

На правах рукописи



Мартынова Юлия Зайнитдиновна

**СВЯЗЬ «СТРУКТУРА-СВОЙСТВО» В РЯДУ НЕКОТОРЫХ АЗОТ-,
КИСЛОРОД- И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ИНГИБИТОРОВ
ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ**

1.4.4. Физическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2023

Работа выполнена на кафедре физической химии и химической экологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий»

Научный руководитель: доктор химических наук, доцент,
Хайруллина Вероника Радиевна

Официальные оппоненты: **Терещенко Константин Алексеевич**, доктор химических наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский национальный исследовательский технологический университет», профессор кафедры общей химической технологии

Хамитов Эдуард Маратович, кандидат химических наук, Уфимский институт химии – обособленное структурное подразделение Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, старший научный сотрудник лаборатории физико-химических методов анализа


Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет», г. Уфа

Защита состоится «15» февраля 2024 г. в 16.00 на заседании диссертационного совета 24.2.479.04 на базе Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» по адресу: 450008, г. Уфа, ул. К. Маркса, 12, e-mail: ismagilovaas@yandex.ru.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» и на сайте <https://uust.ru/>.

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
д.ф.-м.н., доцент



А.С. Исмагилова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Изучение количественной взаимосвязи между структурой органического соединения и его физико-химическими свойствами является важным разделом в современной физической химии. Создание и разработка новых подходов для моделирования связи «структура-свойство» позволяет раскрыть взаимодействия микро- и макрообъектов термодинамических систем в процессе жизнедеятельности. Физико-химические свойства исследуемых веществ часто изменяются под воздействием внешних факторов, таких как солнечная радиация, температура и многие другие. Одним из важнейших процессов, приводящих к ухудшению характеристик органических соединений, является их окисление атмосферным кислородом. Этот процесс протекает по радикально-цепному механизму, в результате чего органический субстрат подвергается термоокислительной деструкции и теряет свои функциональные свойства.

Для подавления нежелательных процессов свободно-радикального окисления широко используются незначительные добавки веществ, называемых антиоксидантами (АО). Это группа разных классов органических соединений, способных вступать в химические реакции с продуктами радикального и перекисного окисления. В результате происходит замедление свободно-радикальных процессов в различных системах, способных к окислению¹. Для эффективного и направленного действия АО необходимо количественное определение их характеристик в виде констант скорости стадий механизма, ответственных за ингибирующий эффект. Механизм радикально-цепного окисления органических соединений в присутствии добавок АО очень сложен и требует значительного времени, а зачастую уникальных и дорогостоящих методов физико-химического эксперимента. В то же время, известны методы математического моделирования, использование которых позволяет получить необходимые значения количественных характеристик скорости реакции без проведения экспериментальных исследований. Одним из таких методов является моделирование QSAR/QSPR (Quantitative Structure–Activity/Property Relationship), который широко используется при разработке соединений-лидеров и потенциальных лекарственных средств на основе биологически активных соединений.

Его концепция основана на предположении, что свойства химических веществ определяются их структурой. Суть методов QSAR/QSPR заключается в описании структур моделируемых соединений с помощью правильно подобранных дескрипторов и использовании этих дескрипторов в сочетании с математическими и статистическими методами для построения ва-

¹ Nimse S.B., Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms // J. RSC Adv. – 2015. – V. 5. – P. 27986-28006.

лидных моделей QSAR/QSPR, направленных на достоверное количественное предсказание различных видов биологической активности и физико-химических свойств органических соединений, соответственно. Кроме того, изучение связи «структура-свойство» в ряду различных биологически активных соединений позволяет целенаправленно проводить их модификацию для усиления/ослабления целевого свойства.

Определяющее место среди различных стратегий выбора направлений химической модификации биологически активных веществ занимает рациональный дизайн и синтез этих соединений с использованием современных методов виртуального скрининга, включая QSAR/QSPR-моделирование, поиск фармакофоров и молекулярный докинг. Выбор одного из этих методов зависит в основном от целей исследования. Если конечной целью синтеза является получение биологически активных веществ для дальнейших исследований в условиях *in vitro* без привлечения ферментативных систем, то наиболее предпочтительным в этом случае будет выбор одного из методов 2D-QSAR.

Одной из современных программ для моделирования количественной связи «структура-свойство», которая реализует 2D-подход, является GUSAR 2019 (General Unrestricted Structure Activity Relationships). Эта программа разработана в Институте биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН и хорошо зарекомендовала себя при моделировании различных видов биологической активности и токсичности органических соединений. Отмечается, что по точности и предсказательной способности модели, построенные с использованием программы GUSAR, не уступают другим программным пакетам, включая те, которые реализуют методы 3D-QSAR (CoMFA, CoMSIA и др.). Благодаря этому данное программное обеспечение может успешно применяться для решения множества задач QSAR/QSPR.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-73-20073 «Разработка новых лекарственных средств полифункционального (противовоспалительного, противоопухолевого, противовирусного и т. д.) действия на основе производных пиримидина и других азот- и кислородсодержащих соединений», выполняемого в рамках Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными.

Цель диссертационной работы. Установление количественной связи «структура-свойство» в ряду азот-, кислород- и серосодержащих соединений в качестве перспективных биологически активных веществ, обладающих антиокислительными и противовоспалительными свойствами, с помощью метода QSAR/QSPR-моделирования и молекулярного докинга.

Для достижения поставленной цели требовалось решить следующие задачи:

1. Установление количественной взаимосвязи «структура-свойство» в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих антиоксидантов, ингибиторов 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2, а также построение QSPR/QSAR-моделей на их основе;

2. Виртуальный скрининг базы данных ChEMBL, локальных библиотек биологически активных соединений, составленных на основе анализа научной литературы с использованием моделей QSAR/QSPR, и определение среди них соединений-хитов с потенциально выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами;

3. Экспериментальное и теоретическое (с использованием метода QSPR) исследование антиокислительной активности производных хроман-6-ола;

4. Оценка термодинамических характеристик связывания лигандов, отобранных на основе QSAR/QSPR-моделей, с активными центрами 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 с использованием метода молекулярного докинга.

Научная новизна. Построены валидные статистически значимые модели QSAR/QSPR на основе структурно разнородных органических соединений, ориентированных на количественный прогноз константы скорости в виде $\lg k_7$ для антиоксидантов и параметра pIC_{50} для ингибиторов 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2. В результате структурного анализа в ряду различных классов азот-, кислород- и серосодержащих соединений, проведенного с использованием консенсус-моделей QSAR/QSPR, выявлены структурные фрагменты, позволяющие регулировать антиокислительную активность изученных соединений, а также их ингибиторную активность в отношении 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2. В результате виртуального скрининга (с использованием методологии QSAR/QSPR) предложены соединения-хиты среди различных классов органических веществ с потенциально выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Для 19 из них выраженные антиокислительные свойства и ингибиторный эффект в отношении 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 подтверждены экспериментально независимыми исследованиями, а также выполненными лично исследованиями соискателя. С помощью методов химической кинетики получены количественные характеристики антиокислительной активности в виде констант скорости $\lg k_7$ для пяти производных хроман-6-ол, которых в пределах погрешности совпадают с их предсказанными значениями по построенным в данной работе методам QSPR.

Практическая значимость. Набор моделей для количественного прогноза антиокислительной активности и эффективности ингибирующего действия азот-, кислород- и серосодержащих соединений в отношении 15-липоксиогеназы и циклооксигеназы-2 можно использовать для скрининга базы данных ChEMBL, а также других виртуальных библиотек, с целью поиска новых соединений с выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами среди структурных аналогов изученных классов соединений. Результаты структурного анализа антиоксидантов и ингибиторов 15-липоксиогеназы и циклооксигеназы-2 могут быть использованы для молекулярного дизайна активных компонентов известных противовоспалительных и противоопухолевых препаратов с целью повышения их терапевтического действия. Найденные кинетические характеристики производных хроман-6-ола могут быть использованы для поиска новых эффективных ингибиторов окисления в ряду изученного класса соединений.

Методы исследования. Моделирование различных видов биологической активности, а также виртуальный скрининг, с целью поиска соединений с выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами среди разных классов органических соединений базировался на методологии QSAR/QSPR, реализованной в программе GUSAR2019. С помощью этой программы были построены консенсус-модели QSAR/QSPR, которые могут быть успешно использованы для отбора в виртуальные базы данных новых потенциально эффективных антиоксидантов, противовоспалительных и противоопухолевых лекарственных препаратов в виртуальных базах данных, а также, для прогноза численных значений k_7 и IC_{50} для перспективных к синтезу соединений.

Основные положения, выносимые на защиту:

- комплекс моделей количественного прогноза параметра lgk_7 при моделировании антиокислительной активности;
- комплекс моделей количественного прогноза параметра pIC_{50} для ингибиторов 15-липоксиогеназы и циклооксигеназы-2 в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих соединений с выраженными противовоспалительными свойствами;
- результаты структурного анализа в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих соединений в отношении антиокислительной активности;
- экспериментальное исследование антиокислительной активности с присутствием добавок AOI – AOV, в качестве ингибиторов в реакции инициированного окисления 1,4-диоксана манометрическим методом;
- результаты молекулярного докинга соединений с шифрами AOI – AOV и ингибиторов циклооксигеназы-2 по результатам виртуального скрининга

структур-хитов в активных центрах 15-липоксигеназы и изоформ циклооксигеназ;

– соединения-хиты с выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами.

Достоверность и обоснованность результатов исследований. Достоверность полученных результатов, теоретических и экспериментальных исследований, обеспечивается корректностью используемых методов компьютерного моделирования, в соответствии с поставленными задачами. Валидность QSAR/QSPR-моделей подтверждается их умеренной прогностической способностью в отношении антиокислительной активности и ингибиторов 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 для соединений обучающих и тестовых выборок. В частности, надежность молекулярного докинга обеспечивается удовлетворительным совпадением расчетных и нативных положений тестовых лигандов. Общие выводы и конкретные результаты эквивалентны результатам, полученным другими исследователями.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы представлены на всероссийских и международных конференциях: Markovnikov Congress on Organic Chemistry (Moscow-Kazan, 2019 г.); IX Международной молодежной научно-практической конференции «Математическое моделирование процессов и систем» (Стерлитамак, 2019 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине» (Санкт-Петербург, 2020 г.); Шестой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Нижний Новгород, 2020 г.); XXIII Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2020); XXVII Симпозиум «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств» (Москва, 2021 г.); XII International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2021» (Saint Petersburg, 2021); 5-й Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2021 г.); XXVIII symposium "Bioinformatics and computeraided drug discovery" (Moscow, 2022); XI международного симпозиума «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2022 г.), I Региональная научная студенческая конференция с международным участием, посвященную 195-летию А.М. Бутлерова «Актуальные вопросы химии 21 Века» (Казань, 2023 г.) и др.

Публикации. Соискателем опубликовано 25 научных работ, из них по теме диссертационной работы опубликованы 10 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованном ВАК, 3 статьи в журналах, индекси-

руемых в Web of Science и Scopus, и 12 тезисов докладов в сборниках Всероссийских и Международных конференций.

Личный вклад автора. Автором диссертационной работы самостоятельно проведены все расчеты. Результаты экспериментов, под руководством научного руководителя были обработаны, обсуждены и оформлены в виде научных публикаций. Диссертация написана автором самостоятельно.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 146 страницах и включает 37 таблиц, 37 рисунков и 8 приложений. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части и обсуждения результатов, заключения, выводов и списка использованных источников (119 наименования).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во **введении** обоснована актуальность выбранной темы, указаны ее цель и задачи, представлены научная новизна, практическая значимость работы.

Глава 1 (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР) содержит обзор вычислительных методов, используемых в работе, сочетающих в себе как SAR-, так и традиционные 2D-QSAR-методы, и обоснование выбора конкретных подходов. Изложен анализ методик, используемых в этих подходах, а также их сравнение между собой. Обсуждены признаки биологической активности, механизмы действия антиоксидантов и ферментов исследуемых ингибиторов с выраженными антиокислительными и противовоспалительными свойствами.

Глава 2 (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ) содержит описание объектов и методов исследования, методику проведения вычислительных экспериментов. Приведено описание структур обучающих и тестовых выборок, их формирование, процедура построения моделей QSAR/QSPR и оценка их прогностических способностей.

Глава 3 (ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ) посвящена обсуждению и интерпретации теоретически полученных результатов.

В **приложении** приводятся характеристика параметров пороговых значений $\lg k_7$ и pIC_{50} в обучающих и тестовых выборках с помощью программы Xternal Validation Plus 1.2.

3.1. Критерии для оценки описательной и прогностической способности QSAR/QSPR моделей

Проведено моделирование количественной взаимосвязи «структура – свойство» в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих органических соединений, которые содержатся в обучающих выборках OB1 – OB16.

Для построения моделей QSAR/QSPR использовался консенсус-подход, реализованный в программе GUSAR2019^{2,3}. В зависимости от типа дескрипторов, на основе которых проводили расчеты, для каждой из обучающих выборок OB1 – OB16, получено по три консенсус-модели. В результате, на основе стратегии одновременного учета дескрипторов многоуровневых и количественных атомных окрестностей, построено 144 статистически значимых устойчивых консенсус-моделей QSAR/QSPR прогноза численных значений $\lg k_7$ (для AOA) и pIC_{50} (для ингибиторов 15-ЛОГ и ЦОГ-2). Критерии, на основе которых оценивали описательную и прогностическую способность моделей, представлены в таблице 1.

Таблица 1. Параметры для оценки прогностической способности моделей QSAR/QSPR M1 – M144

Качество модели	Высокая прогностическая способность	Умеренная прогностическая способность	Низкая прогностическая способность
Критерий на основе R^2	$R^2 \rightarrow R^2_0 \rightarrow 1$ $\overline{R^2_m} > 0,5$ $\Delta \overline{R^2_m} < 0,2$ CCC $\rightarrow 1$ $Q^2_{F1} \rightarrow Q^2_{F2} \rightarrow 1$	$R^2 \rightarrow R^2_0 \rightarrow 0,7$, $\overline{R^2_m} > 0,5$ $\Delta \overline{R^2_m} < 0,2$ CCC $\rightarrow 0,8$ $Q^2_{F1} \rightarrow Q^2_{F2} \rightarrow 0,8$	$R^2 \rightarrow R^2_0 \rightarrow 0,6$, $\overline{R^2_m} > 0,5$ $\Delta \overline{R^2_m} < 0,2$ CCC $\rightarrow 0,7$ $Q^2_{F1} \rightarrow Q^2_{F2} \rightarrow 0,7$
Критерий на основе MAE	$MAE \leq 0,1 \cdot \Delta \lg k_7$ (ΔpIC_{50}) $MAE + 3 \cdot SD \leq 0,2 \cdot \Delta \lg k_7$ (ΔpIC_{50})	$MAE \leq 0,15 \cdot \Delta \lg k_7$ (ΔpIC_{50}) $MAE + 3 \cdot SD \leq 0,25 \cdot \Delta \lg k_7$ (ΔpIC_{50})	$MAE > 0,15 \cdot \Delta \lg k_7$ (ΔpIC_{50}) $MAE + 3 \cdot SD > 0,25 \cdot \Delta \lg k_7$ (ΔpIC_{50})

3.2. Моделирование количественной взаимосвязи «структура – свойство» в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих соединений

Каждая из консенсус-моделей содержала в себе от 20 до 320 частных QSAR/QSPR-уравнений со статистическими параметрами $R^2 > 0,6$; $Q^2 > 0,6$. Устойчивость всех итоговых моделей M1 – M144 оценивалась на структурах обучающих выборок OB1 – OB16 при скользящем контроле с исключением двадцати 20% соединений.

Кроме того, сделана независимая проверка предсказательной способности моделей M1 – M144 путем тестирования по ней структур тестовых выборок TB1 – TB16. Статистические параметры некоторых консенсус-моделей QSAR/QSPR, а также точность предсказаний значений $\lg k_7$ и pIC_{50} ,

² Filimonov D.A., Zakharov A.V., Lagunin A.A., Poroikov V.V. QNA based “Star Track” QSAR approach // SAR QSAR Environ. J. Resolut. – 2009. – V. 20. – P. 679-709.

³ Lagunin A.A., Geronikaki A., Eleftheriou P., Pogodin P.V. Rational Use of Heterogeneous Data in Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Modeling of Cyclooxygenase/Lipoxygenase Inhibitors // J. Chem. Inf. Model. – 2019. – V. 59. – P. 713-730.

рассчитанных при сопоставлении экспериментальных и прогнозных значений параметров $\lg k_7$ и pIC_{50} представлены в таблице 2.

Таблица 2. Статистические характеристики и оценка показателей точности предсказанных значений $\lg k_7$ и pIC_{50}

OBi	Модель	N	N _{mod}	R ² _{OBi}	Q ² _{OBi}	F	SD	V
Прогноз $\lg k_7$ для AOA								
OB2	M15	111	320	0,999	0,828	8,667	0,676	28
OB3	M24	114	320	0,999	0,851	10,359	0,628	29
OB6	M51	123	320	1,000	0,764	6,690	0,559	29
OB7	M60	127	320	1,000	0,758	5,997	0,570	30
Прогноз pIC_{50} для ингибиторов 15-JIOГ								
OB10	M87	84	320	0,991	0,783	11,373	0,460	17
OB11	M96	86	320	0,991	0,779	10,749	0,466	18
Прогноз pIC_{50} для ингибиторов ЦОГ-2								
OB13	M114	244	320	0,998	0,736	10,559	0,482	45
OB15	M132	262	320	0,998	0,738	10,555	0,482	49

N – число структур в OBi; N_{mod} – число частных регрессионных моделей, входящих в консенсус-модель Mi; R²_{OBi} – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из OBi; Q²_{OBi} – коэффициент корреляции, рассчитанный на OBi при скользящем контроле с исключением по одному; F – критерий Фишера; SD – стандартное отклонение; V – число переменных в конечном регрессионном уравнении.

Кроме того, проведен анализ предсказательной способности моделей M1 – M144 в зависимости от метода отбора дескрипторов. В качестве примера представлены на рисунке 1 и 2 статистические параметры, оцененные с применением программы XternalValidationPlus 1.2, при сравнении экспериментальных и прогнозных данных $\lg k_7$ и pIC_{50} .

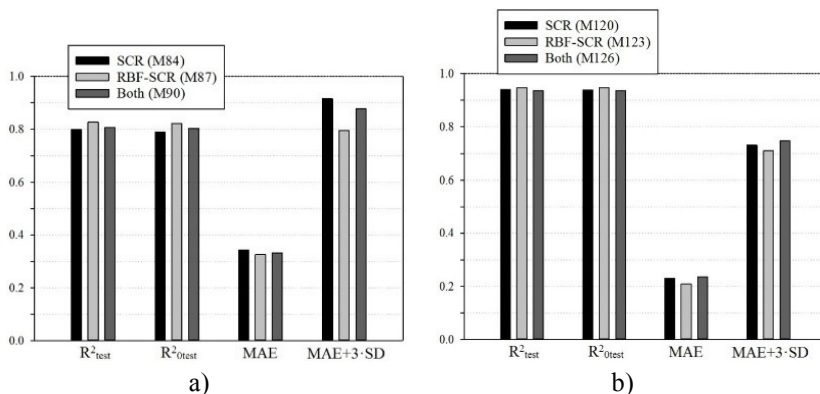


Рисунок 1. Сравнение методов отбора дескрипторов, предназначенных для построения моделей прогноза M84, M87 и M90 (а), и M120, M123 и M126 (б), на основе значений коэффициентов детерминации и величин MAE

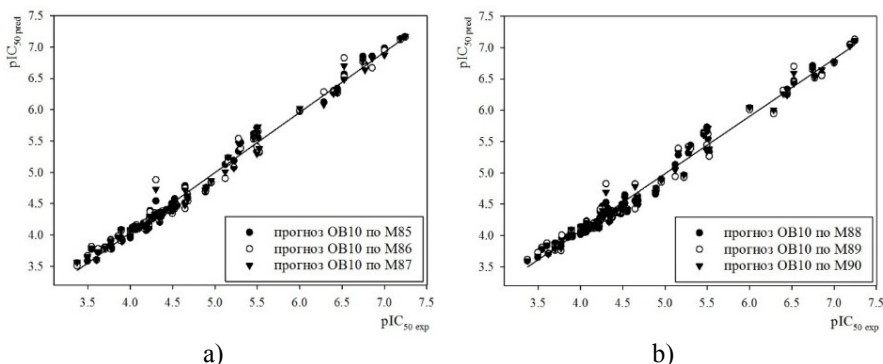


Рисунок 2. Сопоставление экспериментальных значений $pIC_{50\text{ exp}}$ с предсказанными $pIC_{50\text{ pred}}$ M85, M86 и M87 (a) и M88, M89 и M90 (b), содержащих-ся в обучающей выборке OB10

3.3. Оценки описательной и прогностической способности консенсус-моделей QSAR/QSPR

На основании сопоставительного анализа статистических характеристик и ошибок прогноза параметров lgk_7 и pIC_{50} для структур обучающих и тестовых выборок все построенные нами модели характеризуются достаточно высокой описательной и умеренной прогностической способностью (табл. 3). Для преобладающего большинства из них ошибка количественного прогноза биологической активности (pIC_{50}) и АОА свойств (lgk_7) не превышает 15% от диапазона варьирования моделируемой активности. Эти результаты находятся в хорошем соответствии с общепризнанными рекомендациями К. Роу с соавторами⁴⁻⁵, касающимися оценки прогностической способности моделей QSAR/QSPR.

Таблица 3. Численные значения параметров MAE и $MAE + 3 \cdot SD$, рассчитанные на основе сравнения экспериментальных и предсказанных значений lgk_7 и pIC_{50}

OBi	TBi	Mi	Критерий на основе MAE (95% данных)		Диапазон варьирования $0,15 \cdot \Delta lgk_7$ и $0,15 \cdot \Delta pIC_{50}$	
			MAE	$MAE + 3 \cdot SD$	MAE	$MAE + 3 \cdot SD$
OB2	TB2	M15	0,353	1,095	1,059	1,764
OB3	TB3	M24	0,436	1,780		
OB6	TB6	M51	0,286	1,196		
OB7	TB7	M60	0,190	0,681		

⁴ Roy P.P., Paul S., Mitra I., Roy K. On Two Novel Parameters for Validation of Predictive QSAR Models // *Molecules*. – 2009. – V. 14. – P. 1660–1701.

⁵ Roy K., Das R.N., Ambure P., Aher R.B. Be aware of error measures. Further studies on validation of predictive QSAR models // *J. Chemom. Intell. Lab. Syst.* – 2016. – V. 152. – P. 18–33.

OB10	TB10	M87	0,326	0,796	0,581	0,968
OB11	TB11	M96	0,262	0,930		
OB13	TB13	M114	0,315	0,996	0,597	0,995
OB15	TB15	M132	0,243	0,817		

3.4. Структурный анализ биологически активных веществ

В процессе сопоставительных исследований установлено, что результаты структурного анализа, выполненного с использованием программы GUSAR2019, на 80% согласуются с результатами биологических исследований, выполненными другими учеными.

Расхождения в прогнозных оценках влияния структурных дескрипторов в целевые свойства наблюдаются только для структур моделируемых соединений, содержащих объемные циклические фрагменты дибензосуберена, NMe-акридина, тиоксантен диоксида и некоторых их структурных аналогов. Возникшие расхождения в анализе вклада различных структурных дескрипторов в целевые свойства объясняются тем, что структурный анализ в программе GUSAR2019, базируется на 2D-подходе, и, следовательно, не позволяет учесть стерические особенности рецептора, для подавления, активности которого предназначены моделируемые соединения.

3.5. Виртуальный скрининг ингибиторов ЦОГ-2 структур хитов, полученные в результате скрининга базы данных ChEMBL

Виртуальный поиск новых потенциальных ингибиторов ЦОГ-2 проводился с использованием моделей M129, M132 и M135, в базе данных ChEMBL. В нем участвовало 218 диарилгетероциклических производных. В результате среди исследованных структур выявлено 20 соединений-хитов с высокой ингибиторной активностью в отношении ЦОГ-2. В качестве примера в таблице 4 представлены 5 соединений, протестированных по QSAR-модели M132. Дополнительно для этих соединений с использованием Web-ресурсов PASS-online и GUSAR (Acute Rat Toxicity)⁶, а также программного продукта OSIRIS Property Explorer⁷ выполнена теоретическая оценка их общего фармакологического профиля и проверка на соответствие рекомендациям правила пяти Липински (табл. 4). Оценка фармакологического профиля показала, что все эти соединения соответствуют общим рекомендациям Липински и теоретически являются умеренно и низкотоксичными соединениями. Таким образом, эти соединения на основании теоретических расчетов перспективны в качестве потенциальных противовос-

⁶PASS-online и GUSAR (Acute Rat Toxicity). URL: www.way2drug.com.

⁷OSIRIS Property Explorer, Idorsia Pharmaceuticals Ltd., Allschwil, Switzerland. URL: <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>.

палительных веществ и по совокупности характеристик, представленных в международной системе квалификации и маркировки химических веществ OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development) относятся, в основном, к IV – V классам опасности (табл. 5).

Таблица 4. Потенциальный фармакологический профиль и соответствие предсказанных ингибиторов ЦОГ-2 критериям Липинского

Шифр соединения	pIC _{50pred} (M132)	M _r ≤ 500	Донор/ Акцептор	logP ≤ 5	TPSA ≤ 140	Pa-Pi > 0,7
CHEMBL29899	7,526	428	1/10	2,24	89,60	Ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2, лечение аденоматозного полипоза, нестероидное противовоспалительное средство
CHEMBL283178	7,258	413	1/9	2,72	111,60	
CHEMBL3601277	7,490	395	1/7	2,88	86,36	Ингибитор ЦОГ-1, лечение аденоматозного полипоза
CHEMBL3601278	7,327	361	1/6	2,27	86,36	
CHEMBL29840	7,396	392	1/8	2,44	110,10	Ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2, ингибитор фталат-4,5-диоксигеназы

*Расчетные данные приведены с использованием программного продукта OSIRIS Property Explorer; M_r – Молекулярная масса; Донор/Акцептор – количество водородных связей (доноры ≤ 5 групп OH и/или NH; Акцепторы ≤ 10 атомов N и/или O); logP – липофильность; TPSA – площадь полярной поверхности молекулы; Pa-Pi – прогнозирование биологической активности, PASS-online (сайт: www.way2drug.com).

Эти факты позволяют предположить, что соединения-хиты, отобранные нами в ходе виртуального скрининга с использованием консенсус-моделей M132 и M135, могут обнаружить выраженную ингибиторную активность в отношении ЦОГ-2 и в условиях *in vivo*.

Таблица 5. Прогноз острой токсичности для потенциальных ингибиторов ЦОГ-2, отобранных с использованием моделей QSAR на сайте www.way2drug.com

Шифр соединения	Внутрибрюшинный способ введения pLD ₅₀ (ммоль/кг)/ класс опасности	Внутривенный способ введения pLD ₅₀ (ммоль/кг)/ класс опасности	Пероральный способ введения pLD ₅₀ (ммоль/кг)/ класс опасности	Подкожный способ введения pLD ₅₀ (ммоль/кг)/ класс опасности
CHEMBL29899	0,302/V	0,166/V	0,534/IV	0,274/IV
CHEMBL283178	0,384/V	0,271/–	0,794/V	0,408/V
CHEMBL3601277	0,619/–	-0,080/V	0,900/V	0,647/V
CHEMBL3601278	0,538/V	0,068/V	0,934/V	0,785/V
CHEMBL29840	0,842/–	0,219/V	0,950/V	0,544/V

3.6. Физико-химические и биологические испытания соединений-хитов

На заключительном этапе исследований мы проводили прогноз параметров $\lg k_7$ и pIC_{50} для структур соединений с шифрами AOI – AOV (рис. 3), 9-10, 28-30, 32b и 35a-d (рис. 4) (табл. 6 – 7). Эти соединения перспективны в качестве потенциальных антиоксидантов, а также противовоспалительных и противоопухолевых лекарственных средств.

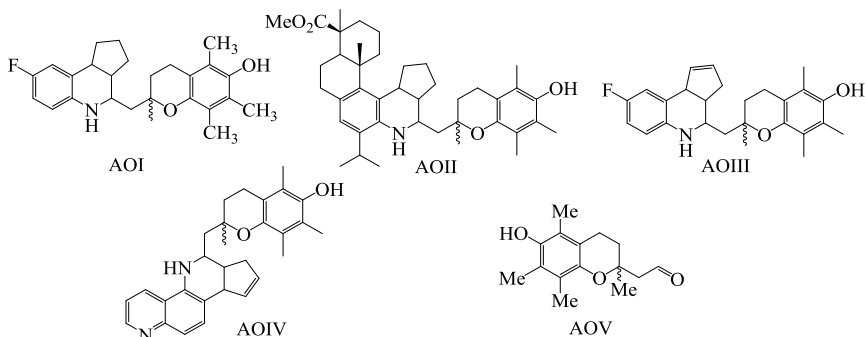


Рисунок 3. Структуры соединений с шифрами AOI – AOV

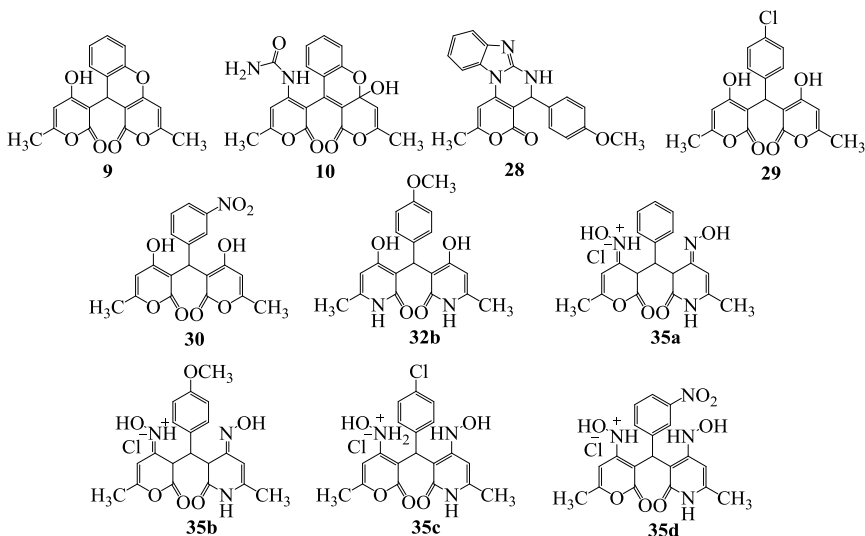


Рисунок 4. Структуры соединений 9-10, 28-30, 32b и 35a-d

Антиокислительные свойства АОИ – АОУ изучены в условиях инициированного азоизобутиронитрила (АИБН) радикально-цепного окисления 1,4-диоксана в кинетическом режиме при 348 К. В качестве примера представлены типичные кинетические кривые поглощения кислорода в присутствии добавок соединений АОИ и АОУ при разных концентрациях, приведены на рисунке 5. В отсутствие добавок кинетические кривые поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана имели линейный вид, т.е. порядок реакции по кислороду был нулевой. Следовательно, процесс окисления 1,4-диоксана протекал в кинетическом режиме. В этом случае реакции продолжения и обрыва цепей вели пероксильные радикалы, которые образовывались по реакции (1) (рис. 6).

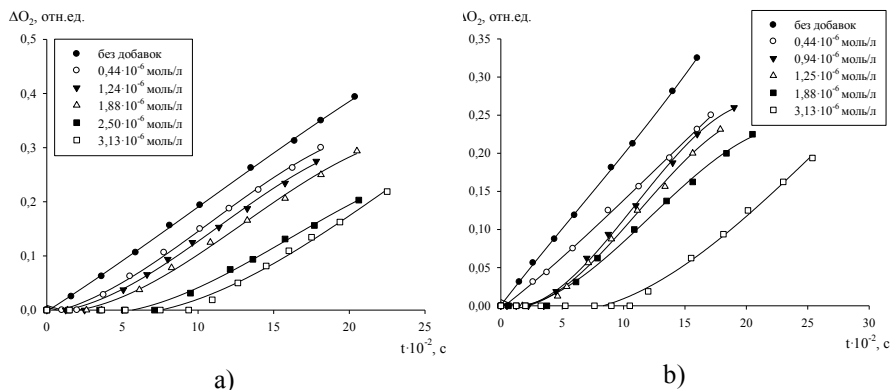


Рисунок 5. Типичные кинетические кривые поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана в отсутствие (●) и присутствии добавок АОИ (а) и АОУ (б) при $T = 348\text{K}$, $V_i = 1 \cdot 10^{-7} \text{ M/c}$

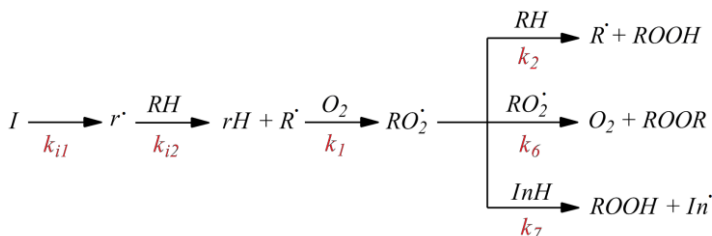


Рисунок 6. Инициированное окисление 1,4-диоксана по радикально-цепному механизму

Где I – инициатор окисления, r^{\bullet} – радикал, который образовался вследствие распада инициатора I , RH – субстрат окисления, R^{\bullet} – радикал, который образовался вследствие отрыва атома водорода от молекулы субстрата радикалом инициатора r^{\bullet} , RO_2^{\bullet} – пероксильный радикал, который

образовался в результате взаимодействия радикала субстрата R^\cdot с молекулой кислорода, InH – антиоксидант, In^\cdot – радикал, который образовался вследствие отрыва атома водорода от молекулы антиоксиданта пероксильным радикалом субстрата RO_2^\cdot .

Как видно из рисунка 5, введение добавок соединений АОП и АОШ способствует появлению на кинетических кривых поглощения кислорода четкого периода индукции, что свидетельствует о выраженном антиокислительном действии исследуемых веществ.

Как видно из графиков зависимость численных значений параметра ингибирования F и периода индукций от концентрации носит линейный характер (рис. 7). Это факт позволило рассчитать эффективные константы скорости ингибирования fk_7 и стехиометрический коэффициент ингибирования f для всех антиоксидантов АОI-АОV (табл. 7).

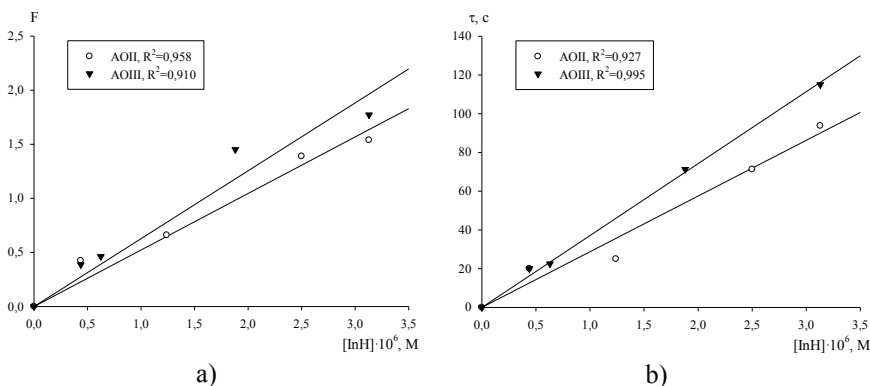


Рисунок 7. Зависимость параметра эффективности ингибирования (а) и периода индукции (б) от концентрации АОП и АОШ, $V_i = 1 \cdot 10^{-7}$ М/с, 348 К

Таблица 6. Эффективные константы скорости ингибирования 1,4-диоксанадобавками АОI – АОV; $T = 348$ К, $V_i = 1 \cdot 10^{-7}$ М/с

Антиоксидант	$fk_7^{\text{exp}} \cdot 10^5, \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	$k_7^{\text{exp}} \cdot 10^4, \text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$	f
АОI	$1,1 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,5$	31 ± 4
АОII	$1,6 \pm 0,2$	$5,6 \pm 0,5$	29 ± 3
АОIII	$1,5 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,5$	30 ± 4
АОIV	$2,6 \pm 0,4$	$6,7 \pm 1,0$	39 ± 4
АОV	$1,5 \pm 0,2$	$4,7 \pm 0,5$	32 ± 4

Сравнительный анализ расчетных значений $\lg k_7^{\text{pred}}$ с экспериментальной величиной $\lg k_7^{\text{exp}}$ для соединений АОI – АОV (рис. 3) позволяет заключить, что все консенсус модели QSPR обладают умеренной предсказательной способностью и могут быть применимы для поиска и разработки но-

вых антиоксидантов. Разница между предсказанными и экспериментально определенными значениями $\lg k_7$ для этих антиоксидантов не превышает диапазон 2RMSEP. Результаты этих исследований представлены в таблице 7.

Таблица 7. Результаты прогноза параметра $\lg k_7$ для производных хромана AOI – AOV по моделям QSPR M15, M24, M51 и M60

Шифр АО	OB _i	M _i	$\lg k_{7\text{exp}}$	$\lg k_{7\text{pred}}$	$ \lg k_{7\text{pred}} - \lg k_{7\text{exp}} $
AOI	OB2	M15	5,052	5,368	0,316
	OB7	M60		5,256	0,204
AOII	OB2	M15	5,170	5,181	0,012
	OB7	M60		4,987	0,183
AOIII	OB2	M15	5,165	5,273	0,107
	OB7	M60		5,213	0,047
AOIV	OB2	M15	5,410	5,247	0,163
	OB7	M60		5,202	0,208
AOV	OB2	M15	5,181	6,041	0,860
	OB7	M60		6,112	0,931

Таким образом, все консенсус-модели QSPR характеризуются высокой описательной и умеренной прогностической способностью при сравнительном анализе экспериментальных и предсказанных значений $\lg k_7$ для структур обучающих выборок OB1 – OB8, внешней и внутренней тестовых выборках TB1 – TB8, а также соединений AOI – AOV. Эти модели могут быть использованы для виртуального скрининга виртуальных библиотек и баз данных с целью поиска новых антиоксидантов в ряду некоторых серо-содержащих адкилфенолов, природных фенолов, хромана, бетулоновых и бетулиновых кислот.

В целом, подход, реализованный в программе GUSAR 2019, который ранее использовался только для моделирования биологической активности низкомолекулярных соединений, позволяет с высокой степенью надежности моделировать кинетическую характеристику антиоксидантов, выраженную в виде параметра k_7 , что позволяет рекомендовать эту программу в качестве дополнительного инструмента при поиске новых антиоксидантов.

Количественный прогноз параметра pIC_{50} по результатам биологических испытаний ингибиторов 15-ЛОГ⁸, представлены в таблице 8.

⁸ Страшилина, И.В. Замещенные 2Н-пиран-2-оны в one-pot синтезе N, O – содержащих гетеросистем: автореф. дис. ... канд. хим. наук: 02.00.03 / Страшилина Ирина Владимировна. – ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского», Саратов, 2018 - 202 с.

Таблица 8. Результаты прогноза параметра pIC_{50} для ингибиторов 15-ЛОГ 9-10, 28-30, 32b и 35a-d по модели QSAR M96

Шифр АО	OB _i	M _i	pIC_{50exp}	pIC_{50pred}	$ pIC_{50pred} - pIC_{50exp} $
9	OB11	M96	4.137	4,317	0,181
10			4.319	4,152	0,167
28			4.387	4,193	0,195
29			4.252	4,534	0,282
30			4.108	4,419	0,311
32b			4.161	4,761	0,600
35a			4.155	4,478	0,323
35b			4.602	4,374	0,228
35c			4.301	4,526	0,224
35d			4.319	4,350	0,031

Из таблицы 8 видно, что разность между предсказанными и экспериментально найденными значениями параметра pIC_{50} существенно меньше 0,60 и стремится к 0,03. Это свидетельствует о хорошей предсказательной способности и корректности построенных нами моделей, а также о применимости программы GUSAR2019 для моделирования не только биологической активности, но и физико-химических свойств органических соединений⁹.

3.7. Исследование стерической комплементарности в активных центрах 15-ЛОГ, ЦОГ-1 и ЦОГ-2

На следующем этапе исследований количественной связи «структура–свойство» выполнена оценка стерической комплементарности соединений с шифром АО – АОВ в активных центрах 15-ЛОГ и изоформ ЦОГ (рис. 7-8). В результате выявили факторы, влияющие на эффективность их связывания с активным центром моделируемого фермента.

Молекулярный докинг проводили с использованием программного обеспечения AutoDock 4.2 и AutoDock Vina. Для сравнения в центр 15-ЛОГ дополнительно докировали активный компонент – (2e)-3-(2-окт-1-ен-1-илфенил)акриловая кислота с кодовым названием из базы данных «drugbank» – RS7, в центр изоформ ЦОГ – НПВС «Целекоксиб».

⁹ Martynova Y.Z. et al. Quantitative structure-property relationship modeling of the C60 fullerene derivatives as electron acceptors of polymer solar cells: Elucidating the functional groups critical for device performance // Journal of Molecular Graphics and Modelling. 2019. V.88. P.49-61.

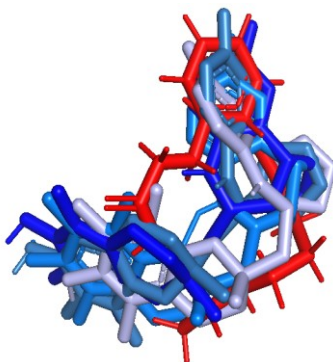


Рисунок 8. Оценка термодинамических характеристик связывания лигандов АОIII с активными центрами 15-ЛОГ

В результате молекулярного докинга установлено, что исследуемые антиоксиданты АОI-АОV позиционируются в гидрофобной области активного центра 15-ЛОГ и образуют алкильные и π -алкильные взаимодействия с такими аминокислотными остатками, как: ALA404, LEU408, ILE593, LEU362, HIS366, ILE173 и ARG403. Дополнительно стабилизируют положение их в активном центре π - π -стэкинг-взаимодействия с HIS361 и водородные связи с GLU357, PHE175, ASP174, ARG403 и GLN596. Лиганды АОI, АОIII – АОV характеризуются достаточно высокими оценками энергии связывания с активным центром 15-ЛОГ.

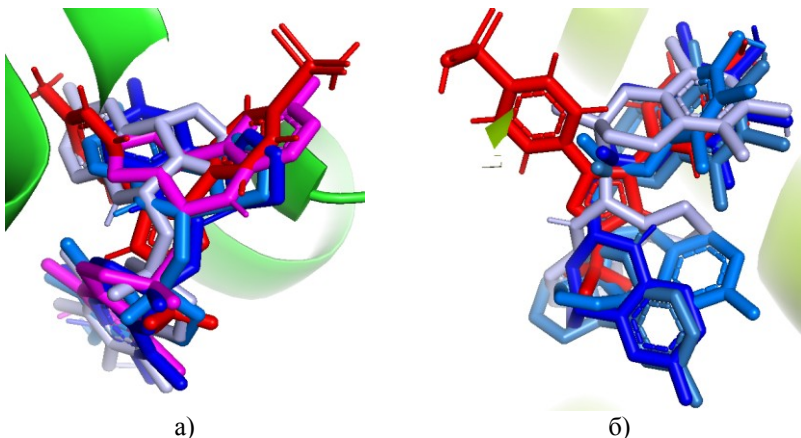


Рисунок 9. Оценка термодинамических характеристик связывания лигандов АОIII с активными центрами ЦОГ-1 (а) и ЦОГ-2 (б)

Циклические ароматические фрагменты этих соединений участвуют в π - π - и Т-стэкинг-взаимодействиях с PHE518, TRP387 и TYR355 в от-

ношении ЦОГ-1 и Т-стэкинговых взаимодействиях с TYR348 и TRP387 в отношении ЦОГ-2. В активном центре ЦОГ-1 соединения стабилизируются за счет Н-связей с ARG120, ILE345, PHE 518, TYR 355, TYR385, HIS90 и SER353. Антиоксиданты AOI, AOII – AOV стабилизируются в циклооксигеназном пуле ЦОГ-2 за счет Н-связей с HIS90, VAL523, SER353, PHE518, ILE345, LEU352 и TYR385.

По результатам молекулярного докинга антиоксидантов AOI-AOV и ингибиторов 15-ЛОГ и ЦОГ-2 по результатам виртуального скрининга выявлено, что все изученные структуры, кроме AOII, являются потенциально высокоэффективными лигандами в активном центре 15-ЛОГ, ЦОГ-1 и ЦОГ-2 и характеризуются высоким сродством к активному центру данной макромолекулы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На базе QSAR/QSPR-методологии, реализованной в программе GUSAR2019, установлена количественная связь между строением и эффективностью ингибирования каталитической активности ферментов 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2, а также антиоксидантов. Построено 144 статистически значимые консенсус-модели QSAR/QSPR. Все модели показали высокую прогностическую способность, так как с высокой степенью точности воспроизводили экспериментальные данные, содержащиеся в обучающих выборках. Перекрестная проверка с 20-кратным удалением 20% данных из обучающих выборок тоже показала хорошие результаты.

С помощью программы GUSAR2019 проведен структурный анализ влияния природы атомов на эффективность антиоксидантов и ингибиторов 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2, участвующих в моделировании. С использованием методов QSAR/QSPR выявлены функциональные группы, повышающие и понижающие биологическую активность.

С использованием консенсус-моделей QSAR/QSPR, построенных на базе программы GUSAR2019, предложено 35 соединений-хитов с выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Определены границы применимости моделей QSAR/QSPR, реализованных в программе GUSAR2019. Показано, что алгоритмы, лежащие в основе работы программы, позволяют строить устойчивые статистические QSAR/QSPR – модели на основе структурно разнообразных соединений.

Удовлетворительное совпадение теоретически рассчитанных значений $\lg k_{7\text{pred}}$ с экспериментальными $\lg k_{7\text{exp}}$ для соединений тестовых выборок и антиоксидантов позволяет говорить об адекватности алгоритмов расчета и отбора дескрипторов, а также алгоритмов построения регрессионных уравнений и их объединения в консенсус-подходе, заложенных в програм-

ме GUSAR 2019. Полученные результаты открывают перспективы применения программы GUSAR 2019 при реализации процедуры виртуального скрининга, проводимого с целью поиска широкого класса новых антиоксидантов, а также предсказания количественных характеристик эффективности их ингибирующего действия.

Показано, что совместное использование программ GUSAR2019 и Xternal Validation Plus 1.2 позволяет проводить комплексный анализ статистических характеристик при моделировании взаимосвязи «структура – биологическая активность» и «структура – антиокислительная активность».

Численные значения параметра $\lg k_7$, предсказанные с использованием построенных нами моделей QSPR, подтверждены результатами экспериментальных исследований. Установленные с помощью программы GUSAR2019 выводы об избирательности действия некоторых биологически активных веществ (БАВ) в отношении 15-ЛОГ и ЦОГ-2 доказаны независимыми биологическими испытаниями, проведенными в ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» и в ряде зарубежных фармацевтических центров.

На примере позиционирования ингибиторов 15-липоксигеназы и изоформ циклооксигеназ показано, что все исследованные соединения характеризуются достаточно высокими численными значениями свободных энергий связывания с активными центрами исследуемых ферментов, сопоставимыми с аналогичными характеристиками для референтного ингибитора НПВС «Целекоксиб».

Показано, что совместное использование QSAR/QSPR-подходов, реализованных в программе GUSAR2019, в сочетании с методом молекулярного докинга, позволяет разрабатывать новые структуры соединений-хитов, а также, повышать надежность и достоверность оценки их биологического профиля. Полученные результаты позволяют говорить о создании нового комплексного подхода к моделированию взаимосвязи «структура – биологическая активность» и поиску БАВ с выраженными противовоспалительными, антиокислительными и противоопухолевыми свойствами.

ВЫВОДЫ

1. С помощью компьютерной программы GUSAR2019 установлена количественная взаимосвязь «структура-свойство» в ряду азот-, кислород- и серосодержащих соединений с выраженными антиокислительными и противовоспалительными свойствами. Построен комплекс статистически значимых консенсус-моделей QSAR/QSPR, ориентированных на прогноз параметров $\lg k_7$ для антиоксидантов и pIC_{50} для 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 соответственно.

2. На основе численных значений pIC_{50} , предсказанных с использованием моделей QSAR, предложено 30 соединений-хитов с выраженной про-

тивовоспалительной и противоопухолевой активностью. Для четырнадцати из них эффект ингибирования каталитической активности циклооксигеназы-2 и 15-липоксигеназы подтвержден результатами независимых биологических исследований в условиях *in vivo*.

3. С помощью консенсус-моделей QSPR, ориентированных на прогноз параметра $\lg k_7$, предложено пять новых производных 6-гидроксихромана с выраженными антиокислительными свойствами. Антиокислительная активность этих веществ подтверждена результатами кинетических испытаний.

4. Для всех отобранных в ходе QSAR/QSPR-моделирования соединений-хитов, включая антиоксиданты и соединения из базы данных ChEMBL, методом молекулярного докинга оценены численные значения энергии связывания (E_{bind}) и константы ингибирования (K_{inh}) в отношении изоформ циклооксигеназ и 15-липоксигеназы. Показано, что наибольшей аффинностью с активными центрами циклооксигеназы-2 в сочетании с низкими значениями E_{bind} и K_{inh} в отношении циклооксигеназы-1 характеризуются соединения ChEMBL1652453, ChEMBL29423. Теоретически наибольшим сродством с активным центром 15-липоксигеназы характеризуется соединение 2,5,7,8-тетраметил-2-(3a,4,5,11b-тетрагидро-3H-циклопента-1,7-фенантролин-4-илметил)хроман-6-ола.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

В рецензируемых журналах:

1. Хайруллина, В.Р. QSAR-моделирование антагонистов субъединицы $\alpha 4\beta 2$ нейронального никотинового ацетилхолинового рецептора крыс в ряду некоторых азотсодержащих гетероциклических соединений / В.Р. Хайруллина, **Ю.З. Акбашева (Ю.З. Мартынова)**, С.Р. Рахматуллина, Ф.С. Зарудий // Вестник Башкирского университета. – 2017. – Т. 22, № 2. – С. 367-372.
2. Хайруллина, В.Р. Анализ взаимосвязи «структура-активность» в ряду некоторых производных 5-этилуридина с выраженной противогерпетической активностью / В.Р. Хайруллина, **Ю.З. Акбашева (Ю.З. Мартынова)**, А.Р. Гимадиева, А.Г. Мустафин // Вестник Башкирского университета. – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 960-965.
3. Хайруллина, В.Р. QSAR-моделирование некоторых производных урацила с выраженной ингибиторной активностью в отношении дезоксиуридинфосфорилазы / В.Р. Хайруллина, **Ю.З. Акбашева (Ю.З. Мартынова)**, К.Р. Янгирова, А.Р. Гимадиева, А.Г. Мустафин // Вестник Башкирского университета. – 2018. – Т. 23, № 4. – С. 987-993.
4. **Мартынова, Ю.З.** QSAR-моделирование связи «структура – антиокислительная активность» в ряду некоторых производных бензопирана и бензофурана / Ю.З. Мартынова, В.Р. Хайруллина, Г.Г. Гарифуллина, Д.С. Ми-

цукова, Ф.С. Зарудий, А.Г. Мустафин // Вестник Башкирского университета. – 2019. – Т. 24, № 4. – С. 573-580.

5. **Мартынова, Ю.З.** QSPR-моделирование антиокислительной активности потенциальных и промышленно используемых стабилизаторов из класса замещенных алкилфенолов / Ю.З. Мартынова, В.Р. Хайруллина, А.Я. Герчиков, Ф.С. Зарудий, А.Г. Мустафин // Вестник Башкирского университета. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 723-730.

6. Хайруллина, В.Р. Стерическая комплементарность конъюгатов некоторых производных 5-амино- и 5-гидрокси-6-метилурацила с бензойной кислотой с тимидилаткиназой вируса простого герпеса человека первого типа / В.Р. Хайруллина, **Ю.З. Мартынова**, Ю.З. Хазимуллина, А.Р. Гимадиева, А.Г. Мустафин // Вестник Башкирского университета. – 2021. – Т. 26, № 4. – С. 975-981.

7. **Мартынова, Ю.З.** QSAR-моделирование ингибиторов дезоксиуридинтрифосфатазы в ряду некоторых производных урацила / Ю.З. Мартынова, В.Р. Хайруллина, А.Р. Гимадиева, А.Г. Мустафин // Биомедицинская химия. – 2019. – Т. 65, № 2. – С. 103-113.

8. **Мартынова, Ю.З.** Определение констант скорости обрыва цепи радикально-цепного окисления органических соединений на молекулах антиоксидантов методом QSPR / Ю.З. Мартынова, В.Р. Хайруллина, Р.Н. Насретдинова, Г.Г. Гарифуллина, Д.С. Мицукова, А.Я. Герчиков, А.Г. Мустафин // Известия академии наук. Серия химическая. – 2020. – Т. 69, №. 9. – С. 1679-1691.

9. **Мартынова, Ю.З.** QSAR-моделирование ингибиторов тимидинкиназы в отношении ВПГ-1 и ВПГ-2 клеток HELA / Ю.З. Мартынова, В.Р. Хайруллина, А.Р. Гимадиева, А.Г. Мустафин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 1S. – С. 55.

10. Хайруллина, В.Р. Перспективы поиска новых ингибиторов тимидилатсинтазы в ряду производных хиназолина / В.Р. Хайруллина, **Ю.З. Мартынова**, А.Р. Гимадиева, А.Г. Мустафин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2021. – Т. 20, № 1S. – С. 89–90.

11. **Martynova, Y.Z.** Quantitative structure-property relationship modeling of the C60 fullerene derivatives as electron acceptors of polymer solar cells: Elucidating the functional groups critical for device performance / Y.Z. Martynova, V.R. Khairullina, Y.N. Biglova, A.G. Mustafin // Journal of Molecular Graphics and Modellig. – 2019. – V. 88. – P.49-61.

12. Khairullina, V. QSAR Assessing the Efficiency of Antioxidants in the Termination of Radical-Chain Oxidation Processes of Organic Compounds / V. Khairullina, I. Safarova, G. Sharipova, **Y. Martynova**, A. Gerchikov // Molecules. – 2021. – V. 26. – 421.

13. Khairullina, V. QSPR Modeling and Experimental Determination of the Antioxidant Activity of Some Polycyclic Compounds in the Radical-Chain Oxida-

tion Reaction of Organic Substrates / V. Khairullina, **Y. Martynova**, I. Safarova, G. Sharipova, A. Gerchikov, R. Li-mantseva, R. Savchenko // *Molecules*. – 2021. – V. 27. – 6511.

Публикации в материалах конференций различного уровня:

14. **Martynova, Yu.Z.** Uracil analogs as potential anti-tumor agents / Yu.Z. Martynova, V.R. Khayrullina, G.S. Miniakmetova, G.M. Klysova, A.R. Gimadieva, A.G. Mustafin // Poster presentations «Markovnikov Congress on Organic Chemistry». – Moscow-Kazan, Russia (June 21-28, 2019). – P. 143.
15. Мицукова, Д.С. QSPR-моделирование связи «структура-антиокислительная активность» в ряду некоторых аминифенолов / Д.С. Мицукова, **Ю.З. Мартынова**, В.Р. Хайруллина, А.Г. Мустафин // Материалы IX Международной молодежной научно-практической конференции «Математическое моделирование процессов и систем». – Sterlitamak (30 октября - 1 ноября 2019). – С. 267-273.
16. **Мартынова, Ю.З.** Поиск соединений с противогерпетической активностью среди ингибиторов тимидинкиназы / Ю.З. Мартынова, В.Р. Хайруллина, А.Р. Гимадиева, А.Г. Мустафин // Сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине». – Санкт-Петербург (3 декабря 2020). – С. 98-103.
17. **Мартынова, Ю.З.** QSPR-моделирование антиокислительной активности в ряду S-, Se- и N-содержащих алкилфенолов / Ю.З. Мартынова, В.Р. Хайруллина, Р.Ф. Вахитов, А.Г. Мустафин // Сборник тезисов докладов Шестой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии». – Нижний Новгород (27-30 сентября 2020). – С. 199.
18. Миниахметова, Г.С. QSAR-моделирование ингибиторов дезоксиурдинтрифосфатазы в ряду некоторых производных 5-бензилурацила / Г.С. Миниахметова, **Ю.З. Мартынова**, В.Р. Хайруллина, А.Г. Мустафин // Тезисы докладов XXIII Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием). – Нижний Новгород (21-23 апреля 2020). – С. 139.
19. **Мартынова, Ю.З.** QSAR-моделирование ингибиторов циклооксигеназы-2 в ряду некоторых диарилгетероциклических производных / Ю.З. Мартынова, В.Р. Хайруллина, А.Г. Мустафин // Сборник научных трудов XXVII Симпозиума «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств». – Москва: Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (5-7 апреля 2021). – С. 83.
20. **Martynova, Y.Z.** Uracils analogs as potential anti-tumor agents / Y.Z. Martynova, V.R. Khayrullina, A.R. Gimadieva, A.G. Mustafin // XII Inter-

national Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2021». – Saint Petersburg: St Petersburg University (September 6–10, 2021). – P. 152.

21. Исламов, Д.И. QSAR-моделирование ингибиторов 15-липоксигеназы в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих гетероциклических соединений / Д.И. Исламов, **Ю.З. Мартынова**, В.Р. Хайруллина, А.Г. Мустафин // Материалы конференции 5-й Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021». – Волгоград (16-19 мая 2021). – С. 540.

22. Abdrakhmanova, L.G. Molecular docking of uracil derivatives into the active center of cyclooxygenase isoforms (COX-1/COX-2) / L.G. Abdrakhmanova, V.R. Khairullina, **Y.Z. Martynova**, A.G. Mustafin // XXVIII symposium "bioinformatics and computer-aided drug discovery" – Moscow: Institute of Biomedical Chemistry (May 24-26, 2022). – P. 99.

23. Khairullina, V.R. Perspectives of 15-lipoxygenase inhibitor analogs as potential anti-inflammatory agents / V.R. Khairullina, **Y.Z. Martynova**, A.R. Gimadieva, A.G. Mustafin // XXVIII symposium "bioinformatics and computer-aided drug discovery" – Moscow: Institute of Biomedical Chemistry (May 24-26, 2022). – P. 121.

24. **Мартынова, Ю.З.** QSAR-моделирование антиокислительной активности в ряду производных фенолов / Ю.З. Мартынова, В.Р. Хайруллина, А.Г. Мустафин // Материалы докладов XI международного симпозиума «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты». – Москва (11–15 апреля 2022 г). – С. 31.

25. Исламов, Д.И. Новые ингибиторы изоформ циклооксигеназ на основе некоторых производных пиразола / Д.И. Исламов, В.Р. Хайруллина, **Ю.З. Мартынова**, Л.С. Максимов // I Региональная научная студенческая конференция с международным участием, посвященную 195-летию А.М. Бутлерова «Актуальные вопросы химии 21 Века». – Казань (24 по 27 мая 2023). – С. 143.

Диссертант

Ю.З. Мартынова

Автор выражает искреннюю признательность:

д.х.н., доц. Хайруллиной В.Р. – за неоценимую поддержку и помощь на всех этапах диссертационного исследования;

д.б.н, проф. Поройкову В.В и его команде – за предоставленную возможность использования авторского программного комплекса GUSAR 2019 при проведении вычислительных расчетов;

д.х.н., проф. Герчикову А.Я – за ценные советы при обсуждении работы;

к.х.н., доц. Сафаровой И.В. со своей рабочей группой – за помощь в освоении методики проведения кинетических экспериментов;

к.х.н., с.н.с. Савченко Р.Г. – за предоставленные соединения.