugs Exptl. Clin. Res.*, **24**(3), 133–1338 (1998).
3. N. V. Yanishlieva-Maslarova, E. M. Marinova, and I. R. Totseva, *Int. J. Food Sci Technol.*, **37**, 145–152 (2002).
4. T. D. Warner, F. Giuliano, I. Vojnovic, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **96**, 7563–7568, (1999).
5. Е. Л. Насонов, *Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине)*, Анко, Москва (2000).
6. Е. Л. Насонов, *Рос. мед. журн.*, **10**(4), 206–212 (2002).
7. В. Фисенко, *Врач*, № 5, 39–40 (2001).
8. В. Р. Хайруллина, А. Д. Мухаметов, Г. Г. Гарифуллина и др., *Хим.-фарм. журн.*, **41**(4), 37–42 (2007).
9. В. Р. Хайруллина, А. Д. Мухаметов, Г. Г. Гарифуллина и др., *Биомед. химия*, **53**(3), 266–275 (2007).
10. Л. А. Тюрина, О. В. Тюрина, А. М. Колбин, *Методы и результаты дизайна и прогноза биологически активных веществ*, Гилем, Уфа (2007).
11. В. В. Кирлан, *Автореф. дис. канд. хим. наук*, Уфа (2003).
12. Д. А. Филимонов, В. В. Поройков, *Рос. хим. журн. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева)*, **L**(2), 66–75 (2006).
13. C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug. Deliv. Rev.*, **46**(1–3), 3–26 (2001).

Поступила 29.07.08

## COMPUTER DESIGN OF TRANS-STILBENE DERIVATIVES WITH PRONOUNCED ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY AND LOW TOXICITY

V. R. Khairullina<sup>1</sup>, A. D. Mukhametov<sup>1</sup>, A. Ya. Gerchikov<sup>1\*</sup>, G. G. Garifullina<sup>1</sup>, F. S. Zarudii<sup>2</sup>, and L. A. Tyurina<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bashkir State University, Ufa, Bashkortostan, 450074 Russia;

<sup>2</sup> Institute of Organic Chemistry, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences, Ufa, Bashkortostan, 450054 Russia

\* e-mail: gerchikov@inbox.ru

Using models developed for predicting the anti-inflammatory activity of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) and their selectivity in inhibiting isomer forms of cyclooxygenases, the structure of rosveratrol molecule has been analyzed for the presence of fragments that negatively influence the anti-inflammatory activity. Based on this analysis, five potential NSAIDs with modified rosveratrol structure are proposed, which must possess pronounced anti-inflammatory activity at a low-toxicity. These compounds are recommended for the synthesis and investigations *in vitro* and *in vivo*.

**Key words:** Rosveratrol, cyclooxygenase, inflammation, anti-inflammatory drugs, *trans*-stilbenes