

# НОВЫЕ ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ИССЛЕДОВАНИЯХ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИХ ХИМИЧЕСКИХ СТРУКТУР

УДК 577.2:576.32/36

## МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРАКТИЧЕСКОЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ НОВЫХ ВИДОВ БИОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ КОМПОНЕНТОВ ДЕРЕВОРАЗРУШАЮЩИХ БАЗИДИОМИЦЕТОВ

А. Ю. Айрапетова, Н. П. Вотинцев,  
А. В. Погребняк, К. А. Айрапетова

*Пятигорская государственная фармацевтическая  
академия*

Определены свойства агарициновой кислоты с использованием разработанного математического алгоритма прогнозирования физико-химических свойств и биологической активности органических молекул.

*Ключевые слова:* компьютерный алгоритм, прогнозирование биологической активности, лекарственное вещество.

Виртуальный скрининг и, в частности, аддитивные математические методы прогноза биологической активности, являются неотъемлемой частью стратегии высокоэффективного скрининга как средства для определения структур новых потенциальных лекарств.

Возросшая сложность компьютерных алгоритмов и оценочных функций, доступность мощных вычислительных ресурсов и возможность своевременного определения структур целевых молекул обеспечили беспрецедентные возможности для этих технологий.

Комбинаторная химия и геномика создали богатую среду органических молекул и фармакологических мишеней. С другой стороны, даже современные достижения в области автоматизации решения задач, аналитическая чувствительность и миниатюризация, применяемые для высокопроизводительного скрининга больших химических библиотек, оказываются недостаточными для удовлетворения нужд химической и фармацевтической индустрии. В силу последнего обстоятельства поддержка программ виртуального скрининга стала одним из важных аспектов деятельности крупных химико-фармацевтических компаний.

В настоящее время в нашей стране достаточно интенсивно развивается медицинская химия, что свидетельствует о заинтересованности ведущих исследователей Российской Федерации во внедрении компьютерных технологий в практическую область разработки лекарств и преодолении тем самым отставания, наметившегося в 90-х годах XX в.

Следует отметить, что коммерчески доступные зарубежные компьютерные программы име-

ют две особенности, ограничивающие или исключаящие возможность их применения отечественными химиками и фармацевтами,— закрытая архитектура и высокая стоимость владения. Аналогичные разработки зарубежных фармацевтических концернов, будучи корпоративной собственностью, публикации часто не подлежат.

В 2001—2003 гг. нами разработан новый универсальный математический алгоритм прогнозирования физико-химических свойств и биологической активности органических молекул, не имеющий отечественных или зарубежных аналогов.— Это система прогнозирования свойств и биологической активности органических молекул, основанная на многомерном анализе физико-химических дескрипторов с привлечением методов молекулярной механики, квантовой химии, молекулярной динамики, кластерного анализа и потенциальных функций.

Настоящая работа посвящена изучению свойств агарициновой кислоты, основного вещества гриба *Fomitopsis officinalis* (лиственничная губка), вышеописанными методами.

Для разработки оптимальных условий выделения агарициновой кислоты получали липидные фракции с использованием различных экстрагентов и варьированием условий экстракции. Оптимальным оказалось выделение агарициновой кислоты методом исчерпывающей экстракции в аппарате Сосклета смесью «этанол-хлороформ» (1:2).

Подлинность выделенной агарициновой кислоты подтверждена методами  $^1\text{H-NMR}$  (Varian UNITY-300) и ИК — спектроскопии.

С учетом широкого спектра биологической активности агарициновой кислоты был проведен прогноз биологической активности вышеописанными методами.

Прогноз по программе PASS указал на возможность использования данного вещества в качестве M-холиномиметика, средства для лечения бронхитов, желчегонного средства, противоязвенного, гипогликемического агента, регулятора метаболизма жиров.

Изучение гипогликемической активности экстракта проводили на модели аллоксанового диабета. В результате эксперимента установлено, что выделенное вещество обладает выраженной гипогликемической активностью.

Изучение желчегонной активности показало желчегонное действие при многократном введении в дозе 500 мг/кг.

Установлено, что профилактическое введение агарициновой кислоты оказывает антиульцерогенную активность на геликобактерподобной модели язвообразования.

Полученные результаты свидетельствуют о высоком потенциале агарициновой кислоты и прочих продуктов трутовика в качестве перспективных желчегонных и гастропротекторных препаратов, а также подтверждают высокую эффективность виртуального (компьютерного) скрининга и его преимущества перед традиционными методами.

Разработанный нами компьютерный алгоритм прогнозирования биологической активности органических молекул, основанный на многомерном анализе квантово-химических дескрипторов молекул индивидуальных лекарственных веществ, позиционируется как средство априорного описания фармакологического действия соединений, обладающих средней или высокой фармацевтической новизной.

УДК 615.243.3:615.451.13:615.272.4:54

#### АНТИОКСИДАНТНАЯ И ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛОНОВОЙ КИСЛОТЫ

Д. С. Баев, И. В. Сорокина, Т. Г. Толстикова,  
Н. А. Жукова, О. Б. Казакова\*

Новосибирский институт органической химии,  
Институт органической химии УрО РАН\*

Выявлена биологическая активность новых производных бетулоновой кислоты с использованием программы PASS.

*Ключевые слова:* бетулоновая кислота, антиоксидантная активность, гепатопротекторная активность.

Существенным недостатком цитостатической полихимиотерапии является ограниченная избирательность в отношении опухолевых клеток и связанная с этим высокая общая токсичность. В связи с этим актуальным является поиск высокоэффективных корректоров побочных эффектов цитостатической терапии. Гепатобилиарная система является уязвимой для повреждающего действия цитостатиков. Поэтому коррекция полихимиотерапии гепатопротекторными и антиоксидантными средствами повышает ее переносимость.

С целью поиска новых корректоров цитостатической терапии были исследованы 24 впервые синтезированных соединений ряда лупана. Предварительно было проведено прогнозирование спектра биологической активности этих соединений с помощью программы PASS. Выявлена группа азотосодержащих производных бетулоновой кислоты с теоретически высокой антиоксидантной и гепатопротекторной активностью: 3-оксим бетуло-

новой кислоты (ОБК), 3β,28-ди-*O*-никотинат бетулина (ДНБ), метиловый эфир 3-семикарбазон-бетулоновой кислоты (СБК), 3-оксо-28-(*O*'-метил-*L*-изолейцино)-карбонил-28-луп-20(29)-ен (АБК). Результаты представлены в табл. 1.

Таблица 1

#### Вероятность прогнозируемого фармакологического эффекта

Соединение	Антиоксидантная активность ( $p_a$ )*	Гепатопротекторная активность ( $p_a$ )*
ОБК	0,595	0,625
ДНБ	0,706	0,717
СБК	0,548	0,603
АБК	0,524	0,567

\*  $p_a$  — вероятность наличия активности.

Экспериментальная оценка антиоксидантного и гепатопротекторного действия агентов проводилась на модели токсического  $CCl_4$ -гепатита. Соединения вводили внутривенно в дозе 100 мг/кг. Контрольные животные получали воду, группа сравнения — антиоксидант дигидрокверцетин (ДКВ) в дозе 100 мг/кг. Токсический гепатит вызывали у всех животных путем внутривенного введения 25%-го масляного раствора четыреххлористого углерода в объеме 0,1 мл на 10 г массы тела через час после введения агентов. Через сутки в сыворотке крови определяли активность ферментов аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ) и концентрацию малоновой диальдегида (МДА). Данные представлены в табл. 2.

Таблица 2

#### Биохимические показатели сыворотки крови

Группа	АЛТ, МЕ/л	АСТ, МЕ/л	ЩФ, МЕ/л	МДА, мкмоль/л
Контроль	435,83±74,85	722,29±102,06	786,50±46,21	3,10±0,79
ДКВ	228,83±25,86*	469,33±70,11*	523,43±73,06*	1,93±0,21*
ОБК	384,78±14,85	698,13±31,71	370,71±34,42*	1,82±0,11**
ДНБ	342,13±87,99	572,14±102,10	812,43±58,72	2,26±0,29*
СБК	466,40±45,95	541,40±83,65*	983,20±114,04	2,17±0,29
АБК	211,29±28,98*	361,57±62,15*	731,17±86,62	2,85±0,07

\*  $p > 0,05$ ;

\*\*  $p < 0,001$  по сравнению с контролем.

Установлено, что антиоксидантный эффект ОБК, ДНБ и СБК сравним с эффектом ДКВ. Антиоксидантная активность АБК в 1,5 раза ниже, чем у референс-препарата, однако данный агент проявляет выраженное антицитолитическое действие, существенно снижая активность трансаминаз. Следует также отметить значимый антихолестазный эффект у ОБК. Таким образом, в ряду новых производных бетулоновой кислоты выявлены следующие перспективные соединения: ОБК (антиоксидант с антихолестазными свойствами), ДНБ (антиоксидант) и АБК (эффективный гепатопротектор).