

## СТАТЬИ

УДК 615.011.4:547.583.5

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЗАВИСИМОСТИ «СТРУКТУРА – СВОЙСТВО» В РЯДУ АМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ N-АРОИЛЗАМЕЩЕННЫХ ГАЛОГЕН(Н) АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ ПРИ ПОСТРОЕНИИ РЕГРЕССИОННЫХ МОДЕЛЕЙ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА ПО ФЕРМЕНТАМ ЦИКЛООКСИГЕНАЗА 1 И 2****Андрюков К.В., Коркодинова Л.М.***ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»**Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, e-mail: k\_andrukov@mail.ru*

Исследование взаимодействия биологически активных веществ с циклооксигеназами 1 и 2 относится к одному из направлений взаимодействия с биологическими мишенями. Данная статья посвящена использованию множественного линейного регрессионного анализа в исследовании зависимости «структура – свойство» при построении регрессионных моделей молекулярного докинга по ферментам циклооксигеназа 1 и 2 в ряду амидов и гидразидов N-ароилзамещенных галоген(Н) антралиловых кислот. Проведены квантово-химические расчёты анализируемых производных полуэмпирическим методом PM3 с использованием программы Gaussian 03. Расчёт декартовых координат проводили с использованием программы ChemAxon. Моделирование взаимодействия лигандов с рецептором осуществляли программой AutoDock 4.0 в составе программного комплекса MGL Tools 1.5.6, с использованием Ламарковского генетического алгоритма. Выполнены исследования зависимости скоринговых функций от квантово-химических параметров и структурных фрагментов на основе декартовых координат. Получены регрессионные уравнения в виде моделей «структура – свойство» проведением множественного линейного регрессионного анализа с использованием программы Statistica 6. Получено три корреляционных уравнения, связывающих скоринговые функции и структурные дескрипторы, проведена проверка с использованием коэффициента корреляции, критерия Фишера, уровня значимости и среднеквадратичной ошибки. Таким образом, полученные модели «структура – свойство» могут быть использованы для прогнозирования скоринговых функций по циклооксигеназам 1 и 2 соединений в ряду производных антралиловой кислоты, которые планируется синтезировать.

**Ключевые слова:** антралиловая кислота, структура – свойство, молекулярный докинг, квантово-химические параметры, моделирование

**INVESTIGATION OF THE «STRUCTURE – PROPERTY» DEPENDENCE IN THE SERIES OF AMIDES AND HYDRAZIDES OF N-AROYL-SUBSTITUTED HALOGEN (H) ANTHRANILIC ACIDS IN THE CONSTRUCTION OF REGRESSION MODELS OF MOLECULAR DOCKING FOR CYCLOOXYGENASE 1 AND 2 ENZYMES****Andryukov K.V., Korkodinova L.M.***Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, e-mail: k\_andrukov@mail.ru*

The study of the interaction of biologically active substances with cyclooxygenases 1 and 2 refers to one of the areas of interaction with biological targets. This article is devoted to the use of multiple linear regression analysis in the study of the structure-property dependence in the construction of molecular docking regression models for cyclooxygenase 1 and 2 in the series of amides and hydrazides of N- aroyl substituted halogen (H) anthranilic acids. Quantum-chemical calculations of the compounds under study were performed using the PM3 semi-empirical method using the Gaussian 03 program. Cartesian coordinates were obtained using the ChemAxon program. Ligand – receptor interactions were modeled using AutoDock 4.0 as part of the MGL Tools 1.5.6 software package using the Lamarckian genetic algorithm. Studies of the dependence of scoring functions on quantum chemical parameters and structural fragments based on Cartesian coordinates have been performed. The structure-property models were compiled by performing multiple linear regression analysis using the Statistica 6 program. Three correlation equations linking scoring functions and structural descriptors were compiled, a check was carried out using the correlation coefficient, Fisher criterion, significance level and standard error. Thus, the obtained structure – property models can be used to predict scoring functions for cyclooxygenases of compounds 1 and 2 in a series of anthranilic acid derivatives that are planned to be synthesized.

**Keywords:** anthranilic acid, structure-property, molecular docking, quantum-chemical parameters, modeling

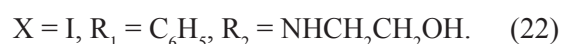
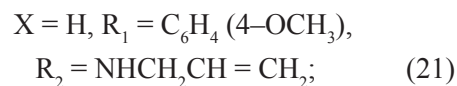
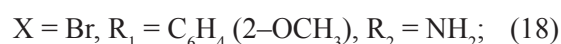
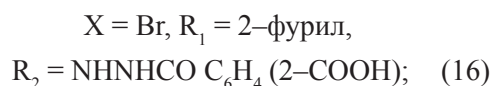
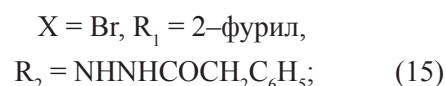
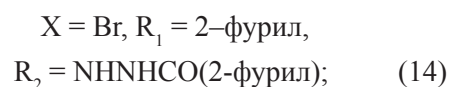
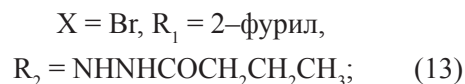
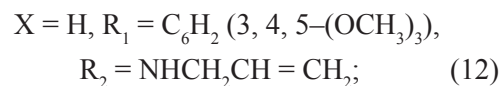
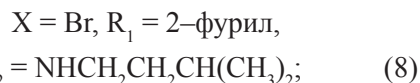
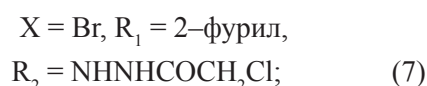
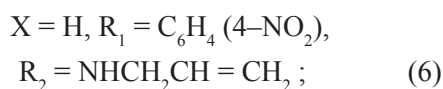
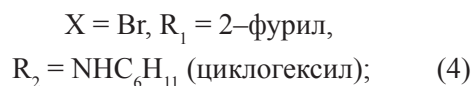
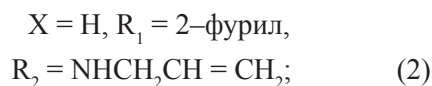
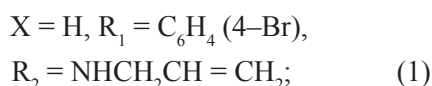
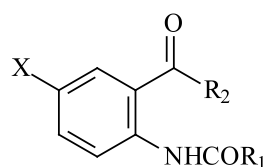
Воспаление – это патологическая реакция, возникающая в организме в ответ на повреждение, представляет собой защитный процесс, включающий в себя каскад сложных биохимических и биологических реакций, одной из ступеней которого является активация специфических

ферментов – циклооксигеназ. Фермент циклооксигеназа является мишенью соединений обладающих противовоспалительной активностью [1–3]. Анализируемыми соединениями в исследованиях количественной зависимости «структура – свойство» являются производные антралиловой кис-

лоты [4, 5]. Соединения из ряда производных антралиновой кислоты проявляют различные виды биологической активности [6], в том числе и противовоспалительной [7]. Для проведения исследований взаимодействия биологически активных соединений производных антралиновой кислоты с выбранными мишенями – циклооксигеназой 1 и 2, использовали молекулярный докинг. Экспериментальное проведение молекулярного докинга, с использованием специализированных программ, занимает длительное время. Высокопроизводительный скрининг включает в себя сокращение временных затрат, при сохранении исходной эффективности. Поэтому актуальным является создание моделей структура – свойство, позволяющих используя информацию о структуре рассчитывать скоринговые функции исследуемого ряда соединений.

Цель исследования: проведение теоретического расчёта скоринговых функций, полученных методом молекулярного докинга по циклооксигеназам (ЦОГ) 1 и 2 амидов и гидразидов N-ароил галоген(Н)антралиновых кислот с помощью количественных моделей «структура – свойство» зависимости скоринговых функций от квантово-химических и структурных дескрипторов.

Объектом исследования являются замещенные амиды и гидразиды N-ароил галоген(Н) антралиновых кислот 22 (соединения).



### Материалы и методы исследования

Проведение квантово-химических расчётов анализируемых структур лигандов и оптимизацию структуры проводили программой Gaussian 03 полуэмпирическим методом PM3. Конвертирование оптимизированных структур в 3D-формат (.pdb) выполняли с использованием ChemBio3D Ultra 12.0. Расчёт структурных дескрипторов проведен с помощью программы ChemAxon.

Моделирование взаимодействия анализируемых лигандов с рецептором проводили с использованием программы AutoDock 4.0 в составе программы MGL Tools 1.5.6, с использованием Ламарковского генетического алгоритма. При проведении молекулярного докинга были использованы трёхмерные модели молекул фермента, ин-

формация о которых получена из базы данных RCSB Protein Data Bank ЦОГ 1 (PDB ID code: 3N8X [8]) и 2 (PDB ID code: 1PXX [9]). Перед проведением молекулярного докинга были удалены молекулы воды из структуры белка. Файлы лигандов и рецептора были конвертированы в формат PDBQT-файла, с добавлением недостающих атомов водорода и частичных атомных зарядов по методу Гастейгера.

### Результаты исследования и их обсуждение

Для проведения исследований «структура – свойство» с целью получения значений скоринговых функций по ЦОГ 1 и 2, выполнили моделирование взаимодействия лиганда с рецептором программой AutoDock 4.0 в составе программы MGL Tools 1.5.6.

В результате проведенного докинга по ЦОГ-1 и 2 получены скоринговые функции: энергия связывания (Binding energy ( $Be_{\text{ЦОГ1}}$  и  $Be_{\text{ЦОГ2}}$ )) и межмолекулярная энергия (Intermolecular energy ( $Ime_{\text{ЦОГ1}}$ )), характеризующие взаимодействие лиганда с рецептором (ЦОГ-1 и 2) (табл. 1).

**Таблица 1**

Значения скоринговых функций по ферментам ЦОГ 1 и 2 амидов и гидразидов N-ароил галоген (H) антралиловых кислот

№	$Be_{\text{ЦОГ1}}$	$Ime_{\text{ЦОГ1}}$	$Be_{\text{ЦОГ2}}$
1	-6,27	-7,77	-5,63
2	-7,71	-9,20	-7,79
3	-7,65	-9,15	-7,83
4	-9,08	-10,27	-9,00
5	-8,54	-10,03	-7,78
6	-2,15	-3,94	1,81
7	-7,04	-8,53	-7,35
8	-6,94	-8,73	-6,2
9	-5,56	-6,45	-5,28
10	-9,12	-10,61	-8,46
11	-6,69	-7,59	-6,12
12	-2,66	-5,05	-5,56
13	-6,41	-8,20	-6,21
14	-7,40	-8,89	-6,43
15	-3,67	-5,46	-5,73
16	-4,83	-6,92	-5,56
17	-7,48	-8,38	-7,44
18	-7,62	-8,81	-6,71
19	-7,65	-8,84	-7,59
20	-6,92	-8,11	-6,70
21	-5,34	-7,12	-6,56
22	-5,42	-7,21	-5,22

Квантово-химические дескрипторы рассчитаны программой Gaussian 03 с полной оптимизацией геометрии молекул. Для изучения зависимости  $Be_{\text{ЦОГ1}}$ ,  $Be_{\text{ЦОГ2}}$ ,  $Ime_{\text{ЦОГ1}}$  от структуры мы использовали суммарные значения на атомах кислорода, азота, углерода: напряженности  $\Sigma(E)$ , потенциала  $\Sigma(\varphi)$  и величины заряда в модуле  $\Sigma(|q|)$  (табл. 2).

Расчёт структурных дескрипторов проведен программой ChemAxon, в результате получали файл в формате .pdb. Полученная трёхмерная структура в формате файла .pdb содержит структуру вещества в декартовых координатах, описывающих пространственную структуру молекулы соединения по осям x, y и z. Для проведения исследований «структура – свойство», рассчитаны пространственные дескрипторы, основанные на суммировании декартовых координат по осям x (Tot(X)D), y (Tot(Y)D) и z (Tot(Z)D) и по атомам C (C(X)D, C(Y)D, C(Z)D), O (O(X)D, O(Y)D, [O(Z)D), N (N(X)D, N(Y)D, N(Z)D), H (H(X)D, H(Y)D, H(Z)D) и сумма (Sum) всех Tot (Sum(Tot)D), C (Sum(C)D), O (Sum(O)D), N (Sum(N)D), H (Sum(H)D), их значений в модуле: по осям x (Tot(X)D(+)), y (Tot(Y)D(+)) и z (Tot(Z)D(+)) и по атомам C (C(X)D(+), C(Y)D(+), C(Z)D(+)), O (O(X)D(+), O(Y)D(+), O(Z)D(+)), N (N(X)D(+), N(Y)D(+), N(Z)D(+)), H (H(X)D(+), H(Y)D(+), H(Z)D(+)) и сумма (Sum) всех Tot (Sum(Tot)D(+)), C (Sum(C)D(+)), O (Sum(O)D(+)), N (Sum(N)D(+)), H (Sum(H)D(+)) (табл. 2).

С целью составления количественной модели «структура – свойство», проведен множественный линейный регрессионный анализ с помощью Statistica 6, зависимости  $Be_{\text{ЦОГ1}}$ ,  $Be_{\text{ЦОГ2}}$ ,  $Ime_{\text{ЦОГ1}}$  от квантово-химических и структурных дескрипторов.

В результате проведенного анализа найдено свыше 69 уравнений множественной регрессии, из которых были отобраны 3 наиболее значимых уравнения 1–3 (табл. 3) зависимости  $Be_{\text{ЦОГ1}}$ ,  $Be_{\text{ЦОГ2}}$ ,  $Ime_{\text{ЦОГ1}}$  от квантово-химических и структурных дескрипторов.

Установлено, что найденные уравнения имеют наибольшие значения коэффициента корреляции (R), критерия Фишера (F) и минимальные значения среднеквадратичной ошибки (S) и уровня значимости p не превышающего 0,05 (табл. 3).

### Заключение

Выполнены исследования взаимодействия анализируемых производных с ЦОГ 1 и 2 методом молекулярного докинга, в результате получены скоринговые функции  $Be_{\text{ЦОГ1}}$ ,  $Be_{\text{ЦОГ2}}$ ,  $Ime_{\text{ЦОГ1}}$ .

Таблица 2

Квантово-химические и структурные дескрипторы амидов и гидразидов N-ароил галоген (H)антраниловых кислот для исследования «структура – свойство» в прогнозировании  $Ve_{\text{ЦОГ1}}$ ,  $Ime_{\text{ЦОГ1}}$ ,  $Ve_{\text{ЦОГ2}}$

№	O( q )	C(X)D	O(X)D	H(Z)D	Sum(O)D	C(Y)D(+)	Sum(C)D	H(X)D	Sum(C)D(+)
1	0,713	-27,14	-2,86	2,58	-9,72	38,68	-49,99	-23,42	111,03
2	0,788	-6,28	-1,82	-9,13	-5,82	35,70	-23,65	-5,02	103,59
3	1,335	-20,75	-5,05	23,51	3,81	39,39	26,55	-10,04	106,79
4	0,720	7,06	-1,86	-6,15	-1,70	42,96	0,44	10,35	121,88
5	0,721	-1,04	-1,85	32,66	8,65	42,12	18,54	-6,59	156,36
6	1,901	-34,22	1,48	15,97	-12,68	38,16	-86,60	-43,96	96,69
7	1,011	12,32	1,20	-16,24	-8,21	42,97	-33,98	14,62	114,67
8	0,719	12,40	-2,09	8,46	0,61	53,22	42,11	19,14	140,97
9	0,716	-0,30	-1,76	-9,15	-2,68	35,78	0,79	4,53	94,26
10	0,720	-1,15	-1,84	32,64	8,67	42,00	18,75	-6,50	156,20
11	0,784	-0,20	-1,76	-9,12	-2,70	35,90	0,57	4,44	94,42
12	1,245	-70,99	-11,71	-49,04	-42,11	36,89	-169,49	-77,57	113,17
13	1,018	28,82	1,14	20,06	0,21	64,92	5,54	25,40	168,27
14	1,064	16,85	0,92	-17,54	-8,20	38,56	-23,55	21,00	107,79
15	1,028	12,11	1,07	24,55	3,16	49,49	-3,95	4,93	175,97
16	1,744	25,76	0,26	-9,83	-6,10	37,77	-14,05	23,63	129,54
17	0,703	1,04	-1,60	-14,36	-4,87	37,61	-13,07	2,86	103,36
18	0,897	0,44	0,42	-8,19	-3,59	43,40	-26,46	23,85	115,64
19	1,905	-24,32	-9,64	-1,41	-5,82	49,24	-50,55	-32,06	106,79
20	0,690	15,32	0,93	-24,25	-6,96	42,01	-34,51	17,16	109,86
21	0,905	-8,19	-0,24	-12,43	-8,71	50,71	-41,45	-5,45	159,46
22	0,975	-1,98	-2,80	20,67	-3,45	44,79	-7,94	-3,34	122,26

Таблица 3

Уравнения регрессии связи  $Ve_{\text{ЦОГ1}}$ ,  $Ime_{\text{ЦОГ1}}$ ,  $Ve_{\text{ЦОГ2}}$  с квантово-химическими параметрами и структурными дескрипторами амидов и гидразидов N-ароил галоген(H)антраниловых кислот

№	Уравнение регрессии	R	F	S	p	N
1	$Ve_{\text{ЦОГ1расч.}} 1 = -6,1980 - 0,3231 \times \text{Sum(O)D} - 0,3231 \times \text{H(Z)D} + 0,0455 \times \text{C(X)D} - 0,0395 \times \text{C(Y)D}(+)$	0,787	6,92	1,28	0,00169	22
2	$Ime_{\text{ЦОГ1расч.}} 2 = -9,0519 + 0,0306 \times \text{Sum(C)D} + 0,4080 \times \text{O(X)D} - 0,0545 \times \text{H(X)D} - 0,1840 \times \text{Sum(O)D} + 1,4376 \times \text{O}( q )$	0,799	5,65	1,15	0,00344	22
3	$Ve_{\text{ЦОГ2расч.}} 3 = -2,3365 - 0,00274 \times \text{Sum(C)D} + 0,4212 \times \text{O(X)D} + 0,1222 \times \text{H(Z)D} - 0,2862 \times \text{Sum(O)D} - 0,0379 \times \text{Sum(C)D}(+) + 0,0023 \times \text{C(X)D}$	0,874	8,10	1,20	0,00050	22

Рассчитаны квантово-химические и структурные дескрипторы для проведения множественного линейного регрессионного анализа с использованием программы Statistica 6. По результатам проведенного анализа выбраны дескрипторы с высоким коэффициентом корреляции по отношению к исследуемым скоринговым функциям ( $Ve_{\text{ЦОГ1}}$ ,  $Ve_{\text{ЦОГ2}}$ ,  $Ime_{\text{ЦОГ1}}$ ): O(|q|), C(X)D, O(X)D, H(Z)D, Sum(O)D, C(Y)D(+), Sum(C)D, H(X)D, Sum(C)D(+).

Получены уравнения регрессии с использованием множественного линейного регрессионного анализа программой Statistica 6, зависимости  $Ve_{\text{ЦОГ1}}$ ,  $Ve_{\text{ЦОГ2}}$ ,  $Ime_{\text{ЦОГ1}}$  от квантово-химических и структурных дескрипторов, в результате получены три модели в виде уравнений 1–3.

Значимость составленных уравнений зависимости «структура – свойство» была доказана с использованием критерия Фишера и вычисленного значения p, при  $\alpha = 0,05$ .

Вычисленные значения  $p$  для всех трёх уравнений не превышают уровень значимости  $\alpha = 0,05$ .

Таким образом, полученные модели «структура – свойство» могут быть использованы для моделирования молекулярного докинга по ЦОГ 1 и 2, прогнозированием скоринговых функций соединений производных антралиновой кислоты, которые планируется синтезировать.

### Список литературы

1. Bouaziz-Terrachet S., Toumi-Maouche A., Maouche B., Tairi-Kellou S. Modeling the binding modes of stilbene analogs to cyclooxygenase-2: a molecular docking study. *J. Mol. Model.* 2010. Vol. 16. No. 12. P. 1919–1929.
2. Smith W.L., Malkowski M.G. Interactions of fatty acids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and coxibs with the catalytic and allosteric subunits of cyclooxygenases-1 and -2. *J. Biol. Chem.* 2019. Vol. 294. No. 5. P. 1697–1705.
3. Design, synthesis, anti-inflammatory antitumor activities, molecular modeling and molecular dynamics simulations of potential naprosyn analogs as COX-1 and/or COX-2 inhibitors. *Bioorganic Chemistry.* 2018. Vol. 76. P. 188–201.
4. Svechnikova O.M., Kolisnyk S.V., Vinnyk O.F., Kostina T.A., Zhukova T.V. The molecular design of biologically active derivatives of N-phenylanthranilic acid. *Zurnal organičnoї ta farmacevtičnoї himiї.* 2018. Vol. 16. No. 1(61). P. 49–53.
5. Meenu Beniwal, Viney Lather, Vikramjeet Judge, Neelam Jain, Amit Beniwal. Anti-inflammatory, antimicrobial activity and qsar studies of anthranilic acid derivatives. *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences.* 2015. Vol. 4. No. 09. P. 1443–1451.
6. Kuldeep Mahiwal, Pradeep Kumar, Balasubramanian Narasimhan. Synthesis, antimicrobial evaluation, ot-QSAR and mt-QSAR studies of 2-amino benzoic acid derivatives. *Medicinal Chemistry Research.* 2012. Vol. 21. No. 3. P. 293–307.
7. Андрюков К.В., Коркодинова Л.М. Молекулярный докинг в изучении взаимодействия амидов и гидразидов N-ароилзамещенных галоген(Н)антралиновых кислот с циклооксигеназой 1, проявляющих противовоспалительную активность // *Химико-фармацевтический журнал.* 2018. Т. 52. № 5. С. 29–32.
8. Sidhu R.S., Lee J.Y., Yuan C., Smith W.L. Comparison of cyclooxygenase-1 crystal structures: cross-talk between monomers comprising cyclooxygenase-1 homodimers. *Journal Biochemistry.* 2010. Vol. 49. P. 7069–7079.
9. Rowlinson W.S., Kiefer J.R., Prusakiewicz J.J., Pawlitz J.L., Kozak K.R., Kalgutkar A.S. A novel mechanism of cyclooxygenase-2 inhibition involving interactions with Ser-530 and Tyr-385. *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. P. 45763–45769.