

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СПЕКТРА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОДУКТОВ ОКИСЛЕНИЯ ФТОРСОДЕРЖАЩИХ ЭФИРОВ СМОЛЯНЫХ КИСЛОТ

Попова Л. М., Базарнова Ю. Г., Почкаева Е. И.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Почкаева Евгения Игоревна,
ФГАОУ ВО «СПбПУ»,
ул. Политехническая, д. 29, Санкт-Петербург, Россия, 195251.
E-mail: pochkaeva_ei@spbstu.ru

Статья поступила в редакцию 16.03.2023
и принята к печати 30.06.2023.

Резюме

Актуальность. Производные дитерпенов, в частности, смоляных кислот представляют интерес для создания фармакологических субстанций с широким спектром действия. **Цель.** Прогнозная оценка биологической активности продуктов окисления фторсодержащих эфиров смоляных кислот. **Материалы и методы.** Прогнозную оценку биологической активности продуктов окисления фторсодержащих эфиров смоляных кислот (I–VIII) проводили с помощью программного обеспечения PASS-online. Прогноз физико-химических и фармакологических свойств исследуемых соединений осуществляли с помощью веб-сервера SWISS-ADME и SwissTargetPrediction. **Результаты.** Проведена прогнозная оценка спектра биологической активности, физико-химических и фармакологических свойств продуктов окисления фторсодержащих эфиров смоляных кислот с помощью PASS-online моделирования и веб-сервера SWISS-ADME и SwissTargetPrediction. Установлено, что все исследуемые соединения (I–VIII) способны к проявлению противовирусной, противоопухолевой, дерматологической активности. Эти результаты указывают на потенциал использования окисленных фторсодержащих эфиров смоляных кислот в качестве платформы для создания фармакологических субстанций. С помощью SwissTargetPrediction обнаружено, что наиболее вероятной мишенью (92 %) для соединения (I) является белок-переносчик эфира холестерина. **Заключение.** На основании результатов прогнозной оценки спектра биологической активности продуктов окисления фторсодержащих эфиров смоляных кислот с использованием программ PASS-online и SWISS-ADME можно говорить об установлении их возможных свойств в качестве прогнозируемых фармакологических субстанций.

Ключевые слова: биологическая активность, продукты окисления, фторсодержащие эфиры смоляных кислот, PASS-online, SWISS-ADME.

Для цитирования: Попова Л.М., Базарнова Ю.Г., Почкаева Е.И. Прогнозирование спектра биологической активности окисленных фторсодержащих эфиров смоляных кислот. Трансляционная медицина. 2023;10(5):377-388. DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-5-377-388. EDN: FFGTZI

PREDICTION OF THE SPECTRUM OF BIOLOGICAL ACTIVITY OF OXIDATION PRODUCTS OF FLUORINATED ESTERS OF RESIN ACIDS

Larisa M. Popova, Yulia G. Bazarnova, Evgeniia I. Pochkaeva

Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Evgeniia I. Pochkaeva,
Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University,
Polytechnicheskaya str., 29, Saint Petersburg, Russia, 195251.
E-mail: pochkaeva_ei@spbstu.ru

Received 16 March 2023; accepted 30 June 2023.

Abstract

Background. Derivatives of diterpenes, in particular, resin acids, are of interest for the creation of pharmacological substances with a wide spectrum of action. **Objective.** To perform a predictive assessment of the biological activity of oxidation products of fluorinated esters of resin acids. **Design and methods.** Predictive assessment of the biological activity of the oxidation products of fluorinated esters of resin acids (**I–VIII**) was carried out using the PASS-online software. The prediction of physico-chemical and pharmacological properties of the studied compounds was carried out using the SWISS-ADME web server and SwissTargetPrediction. **Results.** A predictive assessment of the spectrum of biological activity, physico-chemical and pharmacological properties of oxidation products of fluorinated esters of resin acids was carried out using PASS-online modeling and the SWISS-ADME and SwissTargetPrediction web server. All the studied compounds (**I–VIII**) are capable of exhibiting antiviral, antitumor, and dermatological activity. These results indicate the potential of using oxidized fluorinated esters of resin acids as a platform for the creation of pharmacological substances. Using SwissTargetPrediction, it was demonstrated that the most likely target (92 %) for compound (**I**) is a cholesterol ester transporter protein. **Conclusion.** Based on the results of a predictive assessment of the spectrum of biological activity using the PASS-online and SWISS-ADME programs, the possibility of using oxidation products of fluorinated esters of resin acids as pharmaceutical substances was revealed.

Key words: biological activity, fluorinated esters of resin acids, oxidation products, PASS-online, SWISS-ADME.

For citation: Popova LM, Bazarnova YuG, Pochkaeva EI. Prediction of the spectrum of biological activity of oxidation products of fluorinated esters of resin acids. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2023;10(5):377-388. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2023-10-5-377-388. EDN: FFGTZI

Список сокращений: АК — абиетиновая кислота, БАВ — биологически активные вещества, ГЭБ — гематоэнцефалический барьер, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ПАВ — поверхностно-активные вещества, PASS-online — предсказание спектров активности веществ,

SWISS-ADME — абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция.

Введение

Компонентам живицы хвойных, известным под названием терпеноиды, свойственен широкий

спектр биологической активности: фунгицидная, противовоспалительная, спазмолитическая, мочегонная, сердечно-сосудистая, седативная, бактерицидная, противоопухолевая, иммуномодулирующая, адаптогенная и др. [1]. Еще в 1941 году разработан способ превращения АК (абиетиновой кислоты) в 8-аза-ретен, получивший применение в синтезах 8-аза-стероидов — нового класса биологически активных веществ, представляющих большой интерес для создания синтетических гормональных препаратов [1]. Имеются сведения, что среди производных смоляных кислот найдены соединения с эстрогенной, адренокортикоидной, андрогенной

и анаболической активностью, гиперхолестеринемические и гипотензивные средства. Так, например, соли бис-(2-хлорэтил)амин с абиетиновой, дегидроабиетиновой и 12-оксиабиетиновой кислотами показали высокую противоопухолевую активность (96–99 % торможения опухоли) на карциносаркоме Уокера, среднюю (40–60 %) на саркоме-298 и слабую (10–15 %) по отношению к саркоме-45. Чувствительность смоляных кислот к нагреванию, действию кислорода воздуха и света, минеральным кислотам связана с присутствием системы ненасыщенных связей. Кислоты ряда абиетана склонны к валентной изомерии, а также к диспропорционированию.

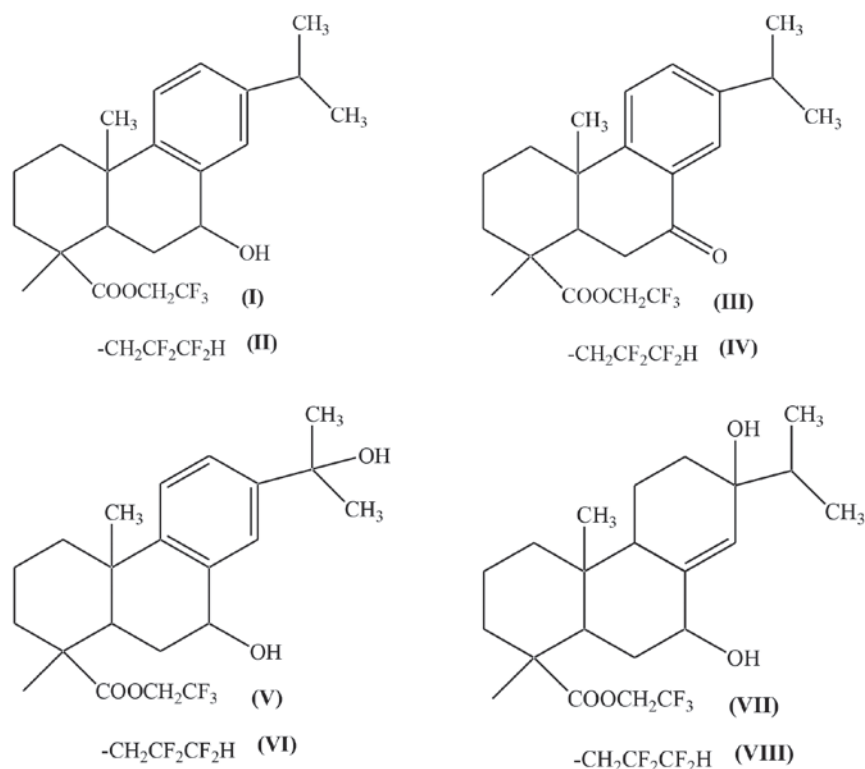


Рис. 1. Соединения: (I) 1Н,1Н-дигидротрифторэтил-7-гидроксидегидроабиетат, (II) 1Н,1Н,3Н-тригидрокситетрафторпропил-7-гидроксидегидроабиетат, (III) 1Н, 1Н-дигидротрифторэтил-7-карбонилдегидроабиетат, (IV) 1Н,1Н,3Н-тригидротетрафторпропил-7-карбонилдегидроабиетат, (V) 1Н, 1Н-дигидротрифторэтил-7,15-дигидроксидегидроабиетат, (VI) 1Н,1Н,3Н-тригидротетрафторпропил-7,15-дигидроксидегидроабиетат, (VII) 1Н, 1Н-дигидротрифторэтил-7,13-дигидрокси-абиет-8(14)-еноат, (VIII) 1Н,1Н,3Н-тригидротетрафторпропил-7,13-дигидроксиабиет-8(14)-еноат

Figure 1. Compounds: (I) 1H,1H-dihydrotrifluoroethyl-7-hydroxydehydroabietate, (II) 1H,1H,3H-trihydroxytetrafluoropropyl-7-hydroxydehydroabietate, (III) 1H,1H-dihydrotrifluoroethyl-7-carbonyldehydroabietate, (IV) 1H,1H,3H-trihydrotetrafluoropropyl-7-carbonyl dehydroabietate, (V) 1H,1H-dihydrotrifluoroethyl-7,15-dihydroxydehydroabietate, (VI) 1H,1H,3H-trihydrotetrafluoropropyl-7,15-dihydroxydehydroabietate, (VII) 1H,1H-dihydrotrifluoroethyl-7,13-dihydroxy-abiet-8(14)-enoate, (VIII) 1H,1H,3H-trihydrotetrafluoropropyl-7,13-dihydroxyabieth-8(14)-enoate

рованию (межмолекулярному перемещению атомов водорода). Так, абиетиновая кислота изомеризуется в дегидроабиетиновую и дигидроабиетиновую кислоты под действием катализаторов и при нагревании; при окислении смоляных кислот образуются разнообразные продукты, в частности, эндо- и гидропероксиды, эпоксиды, гидрокси- и кетопроизводные [2]. Разнообразные превращения трициклических дитерпеновых кислот широко исследовались на протяжении последних 50–60 лет [1, 3, 4]. Антибактериальное действие смоляных кислот связано с присутствием в молекулах функциональных групп, таких как гидроксильные или карбонильные, а также их цис-/транс-конфигураций. Смоляные кислоты оказывают влияние на широкий спектр бактерий и грибов, которое было изучено методом электронной микроскопии [5].

Продукты окисления смоляных кислот, например 7-гидроксидегидроабиетиновая кислота, проявляют фунгистатическую активность и ингибируют мицелиальный рост *Dothistroma pini*, болезнетворный микроорганизм листа молодого *Pinus radiata*. Окисленная дегидроабиетиновая кислота проявляет более выраженную фунгицидную активность относительно абиетиновой, левопимаровой, палюстровой и дегидроабиетиновой кислот [5]. В 50-х годах прошлого столетия авторы [6, 7] обнаружили усиление биологической активности гидрокортикостерона при введении в его молекулу галогенов. Чрезвычайно высокая физиологическая активность 9 α -фторкортизола дала толчок к развитию методов синтеза, изучению свойств и применению фторсодержащих лекарственных препаратов и пестицидов. Оказалось, что замена углеводородных фрагментов в молекулах ПАВ (поверхностно-активных веществ) на фторуглеродные придает этому классу соединений ряд специфических свойств [8, 9], а именно: высокую поверхностную активность, устойчивость в агрессивных средах, значительную пенообразующую и эмульгирующую способность, а в отдельных случаях — липофильность. Ранее авторами [10–12] был синтезирован ряд полифторалкиловых эфиров абиетиновой и дегидроабиетиновой кислот, которые прошли тест-исследования на биоцидную активность по отношению к *Bacillus mucilaginosus* и *Bacillus coagulans* и фунгицидную активность в отношении *Aspergillus niger*, *Aspergillus terreus*, *Alternaria alternata*, *Trichoderma viride*, *Rhizopus oryzae*, *Rhizopus nigricans*, *Mucor mucedo*, *Penicillium funiculosum*, *Penicillium ochrochloron* и *Botrytis cinerea* [11]. Было выявлено, что сложные эфиры смоляных кислот и фторсодержащих спиртов являются достаточно ценными продуктами, в частности, в качестве биоцидов

для защиты материалов и сооружений от бактерий и грибов-деструкторов. Однако при хранении и в процессе эксплуатации препаратов на основе производных канифоли происходит окисление последних под действием кислорода воздуха, что приводит к усложнению их состава, появлению производных смоляных кислот с гидрокси- и кетогруппами в фенантреновом скелете. Полученные соединения представляют собой продукты окисления в мягких условиях без деструкции фенантренового фрагмента, методики процесса окисления и доказательство полученных структур приведены в работе [13].

Цель исследования: изучить потенциальную биологическую активность продуктов окисления фторсодержащих эфиров смоляных кислот (I–VIII, рис. 1) [14, 15].

Материалы и методы

Объекты исследования

Объектами исследования являлись продукты окисления фторсодержащих эфиров смоляных кислот (I–VIII, рис. 1), синтезированные согласно методике [13].

Прогнозирование биологической активности

Прогнозирование спектра биологической активности соединений (I–VIII, рис. 1) проводили с помощью PASS-online моделирования [14]. Физико-химические и фармакологические свойства соединений (I–VIII) определяли с помощью веб-сервера SWISS-ADME и SwissTargetPrediction [15].

Результаты

Расчет биологической активности с помощью PASS-онлайн

Результаты для предполагаемых структур (I–VIII) и абиетиновой кислоты (АК) в качестве эталона представлены в таблицах 1–4.

Расчет физико-химических и фармакокинетических параметров с помощью веб-сервера SWISS-ADME

Расчеты физико-химических свойств и липофильности соединений (I–VIII) представлены в таблице 5 и таблице 6.

В таблице 7 приведены расчеты по параметрам растворимости соединений (I–VIII).

В результате расчет липофильности ($\text{Log } P_{\text{o/w}}$) и растворимости в воде показывает, что соединения (II и IV) более липофильны и менее растворимы, чем соединение (VII), и с увеличением длины полифторалкильной цепи липофильность соединений возрастает, однако введение кислорода в структуру приводит к уменьшению липофильности.

Таблица 1. Результаты расчета биологической активности продуктов окисления (I, II) и АК

Table 1. Results of calculation of the biological activity of oxidation products (I, II) and AA

N п/п	Вид биологической активности	Шифр соединения		
		I	II	Эталон АК
1	Противовирусная	0,63	0,43	0,72
2	Противоопухолевая	0,65	0,53	0,63
3	Противогрибковая	0,35	0,52	0,53
4	Репродуктивная дисфункция	0,64	0,37	0,54
5	Дерматологическая	0,58	0,52	0,68
6	Противозудная	0,61	0,35	0,67
7	Ингибитор проницаемости мембраны	0,73	0,37	0,60
8	Антибактериальная	-	0,53	-

Таблица 2. Результаты расчета биологической активности продуктов окисления (III, IV) и АК

Table 2. Results of calculation of the biological activity of oxidation products (III, IV) and AA

N п/п	Вид биологической активности	Шифр соединения		
		III	IV	Эталон АК
1	Противовирусная	0,65	0,41	0,72
2	Противоопухолевая	0,66	0,54	0,63
3	Дерматологическая	0,61	0,56	0,68
4	Противозудная	0,63	0,38	0,67
5	Антипсориазная	0,50	0,39	0,63
6	Ингибитор проницаемости мембраны	0,80	0,40	0,60
7	Оптические невриты	0,68	0,41	0,65
8	Против экземы	0,67	0,42	0,81

В таблице 8 приведены расчеты фармакокинетических параметров соединений (I–VIII) с помощью SWISS-ADME.

По результатам прогноза различных фармакокинетических параметров было показано, что соединения (II и IV) будут иметь более низкую абсорбцию в желудочно-кишечном тракте, однако более высокую проницаемость через кожу (так как имеют более высокие значения Log K_p). Все соединения не обладают потенциалом проникновения через гематоэнцефалический барьер, а соединение (V) может экскретироваться из клеток

посредством взаимодействия с Р-гликопротеином. Предсказано ингибирующее действие (III и IV) на цитохром CYP2C9, ингибирующее действие (I–V) на цитохром CYP2D6 и соединений (III, VII–VIII) — на цитохром CYP3A4.

Радары биодоступности для соединений (I–VIII) представлены на рисунке 2.

Анализ рисунка 2 позволяет судить о том, что все соединения (I–VIII) могут считаться потенциально доступными для системного введения (все параметры находятся внутри закрашенной зоны).

Таблица 3. Результаты расчета биологической активности продуктов окисления (V, VI) и АК

Table 3. Results of calculation of the biological activity of oxidation products (V, VI) and AA

N п/п	Вид биологической активности	Шифр соединения		
		V	VI	Эталон АК
1	Противовирусная	0,44	0,41	0,72
2	Противоопухолевая	0,65	0,52	0,63
3	Противогрибковая	0,35	0,51	0,53
4	Дерматологическая	0,58	0,53	0,68
5	Антипсориазная	0,48	0,47	0,63
6	Оптические невриты	0,68	0,41	0,65
7	Против экземы	0,47	0,38	0,81
8	Контрацептив	0,44	0,41	0,37

Таблица 4. Результаты расчета биологической активности продуктов окисления (VII, VIII) и АК

Table 4. Results of calculation of the biological activity of oxidation products (VII, VIII) and AA

N п/п	Вид биологической активности	Шифр соединения		
		VII	VIII	Эталон АК
1	Противовирусная	0,50	0,32	0,72
2	Противоопухолевая	0,62	0,50	0,63
3	Противогрибковая	0,39	0,55	0,53
4	Катаральная	0,66	0,37	0,55
5	Дерматологическая	0,56	0,50	0,68
6	Противозудная	0,66	0,42	0,67
7	Антипсориазная	0,47	0,48	0,63
8	Оптические невриты	0,71	0,4 6	0,65
9	Против экземы	0,58	0,50	0,81
10	Антибактериальная	0,39	-	-

Прогноз наиболее вероятных мишеней для соединений представлен в таблице 9.

Из таблицы 9 следует, что наиболее вероятной (92 %) мишенью для соединения (I) является белок-переносчик эфира холестерина, для соединения (III) — белок натриевых каналов типа IX альфа-субъединица (80 %), для соединения (V) — пуринорецептор P2X 7 (46 %), для соединения (VI) — бета-секретаза 1 (64 %), для соединений

(VII и VIII), соответственно, митоген-активируемая протеинкиназа киназа киназа 12 (63 %) и цитохром P450 19A1 (63 %).

Обсуждение

В литературе представлено большое количество данных по окислению производных канифоли без нарушения фенантренового скелета [1]. В частности, имеются работы [2], посвященные

Таблица 5. Расчет физико-химических свойств соединений с помощью SWISS-ADME

Table 5. Calculation of the physicochemical characteristics of compounds using the SWISS-ADME

Физико-химическая характеристика	Шифр соединений							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Брутто формула	$C_{21}H_{27}F_3O_3$	$C_{22}H_{28}F_4O_3$	$C_{21}H_{25}F_3O_3$	$C_{22}H_{26}F_4O_3$	$C_{21}H_{27}F_3O_4$	$C_{22}H_{28}F_4O_4$	$C_{21}H_{31}F_3O_4$	$C_{22}H_{32}F_4O_4$
Молекулярная масса	384,43	416,45	382,42	414,43	400,43	432,45	404,46	436,48
Кол-во «тяжелых атомов»	27	29	27	29	28	30	28	30
Кол-во ароматических «тяжелых атомов»	6	6	6	6	6	6	0	0
«Фракция C_{sp^3} »	0,67	0,68	0,62	0,64	0,67	0,68	0,86	0,86
Кол-во одинарных (вращательных) связей	5	6	5	6	5	6	5	6
Кол-во акцепторов водорода	6	7	6	7	7	8	7	8
Кол-во доноров водорода	1	1	0	0	2	2	2	2
Молекулярная рефракция	97,17	102,03	96,43	101,29	98,22	103,08	99,82	104,68
Площадь топологической полярной поверхности	46,53	46,53	46,37	43,37	66,76	66,76	66,76	66,76

Таблица 6. Расчет липофильности соединений с помощью SWISS-ADME

Table 6. Calculation of the lipophilicity of compounds using the SWISS-ADME

$\text{Log } P_{o/w}$	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
$\text{Log } P_{o/w}$ (iLOGP)	3,66	3,76	3,47	3,93	3,44	3,53	3,45	3,46
$\text{Log } P_{o/w}$ (XLOGP3)	5,18	5,59	5,39	5,80	3,76	4,17	3,82	4,23
$\text{Log } P_{o/w}$ (WLOGP)	6,18	6,94	6,65	7,41	5,17	5,93	5,26	6,02
$\text{Log } P_{o/w}$ (MLOGP)	4,12	4,44	4,03	4,35	3,27	3,58	3,45	3,77
$\text{Log } P_{o/w}$ (Silicos-IT)	5,01	5,55	5,60	6,14	4,26	4,80	3,78	4,32
Среднее значение $\text{Log } P_{o/w}$	4,83	5,25	5,03	5,53	3,98	4,40	3,95	4,36

окислению абиетиновой кислоты пероксидом водорода в присутствии каталитического комплекса: $[\pi-C_5H_5N(CH_2)_{15}CH_3]PW_{12}O_{40}$ (30%-ный H_2O_2 , 30 °C, 5 ч). В результате авторами были выделены как основные продукты дегидроабиетиновая, 7-гидрокси-дегидроабиетиновая и 7-дикарбонилдегидроабиетиновая кислоты.

Объектами изучения в настоящем исследовании явились продукты окисления фторсодержащих эфиров абиетиновой кислоты (30%-ный H_2O_2 , $FeSO_4$, 30 °C), содержащие гидрокси- и кетогруппы в различных положениях фенантренового фрагмента (I–VIII) [13] (см. рис. 1).

Как известно, PASS-online не предсказывает биологической активности соединения *in situ*,

а лишь указывает на *вероятность* (P_a) наличия у соединения определенной биологической активности. При этом считается, что до $P_a > 0,5$ вероятность экспериментального подтверждения предсказанной биологической активности высокая. Чем больше для конкретной активности величина P_a и чем меньше величина P_i , тем больше шанс обнаружить данную активность в эксперименте, и PASS-online обеспечивает получение устойчивых в статистическом смысле зависимостей «структура-активность» и, соответственно, результатов прогноза [16, 17].

Программное обеспечение PASS-online для прогнозирования вероятного спектра биологической активности продуктов окисления фтор-

Таблица 7. Расчет параметров растворимости соединений с помощью SWISS-ADME

Table 7. Calculation of solubility parameters of compounds using SWISS-ADME

Параметр растворимости	Шифр соединения							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Log S по методу ESOL	-5,32	-5,70	-5,44	-5,82	-4,52	-4,90	-4,42	-4,82
Растворимость по методу ESOL (мг/мл)	1,83e ⁻⁰³	8,29e ⁻⁰⁴	1,38e ⁻⁰³	6,26e ⁻⁰⁴	1,21e ⁻⁰²	5,44e ⁻⁰³	1,52e ⁻⁰²	6,68e ⁻⁰³
Растворимость по методу ESOL (моль/л)	4,77e ⁻⁰⁶	1,99e ⁻⁰⁶	3,62e ⁻⁰⁶	1,51e ⁻⁰⁶	3,02e ⁻⁰⁵	1,26e ⁻⁰⁵	3,76e ⁻⁰⁵	1,53e ⁻⁰⁵
Класс по методу ESOL	Умеренная растворимость	Умеренная растворимость	Умеренная растворимость	Умеренная растворимость	Умеренная растворимость	Умеренная растворимость	Умеренная растворимость	Умеренная растворимость
Log S по методу Али (Ali)	-5,90	-6,33	-6,06	-6,48	-4,85	-5,28	-4,92	-5,34
Растворимость по методу Али (Ali) (мг/мл)	4,80e ⁻⁰⁴	1,95e ⁻⁰⁴	3,37e ⁻⁰⁴	1,37e ⁻⁰⁴	5,59e ⁻⁰³	2,27e ⁻⁰³	4,89e ⁻⁰³	1,98e ⁻⁰³
Растворимость по методу Али (Ali) (моль/л)	1,25e ⁻⁰⁶	4,69e ⁻⁰⁷	8,81e ⁻⁰⁷	3,31e ⁻⁰⁷	1,40e ⁻⁰⁵	5,24e ⁻⁰⁶	1,21e ⁻⁰⁵	4,54e ⁻⁰⁶
Класс по методу Али (Ali)	Умеренная растворимость	Плохая растворимость	Плохая растворимость	Плохая растворимость	Умеренная растворимость	Умеренная растворимость	Умеренная растворимость	Умеренная растворимость
Log S по методу Silicos-IT	-5,46	-5,76	-6,16	-6,46	-4,88	-5,17	-3,53	-3,83
Растворимость по методу Silicos-IT (мг/мл)	1,32 e ⁻⁰³	7,19 e ⁻⁰⁴	2,65 e ⁻⁰⁴	1,44 e ⁻⁰⁴	5,34 e ⁻⁰³	2,90e ⁻⁰³	1,19e ⁻⁰¹	6,49e ⁻⁰²
Растворимость по методу Silicos-IT (моль/л)	3,44e ⁻⁰⁶	1,73e ⁻⁰⁶	6,93e ⁻⁰⁷	3,48e ⁻⁰⁷	1,33e ⁻⁰⁵	6,71e ⁻⁰⁶	2,95e ⁻⁰⁴	1,49e ⁻⁰⁴
Класс по методу Silicos-IT	Умеренная растворимость	Умеренная растворимость	Плохая растворимость	Плохая растворимость	Умеренная растворимость	Умеренная растворимость	Растворимый	Растворимый

Таблица 8. Расчет фармакокинетических параметров соединений с помощью SWISS-ADME

Table 8. Calculation of pharmacokinetic parameters of compounds using SWISS-ADME

Фармакокинетический параметр	Шифр соединения							
	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII
Абсорбция в ЖКТ	Высокая	Низкая	Высокая	Низкая	Высокая	Высокая	Высокая	Высокая
Проницаемость через ГЭБ	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Субстрат для Р-гликопротеина	Нет	Нет	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет
Ингибитор CYP1A2	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Ингибитор CYP2C19	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Ингибитор CYP2C9	Нет	Нет	Да	Да	Нет	Нет	Нет	Нет
Ингибитор CYP2D6	Да	Да	Да	Да	Да	Да	Нет	Нет
Ингибитор CYP3A4	Нет	Нет	Да	Нет	Нет	Нет	Да	Да
Log Kp (см/с)	-4,97	-4,87	-4,81	-4,71	-6,07	-5,98	-6,06	-5,96

Таблица 9. Прогноз наиболее вероятных мишеней для исследуемых соединений, полученный с помощью SwissTargetPrediction

Table 9. Prediction of the most likely targets for the studied compounds obtained using SwissTargetPrediction

Мишень	Вероятность, %
I	
Гамма-секретаза	26
Фосфодиэстераза 10A (по гомологии)	23
LXR-альфа	37
LXR-бета	67
Белок-переносчик эфира холестерина	92
Гормоночувствительная липаза	21
Рецептор рилизинг-фактора кортикотропина 1	56
Рецептор меланин-концентрирующего гормона 1	35
Ванилоидный рецептор	62
III	
СС хемокиновый рецептор типа 1	45
Удлинение белка жирных кислот с очень длинной цепью 6	29
Белок натриевых каналов типа IX альфа-субъединица	80
Член 8 подсемейства катионных каналов переходного рецепторного потенциала	39
Транспортер глицина 1	64
Дипептидилпептидаза IV	68
V	
Пуринорецептор P2X 7	46
Митоген-активируемая протеинкиназа киназа киназа 12	74
Гормоночувствительная липаза	28
Фосфодиэстераза 10A (по гомологии)	24
VI	
Бета-секретаза 1	64
VII	
МАР-киназа p38 альфа	17
Фосфодиэстераза 10A (по гомологии)	28
Митоген-активируемая протеинкиназа киназа киназа 12	63
VIII	
Цитохром P450 19A1	63

алкиловых эфиров смоляных кислот позволяет не только подтвердить уже известные виды биологической активности (например, противоопухолевую, противогрибковую) [18], но и уточнить и расширить представления о потенциале исследованных соединений в качестве фармакологических субстанций природного происхождения (например, противоопухолевая активность, катаральная активность, ингибирование проницаемости клеточных мембран) (табл. 1–4).

Из данных, представленных в таблицах 1–4, следует, что появление в молекулах фторалкиловых эфиров смоляных кислот гидрокси- и кетогрупп в различных положениях фенантренового цикла в результате окисления пероксидом водорода в присутствии FeSO_4 приводит к расширению спектра биологической активности по сравнению с эталоном — абиетиновой кислотой: противоопухолевой — эталон (0,63); для соединения **I** (0,65); катаральной — эталон

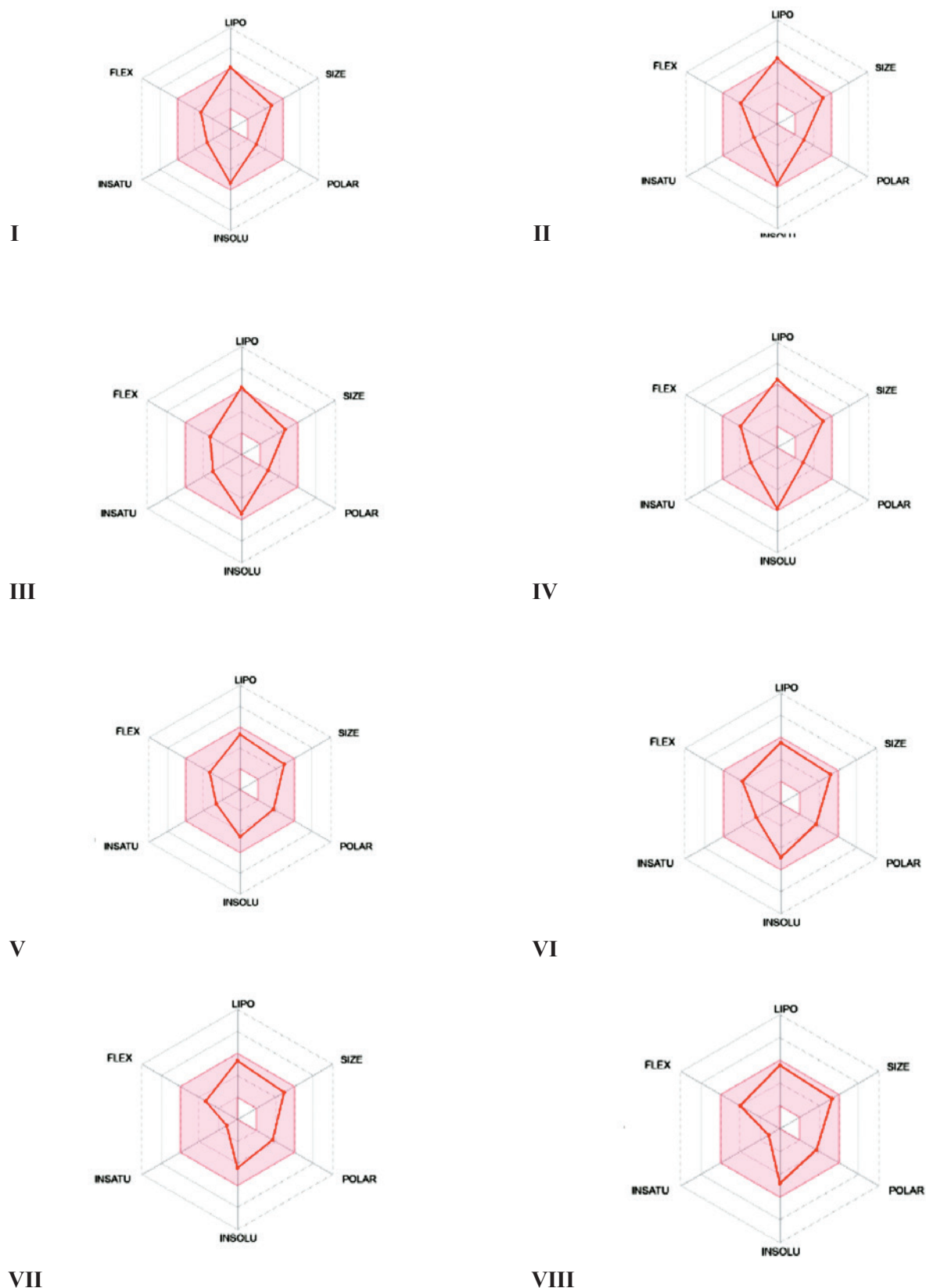


Рис. 2. Радары биодоступности соединений (I–VIII):
 LIPO — липофильность, POLAR — полярность, INSOLU — растворимость,
 INSATU — насыщенность, FLEX — гибкость, SIZE — размер

Figure 2. Radar bioavailability of compounds (I–VIII): LIPO — lipophilicity, POLAR — polarity,
 INSOLU — insolubility, INSATU — insaturation, FLEX — flexibility, SIZE — size

(0,55): для соединения VII (0,66); репродуктивная дисфункция — эталон (0,54): для соединения I (0,64); ингибитор проницаемости мембраны — эталон (60%): для соединения I (0,73) и для соединения III (0,80); оптические невриты — эталон (0,65): для соединения III (0,68); для соединения VII (0,71).

По сравнению с эталоном (абиетиновой кислотой), для которого не прогнозируются некоторые виды активности, вероятно появление невысокой антибактериальной активности у соединения II (0,53) и соединения VII (0,39).

Не менее важен доступ лекарственного препарата к терапевтической мишени в организме и его концентрация. Известный способ исследования фармакокинетики состоит в разделении различных эффектов, влияющих на доступ к мишени, на отдельные параметры. В свою очередь, эти параметры ADME (абсорбция, распределение, метаболизм и экскреция) могут быть оценены отдельно с помощью специальных методов. Было продемонстрировано, что ранняя оценка параметров ADME резко снижает долю неудач, связанных с фармакокинетикой, на клинических этапах тестирования биологического действия лекарственного препарата [19].

Компьютерное моделирование является действенным способом снижения трудозатрат при экспериментальных условиях для прогнозирования параметров ADME, особенно на начальных этапах, когда химических структур много, а лекарственных препаратов мало, поэтому веб-сервер SWISS-ADME является быстрым и надежным методом для получения данных о физико-химических свойствах, фармакокинетике, биологической активности соединений [20].

В то время как физико-химические параметры дают общее описание структуры, молекулы могут быть непосредственно описаны с помощью поиска субструктур, то есть поисковая программа ищет структуры, в остовах которых есть участок, целиком совпадающий с остовым запросом. Этот метод лежит в основе фильтров Structural Alert5, PAINS6 или Lilly MedChem7, применяемых для очистки комбинаторных библиотек от соединений, наиболее вероятно нестабильных, реактивных и обладающих токсичностью [21].

К сильным сторонам веб-сервера SWISS-ADME можно отнести: различные методы ввода, вычисления для нескольких молекул, а также возможность отображать, сохранять и делиться результатами для каждой отдельной молекулы с помощью понятных и интерактивных графиков [22].

Заключение

Проведена прогнозная оценка спектра биологической активности, физико-химических и фармакологических свойств продуктов окисления фторсодержащих эфиров смоляных кислот с помощью PASS-online моделирования и веб-сервера SWISS-ADME и SwissTargetPrediction. Установлено, что все соединения (I–VIII) способны к проявлению противовирусной, противоопухолевой, дерматологической активности. Эти результаты указывают на потенциал использования окисленных фторсодержащих эфиров смоляных кислот в качестве платформы для создания лекарственных препаратов. Следует учитывать, что результаты прогнозной оценки биологической активности, полученные расчетным путем, являются достаточно приближенными, однако массив собранных нами данных может быть основой для проведения последующих биомедицинских исследований.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Настоящее исследование проводилось при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках реализации программы Научного центра мирового уровня по направлению «Передовые цифровые технологии» СПбПУ (соглашение от 20.04.2022 № 075-15-2022-311). / The research was partially funded by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation as part of the World-class Research Center program: Advanced Digital Technologies (contract No. 075-15-2022-311 dated 20.04.2022).

Список литературы / References

1. Tolstikov GA, Tolstikova TG, Shults EE, et al. Resin acids of coniferous Russia. Novosibirsk: Academ. Publishing house "Geo", 2011. P. 396. In Russian [Толстиков Г.А., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э. и др. Смоляные кислоты хвойных России. Химия, фармакология. Новосибирск: Издательство «Гео», 2011. С. 396].
2. Tao Z. Study on Oxidation Reaction of Abietic Acid with H₂O₂ Catalyzed by Quaternary Ammonium Phosphotungstate. Journal of Fujian Forestry Science and Technology. 2009.
3. The Terpenes: The Sesquiterpenes, Diterpenes and their Derivatives, Vol. III. 2nd ed. Simonsen J and Barton DHR. New York: Cambridge Univ. Press, 1952. P. 579. DOI: 10.1126/SCIENCE.116.3016.434.

4. Zandermann V. Natural resins, turpentine, tall oil (chemistry and technology) Moscow: Lesnaya promyshlennost', 1964. P. 576. In Russian [Зандерман В Природные смолы, скипидары, талловое масло (химия и технология). М.: Лесная промышленность. 1964. С. 576].
5. Savluchinske-Feio S, Curto MJ, Gigante B, et al. Antimicrobial activity of resin acid derivatives. Appl Microbiol Biotechnol. 2006; 72(3):430–436. DOI: 10.1007/s00253-006-0517-0.
6. Fried E, Sabo EF. Synthesis of 17- α -Hydroxycorticosterone and its 9 α -Haloderivatives from 11-epi-17 α -Hydroxycorticosterone. J. Am. Chem. Soc. 1953; 75(9):2273–2274. DOI: 10.1021/ja01105a527.
7. Fried E, Sabo EF. 9 α -Fluoroderivatives of cortisone and Hydrocortisone. J. Am. Chem. Soc. 1954; 76(5):1455–1456. DOI: 10.1021/ja01634a101.
8. Ishikawa N, Kobayashi Y. Fluorine. Chemistry and application. M.: Mir, 1982. P. 280. In Russian [Исикава Н., Кобаяси Ё. Фтор. Химия и применение. М.: Мир, 1982. С. 276].
9. Kissa E. Fluorinated surfactants and repellents. 2nd ed. NY: Marcel Dekker, 2001:615. DOI:10.1177/004051750107100823.
10. Popova LM, Gaidukov IN. Preparation of fluoro-containing esters of abietic acid. Russian Journal of Applied Chemistry. 2008; 81(12):2065–2067. DOI: 10.1134/S1070427208120276.
11. Popova LM, Dmitrieva YuA, Vershilov SV. Esterification of polyfluoroalkyl alcohols with tall oil rosin. Brief Communications. 2011; 84(2):325–328. DOI: 10.1134/S1070427211020273.
12. Nyanikova GG, Shabrina OP, Popova LM, et al. Biocidal activity of the esterification products of polyfluoroalkyl alcohols and pentafluorophenol with resin acids. Russian Journal of General Chemistry. 2013; 83(13):2738–2744. DOI: 10.1134/S1070363213130203.
13. Popova LM, Matveenko JL, Vershilov SV. Oxidation of derivatives of polyfluoroalkyl esters of resin acids. Fluorine Notes. 2017; 3(112):3–4. DOI: 10.17677/fn20714807.2017.03.02.
14. Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS-online). <http://www.way2drug.com/PASSonline/> (10 November 2022).
15. Prediction of Activity Spectra for Substances (SWISS-ADME) http://www.swisstargetprediction.ch/error_page.php?error=1 (12 November 2022).
16. Poroikov V, Filimonov D. Computer-aided prediction of biological activity spectra. Application for finding and optimization of new leads. Rational Approaches to Drug Design. 2001: 403–407.
17. Filimonov D, Druzhilovskiy D, Lagunin A, et al. Computer-aided Prediction of Biological Activity Spectra for Chemical Compounds: Opportunities and Limitations. Biomedical Chemistry: Research and Methods. 2018; 1(1): e00004. DOI: 10.18097/BMCRM00004.
18. Nyanikova GG, Popova LM, Gaidukov IN, et al. Biocidal activity of the esterification products of polyfluoroalkyl alcohols and pentafluorophenol with resin acids. Russian Journal of General Chemistry. 2013; 83(13):2738–2744. DOI: 10.1134/S1070363213130203.
19. Hay M, Thomas DW, Craighead JL, et al. Clinical development success rates for investigational drugs. Nat Biotechnol. 2014; 32(1):40–51. DOI: 10.1038/nbt.2786.
20. Dahlin JL, Inglese J, Walters MA. Mitigating risk in academic preclinical drug discovery. Nat Rev Drug Discov. 2015; 14(4):279–294. DOI: 10.1038/nrd4578.
21. Peng G, Roberts JC. Solubility and toxicity of resin acids Water Research. 2000; 34(10): 2779–2785.
22. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. Sci Rep. 2017; 7:42717. DOI: 10.1038/srep42717.

Информация об авторах:

Попова Лариса Михайловна, д.х.н., профессор Высшей школы биотехнологий и пищевых производств, ФГАОУ ВО «СПбПУ»;

Базарнова Юлия Генриховна, д.т.н., профессор, директор Высшей школы биотехнологий и пищевых производств, ФГАОУ ВО «СПбПУ»;

Почкаева Евгения Игоревна, старший преподаватель Высшей школы биотехнологий и пищевых производств, ФГАОУ ВО «СПбПУ».

Author information:

Larisa M. Popova, Dr. Sci. Chem., PhD, prof., prof., Graduate School of Biotechnology and Food Sciences, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University;

Yulia G. Bazarnova, Dr. Sci. Eng., PhD, prof., director, Graduate School of Biotechnology and Food Sciences, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University;

Evgeniia I. Pochkaeva, Senior Lecturer, Graduate School of Biotechnology and Food Sciences, Peter the Great Saint Petersburg Polytechnic University.