

СТАТЬИ

УДК 615.276:577.151.042:547.583.5:303.723.032.2

**КОРРЕЛЯЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЕСКРИПТОРА
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА
ПО ИНТЕРЛЕЙКИНУ 2 В РЯДУ АМИДОВ
И ГИДРАЗИДОВ N-АРОИЛАНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ
В ОЦЕНКЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ МИШЕНИ****Андрюков К.В.***ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»,
Пермь, e-mail: k_andrukov@mail.ru*

Статья посвящена корреляционному моделированию дескриптора противовоспалительной активности, основанному на молекулярном докинге по интерлейкину 2 в ряду амидов и гидразидов N-ароилантраниловых кислот в оценке биологической мишени. Поиск коррелируемого дескриптора заключается в отборе результатов на основе конформации с максимальной энергией связывания по ацетилсалициловой кислоте (-5,22 ккал/моль) как исходной точке конструирования соединений анализируемого ряда. Одним из способов поиска является корреляционный анализ взаимосвязи значений биологической активности экспериментальных с энергией докинга. Подробный анализ полученных результатов позволяет провести моделирование биологической активности в виде зависимостей «структура – активность». Проведено исследование в области ингибирования интерлейкина 2. Для проведения исследования использован объект в виде величины биологической активности – противовоспалительная активность 29 соединений производных антраниловой кислоты. Анализируемые соединения содержат при амидной группе различные заместители, а в N-ацильной составляющей – фрагменты ароматического характера. Моделирование проведено программой Statistica 6. Моделирование заключалось в расчете коэффициента корреляции между значением биологической активности и энергией связывания. Выполнено описание по конформациям взаимодействий в виде остатков аминокислот активного участка интерлейкина 2. Получены значения коррелируемого дескриптора противовоспалительной активности со значением коэффициента корреляции, равным 0,730.

Ключевые слова: антраниловая кислота, молекулярный докинг, корреляция, интерлейкин 2, противовоспалительная активность

**CORRELATION MODELING OF THE ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY
DESCRIPTOR USING MOLECULAR DOCKING FOR INTERLEUKIN 2
IN A SERIES OF AMIDES AND HYDRAZIDES OF N-AROYLANTHRANILIC
ACIDS IN THE ASSESSMENT OF A BIOLOGICAL TARGET****Andryukov K.V.***Perm state pharmaceutical academy, Perm, e-mail: k_andrukov@mail.ru*

The article is devoted to the correlation modeling of the anti-inflammatory activity descriptor based on molecular docking by interleukin 2 in a series of amides and hydrazides of N-aroylanthranilic acids in the assessment of a biological target. The search for a correlated descriptor consists in selecting the results based on the conformation with the maximum binding energy for acetylsalicylic acid (-5,22 kcal/mol) as the starting point for the construction of compounds of the analyzed series. One of the search methods is a correlation analysis of the relationship between the values of the biological activity of the experimental ones and the docking energy. A detailed analysis of the results obtained makes it possible to simulate biological activity in the form of «structure-activity» dependencies. A study was conducted in the field of interleukin 2 inhibition. To conduct the study, an object was used in the form of a value of biological activity – anti-inflammatory activity, 29 compounds of anthranilic acid derivatives. The analyzed compounds contain various substituents in the amide group, and aromatic fragments in the N-acyl component. The simulation was performed by the Statistica 6 program. The simulation consisted in calculating the correlation coefficient between the value of biological activity and binding energy. A description of the conformations of interactions in the form of amino acid residues of the active site of interleukin 2 was performed. The values of the correlated descriptor of anti-inflammatory activity were obtained, with a correlation coefficient value equal to (0,730).

Keywords: anthranilic acid, molecular docking, correlation, interleukin 2, anti-inflammatory activity

Введение

Поиск новых лекарственных средств связан с моделированием свойств, присутствующих молекуле с ожидаемыми или заданными параметрами – лекарственными свойствами. Лекарственные свойства опреде-

ляются как присущие молекуле свойства, которые остаются неотъемлемым элементом исследований по созданию новых лекарственных средств. Оценка структурных характеристик молекулы лекарственного средства, их трехмерной составляющей,

с ее прогнозированием имеет решающее значение для успешной разработки будущего лекарства. Биологически активное вещество – лидер, с требуемыми свойствами, подобными лекарственным, может быть преобразовано в качественный препарат-кандидат.

Принцип вычислительных методов QSAR заключается в реализации математической зависимости, количественно связывающей молекулярные дескрипторы с макроскопическими наблюдаемыми (физико-химическими свойствами или биологической активностью) для ряда сходных химических соединений с использованием статистических методов анализа данных.

Молекулярный докинг – это вычислительный инструмент, широко используемый при разработке лекарственных средств на основе структуры для определения средства связывания и относительной ориентации между белком и лигандом, когда они взаимодействуют друг с другом. Он обеспечивает возможность провести исследование по изучению ингибирующей активности и поиску наилучших соединений с высокой аффинностью и ингибирующей активностью в отношении ряда мишеней, например ацетилхолинэстеразы и бутирилхолинэстеразы, которые являются одними из ключевых мишеней лекарственных препаратов для лечения болезни Альцгеймера [1]. Метод молекулярного докинга моделирует процесс молекулярного распознавания, предсказывая свободную энергию связывания, а также геометрию взаимодействия связанного комплекса «белок – лиганд». Докинг посредством результатов стыковки предсказывает предпочтительную ориентацию (т.е. «наилучшую подгонку» в трехмерном пространстве) лиганда, который связывается с конкретным, представляющим интерес белком.

Цель исследования заключается в корреляционном моделировании дескриптора противовоспалительной активности (ПВА), основанном на молекулярном докинге по интерлейкину 2 в ряду амидов и гидразидов N-ароилантраниловых кислот в оценке биологической мишени.

Материал и методы исследования

Изучение связывания с биологической мишенью противовоспалительной активности – интерлейкин 2 (ИЛ-2) осуществлено AutoDock 4.2. Кристаллографическая копия фермента в формате pdb взята из ресурса RCSB Protein Data Bank: PDB ID code: 1m48 [2]. Статистические исследования, посвященные корреляции, выполнены в программе Statistica 6.

Результаты исследования и их обсуждение

Поиск коррелируемого дескриптора основан на использовании конформации с максимальной энергией молекулярного докинга по ацетилсалициловой кислоте ($\Delta E = -5,22$ ккал/моль) как исходной точке конструирования соединений анализируемого ряда [3]. Образование связи с ферментом ИЛ-2 происходит в виде комплекса с ацетилсалициловой кислотой по участку связывания (рис. 1).

Сайт связывания активного участка ИЛ-2 состоит из остатков аминокислот цепи А, анализируемой биологической мишени: Лейцин 72 (LEU72A), Валин 69 (VAL62A), Треонин 41 (THR41A) и Аргинин 38 (ARG38A).

Анализируя рисунок 1, можно наблюдать гидрофобные взаимодействия с двумя остатками аминокислот: Лейцин 72 (LEU72A) и Валин 69 (VAL62A). Межмолекулярная водородная связь (ММВС) образуется по О-ацильному заместителю карбонильной группы с аминокислотой Треонин 41 (THR41A). Происходит комбинированное взаимодействие с ММВС и ионизационное, по карбоксильной группе, ацетилсалициловой кислоты с остатком аминокислоты Аргинин 38.

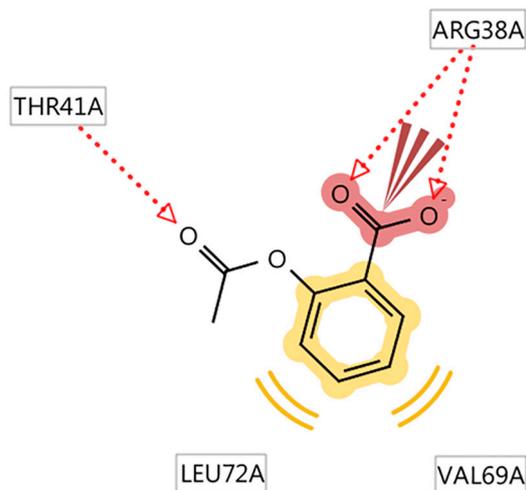


Рис. 1. Диаграмма взаимодействия ацетилсалициловой кислоты с активным участком ИЛ-2

Объектом исследования являются 29 производных антраниловой кислоты под общим химическим названием ряда «амиды и гидразиды N-ароилантраниловых кислот». Общая химическая структура объекта исследования приведена на рисунке 2. Анализируемые производные антраниловой кислоты проявляют широкий спектр фармакологической активности [4, 5].

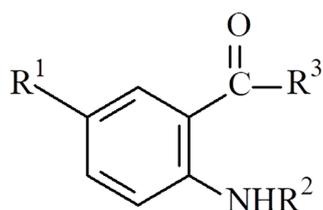


Рис. 2. Общая химическая структура соединений ряда «амиды и гидразиды *N*-ароилантралиловых кислот» с заместителями: R^1 , R^2 , R^3

С использованием программы AutoDock 4.2. проведен молекулярный докинг (сты-

ковка) 29 соединений (1–29) общей химической структуры (рис. 2).

Достижения в области вычислительных технологий позволили автору провести виртуальный скрининг, который показал положительное влияние корреляции на процесс обнаружения значимых конформаций ПВА. При виртуальном скрининге применяются стыковка и оценка каждого соединения из набора данных, а используемая методика основана на прогнозировании режимов связывания и сродства к связыванию каждого соединения из набора данных посредством стыковки с рентгеновской кристаллографической структурой ИЛ-2.

Результаты отбора значимых конформации по ИЛ-2:
номер конформации, скоринговые функции,
остатки аминокислот с водородной связью (Н-связь) и ПВА_{эсп.}

№ соединения	Конформация №	Н-связь (ИЛ-2)	$Ve_{ИЛ-2}$	$Ki_{ИЛ-2}$, мкмоль	$Ime_{ИЛ-2}$	RMSD ref	ПВА _{эсп.} , %
1	2	THR41	-4,53	479,03	-6,02	8,13	33,60
2	5	THR41, ARG38	-5,30	129,92	-6,79	3,76	66,30
3	1	ARG38, LYS43	-6,54	16,07	-8,03	4,80	59,95
4	1	THR41, ARG38	-7,01	7,32	-8,50	4,02	60,05
5	8	нет	-4,71	350,25	-6,50	5,03	-8,10
6	6	THR41	-5,66	71,09	-7,15	5,06	46,40
7	10	LYS43	-4,85	279,68	-6,64	6,79	31,65
8	2	ARG38	-4,93	243,05	-5,83	3,91	19,55
9	2	THR41	-5,90	47,2	-6,80	4,43	36,15
10	8	THR41, ARG38	-3,44	3030	-5,82	4,49	22,70
11	5	нет	-4,30	707,21	-6,09	5,53	35,65
12	3	ARG38	-5,35	119,82	-6,84	5,71	42,05
13	1	THR41, ARG38	-4,89	260,04	-6,68	3,93	28,20
14	1	THR41	-4,90	253,88	-6,99	4,72	33,65
15	1	THR41, ARG38	-6,40	20,46	-7,29	5,04	51,50
16	5	LEU72	-5,72	64,51	-6,91	7,44	46,30
17	3	LYS43	-5,77	58,85	-6,96	5,55	46,15
18	8	THR41, ARG38	-5,25	140,77	-6,45	4,28	41,05
19	4	THR41	-4,34	663,56	-6,13	3,76	36,5
20	10	ARG38	-5,03	206,38	-6,82	5,15	21,3
21	6	THR41, ARG38	-6,86	9,35	-8,05	3,76	63,65
22	6	THR41, ARG38	-7,14	5,82	-8,63	3,90	60,25
23	10	LEU72	-4,01	1160	-5,80	6,03	25,10
24	5	THR41, ARG38	-7,43	3,57	-8,62	4,97	55,50
25	8	THR41, ARG38	-7,04	6,88	-7,94	4,73	51,85
26	10	ARG38	-6,28	24,75	-7,28	4,52	32,70
27	5	THR41, ARG38	-4,70	358,36	-6,49	4,81	21,15
28	5	THR41, ARG38	-7,11	6,18	-8,40	5,58	65,65
29	8	ARG38	-5,85	51,37	-6,75	4,31	38,75

Исследование молекулярного докинга на основе сетки (Grid анализа), основанное на декартовых координатах, было использовано автором для анализа способов связывания молекул с аминокислотами, присутствующими в активном кармане белка, с координатами центрального участка ($x = -4,560$, $y = 11,693$, $z = -11,274$).

Изучено межмолекулярное взаимодействие анализируемых соединений ряда амидов и гидразидов N-ароилантраниловых кислот молекулярной стыковкой, основанной на 3D-QSAR. Исследование 3D-QSAR было направлено на поиск дескрипторов, которые могут быть соотнесены с ПВА, выраженной в значениях энергий связывания (binding energy ($Be_{ИЛ-2}$)) с ИЛ-2 (ккал/моль). Для получения дескриптора в исследовании использована линеаризация путем создания линейной зависимости с ПВА. Получение статистически надежной модели во многом зависит от способности дескрипторов, которые являются конечным результатом логической и математической процедуры [6], кодировать вариации активности в соответствии со структурой, а именно дескриптора, связанного с ПВА ($Be_{ИЛ-2\text{ ПВА}}$).

Для того чтобы идентифицировать потенциальную модель отбора дескриптора ПВА, проведен анализ результатов докинга 29 соединений производных антраниловой кислоты с активным центром фермента ИЛ-2 с целью изучить взаимодействие соединений производных антраниловой кислоты с 1m48.

Строение проанализированных производных антраниловой кислоты в зависимости от энергии взаимодействия с ИЛ-2 по $Be_{ИЛ-2}$ приведено на рисунках 3 и 4. Исследование по распознаванию конформаций относительно ПВА выполнено по коэффициенту корреляции, путем отбора результатов, обеспечивающих максимальную линейность (значимых конформаций). Большинство соединений показали хорошие показатели стыковки при взаимодействии с различными аминокислотными остатками (таблица).

Проведен анализ стыковки по ПВА методом корреляционного анализа с помощью программы Statistica 6; среди полученных результатов использованная модель отбора показала высокую корреляцию с коэффициентом корреляции с ПВА, равным 0,730. Результаты корреляционного анализа стыковки с ИЛ-2 приведены в таблице, а модель стыковки в работе описана в виде уравнения простой линейной регрессии: $Be_{ИЛ-2\text{ ПВА}} = -3,726 - 0,045 \times \text{ПВА}$.

На рисунке 3 приведено строение производных антраниловой кислоты с $Be_{ИЛ-2}$ -6 и менее, обнаруживающих максимальное связывание с ИЛ-2 (9 соединений).

Минимальное связывание с анализируемой мишенью с $Be_{ИЛ-2}$ -5,90 и более обнаружено у 20 соединений, структуры которых приведены на рисунке 4.

Участок связывания амидов и гидразидов N-ароилантраниловых кислот с ИЛ-2 содержит остатки аминокислот: THR41A, ARG38A, LEU72A, LYS43A (таблица).

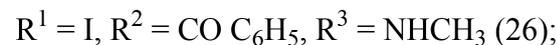
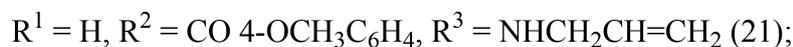
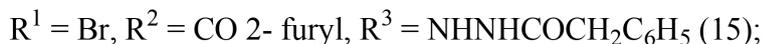
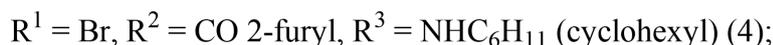
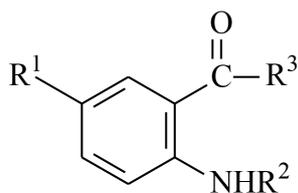
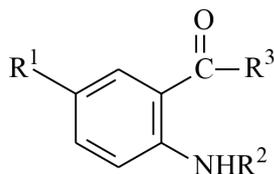


Рис. 3. Структуры производных антраниловой кислоты с $Be_{ИЛ-2}$ -6 и менее (9 соединений)



$R^1 = H, R^2 = CO\ 4\text{-}BrC_6H_4, R^3 = NHCH_2CH=CH_2$ (1);

$R^1 = H, R^2 = CO\ 2\text{-}furyl, R^3 = NHCH_2CH=CH_2$ (2);

$R^1 = I, R^2 = CO\ 2\text{-}furyl, R^3 = NHCH_2C_6H_5$ (5);

$R^1 = H, R^2 = CO\ 4\text{-}NO_2C_6H_4, R^3 = NHCH_2CH=CH_2$ (6);

$R^1 = Br, R^2 = CO\ 2\text{-}furyl, R^3 = NHNHCOCH_2Cl$ (7);

$R^1 = Br, R^2 = CO\ 2\text{-}furyl, R^3 = NHCH_2CH_2CH(CH_3)_2$ (8);

$R^1 = Br, R^2 = CO\ 2\text{-}furyl, R^3 = NHCH_3$ (9);

$R^1 = Br, R^2 = CO\ 2\text{-}furyl, R^3 = NHCH_2C_6H_5$ (10);

$R^1 = I, R^2 = CO\ 2\text{-}furyl, R^3 = NHCH_3$ (11);

$R^1 = H, R^2 = CO\ 3, 4, 5\text{-}(OCH_3)_3C_6H_2, R^3 = NHCH_2CH=CH_2$ (12);

$R^1 = Br, R^2 = CO\ 2\text{-}furyl, R^3 = NHNHCOCH_2CH_2CH_3$ (13);

$R^1 = Br, R^2 = CO\ 2\text{-}furyl, R^3 = NHNHCO\ 2\text{-}furyl$ (14);

$R^1 = Br, R^2 = CO\ 2\text{-}furyl, R^3 = NHNHCO\ 2\text{-}COOH\ C_6H_4$ (16);

$R^1 = I, R^2 = CO\ 2\text{-}furyl, R^3 = N(CH_3)_2$ (17);

$R^1 = Br, R^2 = CO\ 2\text{-}OCH_3\ C_6H_4, R^3 = NH_2$ (18);

$R^1 = Br, R^2 = CO\ 3\text{-}NO_2\ C_6H_4, R^3 = NH_2$ (19);

$R^1 = Br, R^2 = CO\ 2\text{-}furyl, R^3 = NHNH_2$ (20);

$R^1 = I, R^2 = CO\ 2\text{-}furyl, R^3 = NHCH_2CH_2OH$ (23);

$R^1 = Br, R^2 = CO\ 2\text{-}furyl, R^3 = NHCH_2CH_2OH$ (27);

$R^1 = Br, R^2 = CO\ C_6H_5, R^3 = NH_2$ (29)

Рис. 4. Структуры производных антралиловой кислоты с $Ve_{ИЛ-2}\text{-}5,90$ и более (20 соединений) с минимальным связыванием с ИЛ-2

Заключение

Проведено исследование 29 производных ряда «амиды и гидразиды N-ароилантралиловых кислот» методом молекулярного докинга с ИЛ-2. Получены значения коррелируемого дескриптора противовоспалительной активности ($Ve_{ИЛ-2\text{ ПВА}}$) с высоким значением коэффициента корреляции, равным 0,730, в оценке правильности выбора биологической мишени.

Корреляционное моделирование дескриптора противовоспалительной активности по ИЛ-2 позволяет не только выделить дескриптор для исследований «структура – ПВА», но и провести оценку биологической мишени на возможность исследования в области поиска модели ПВА для соединений производных антралиловой кислоты.

Список литературы

- Costa G.P., Baldinotti R.S., Fronza M.G. et al. Synthesis, molecular docking, and preliminary evaluation of 2-(1, 2, 3-triazoyl) benzaldehydes as multifunctional agents for the treatment of Alzheimer's disease // ChemMedChem. 2020. Vol. 15. No. 7. P. 610-622.
- Arkin M.A., Randal M., DeLano W.L. et al. Binding of small molecules to an adaptive protein-protein interface // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2003. Vol. 100 (4). P. 1603-1608.
- Андрюков К.В. Регрессионное моделирование участка связывания с интерлейкином 2 производных салициловой кислоты, проявляющих анальгетическую активность // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2024. Т. 23, № S6. С. 155.
- Morsy M.A., Patel S.S., Parmar P. et al. Functional role of novel anthranilic acid derivatives as anti-inflammatory agents // Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research. 2022. Vol. 56 (3). P. S522-S534.
- Siddique Sidra, Hussain K., Shehzadi N. et al. Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of quinoline-anthranilic acid hybrids as potent anti-inflammatory drugs // Organic & Biomolecular Chemistry. 2024. Vol. 22. No. 18. P. 3708-3724.
- Danishuddin Khan AU. Descriptors and their selection methods in QSAR analysis: paradigm for drug design // Drug Discov. Today. 2016. Vol. 21. P. 1291-1302.