

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ КОРРЕЛЯЦИИ «СТРУКТУРА – СВОЙСТВО» ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.И. Одноров

аспирант,
кафедра фармацевтической и токсикологической химии, медицинский институт,
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)
E-mail: mister.odn2010@yandex.ru

Т.В. Плетенева

д.х.н., профессор,
кафедра фармацевтической и токсикологической химии, медицинский институт,
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

М.А. Морозова

к.х.н., доцент,
кафедра фармацевтической и токсикологической химии, медицинский институт,
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Актуальность. Возникновение резистентных к современным лекарственным препаратам штаммов вируса гриппа требует модификации существующих или создания новых противовирусных препаратов. Существенную помощь при поиске новых молекул оказывают компьютерные технологии.

Цель работы - выявить и проанализировать корреляции между структурными особенностями активного фармацевтического ингредиента (АФИ) противовирусных препаратов и их биологической активностью.

Материал и методы. Исследованы противовирусные препараты: ингибиторы нейраминидазы, блокаторы М2-каналов, ингибитор гемагглютинаина, кап-зависимый ингибитор эндонуклеазы. Для корреляционного анализа выбраны два топологических индекса - индекс Винера (W) и индекс Балабана (J). Топологических показателей рассчитаны с помощью программы «Chemic Descript». Графическое представление результатов выполнено с использованием программного пакета Origin (OriginLab Corporation, США).

Результаты. Проанализированы зависимости «топологический индекс - свойство» для отдельных веществ и для групп противовирусных препаратов. Выявлены зависимости между структурой (топологическими показателями) и биологическими свойствами АФИ - наблюдается линейная корреляция для препаратов разных химических групп. Результаты подтверждают возможность использования индекса Балабана для гомологичных соединений, что особенно четко продемонстрировано группой ингибиторов нейраминидазы.

Выводы. Показана возможность использования топологических индексов Винера (W) и Балабана (J) для прогнозирования противовирусной активности новых перспективных противовирусных лекарственных препаратов. Найденные взаимно однозначные соответствия «структура-свойство» открывают перспективы широкого применения QSAR-метода в поиске новых противовирусных средств.

Ключевые слова: количественные корреляции «структура-свойство», QSAR, вирус гриппа, противовирусные препараты.

Для цитирования: Одноров А.И., Плетенева Т.В., Морозова М.А. Количественные корреляции «структура – свойство» противовирусных лекарственных средств. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2020; 23(4): 25–32. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-04-04>

Грипп – широко распространённое инфекционное заболевание дыхательных путей. По тяжести болезни и показателю смертности грипп занимает лидирующее положение среди респираторных заболеваний. Согласно статистике, по всему миру фиксируется от 3 до 5 млн тяжелых случаев заболевания и от 290 до 650 тыс. смертельных исходов в год [1, 2]. В большинстве случаев инфекция гриппа проходит самостоятельно, а лечение сводится к соблюдению рекомендаций, общих для

любых инфекционных заболеваний, – постельный режим, обильное питье, симптоматическая терапия. Однако частое возникновение серьезных послеинфекционных осложнений требует применения специфических препаратов против гриппа [3]. В настоящее время к таким лекарственным средствам (ЛС) относят ингибиторы нейраминидазы – осельтамивир, занамивир и блокаторы М2-белка – амантадин, римантадин. В случае с блокаторами М2-белка имеется информация о практически

100%-ной устойчивости циркулирующих в настоящее время штаммов вируса гриппа к этим препаратам [4]. На данный момент ингибиторы нейраминидазы являются единственными эффективными препаратами против инфекции гриппа. При этом все чаще появляются сведения о резистентных к осельтамивиру и занамивиру штаммах вируса [5]. Поэтому актуальной задачей медицины является разработка новых или усовершенствование существующих противовирусных препаратов.

Современные технологии поиска и разработки лекарственных препаратов включают в себя компьютерное моделирование, что позволяет минимизировать затраты на экспериментальные исследования. Уже более 40 лет активно проводятся исследования количественных корреляций «структура – активность» (ККСА– QSAR), на основании которых, прогнозируют физико-химические, биологические, терапевтические характеристики субстанции в зависимости от структуры ее молекулы, описываемой топологическими индексами. В 1980-х годах благодаря QSAR-моделированию открыт противомикробный препарат из группы фторхинолонов – норфлоксацин [6]. Было показа-

но, что введение фтора в молекулу хинолонов обеспечивает высокую антимикробную активность. В QSAR-анализе используют дескрипторы химических соединений, в частности топологические индексы [7, 8]. Математическое описание молекулы с помощью топологических индексов позволяет выявлять взаимно однозначные соответствия между терапевтическими, биологическими, физическими, химическими характеристиками и молекулярной структурой активного фармацевтического ингредиента (АФИ).

Ц е л ь и с с л е д о в а н и я – выявить и проанализировать корреляции между структурными особенностями АФИ противогриппозных препаратов и их биологической активностью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объекты исследования – противогриппозные препараты (рис. 1) следующих групп: ингибиторы нейраминидазы (осельтамивир, занамивир, перамивир), блокаторы М2-канала (амантадин, римантадин и их производное – 1-адамантанол), ингибитор гемагглютинаина (арбидол), ингибитор кэп-зависимой эндонуклеазы (балоксавира марбоксил).

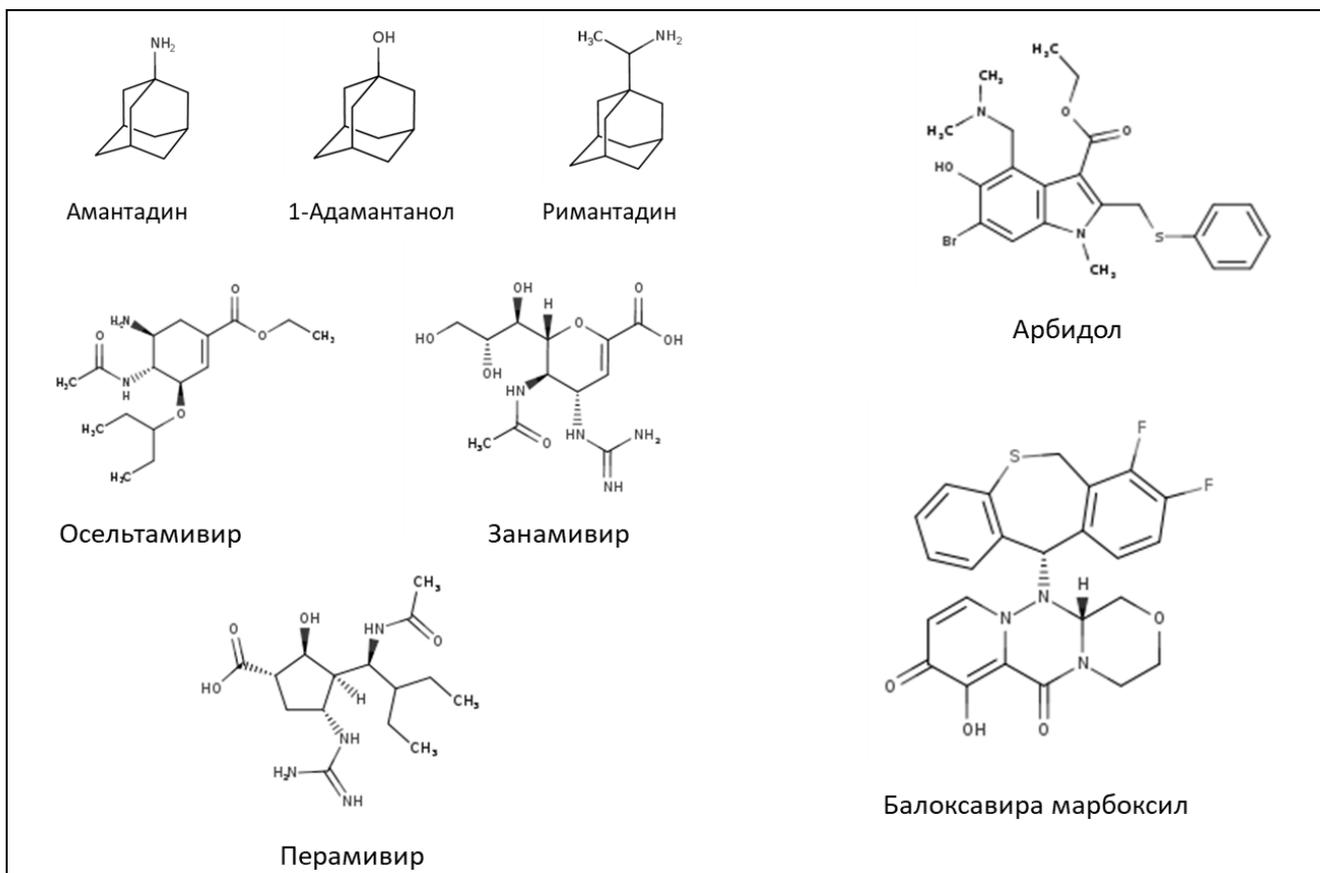


Рис. 1. Структурные формулы субстанций противогриппозных препаратов

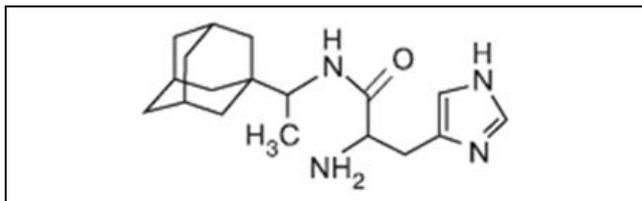


Рис. 2. Структурная формула гистидил-1-адамантаилэтиламина (H-His-Rim)

Ранее было синтезировано новое соединение – гистидил-1-адамантаилэтиламин (H-His-Rim) (рис. 2), производное римантадина, которое *in vitro* показало выраженную активность против устойчивых к блокаторам М2-белка вирусов гриппа А [9, 10]. Данное соединение в рамках QSAR-анализа рассматривали с позиции оценки его свойств как перспективного противовирусного ЛС.

Молекулярные графы выбранных соединений построены с помощью программы «Chemic Pen» [11], а для расчета топологических индексов использовали программу «Chemic Descript» [12]. Для описания структуры молекул и дальнейшего корреляционного анализа выбраны два топологических индекса – индекс Винера (W) и индекс Балабана (J).

Индекс Винера [13] является одним из первых и наиболее широко используемых топологических индексов, определяемый как сумма длин кратчайших путей $D(i, j)$ между вершинами в химическом графе. Этот индекс широко используется в вычислительной химии для отражения структурных свойств графа (разветвленность, цикличность, компактность). Индекс Винера может быть вычислен из матрицы расстояний (D) следующим образом:

$$W = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N D(i, j) = \sum_i \sum_{j>i} D(i, j),$$

где $D(i, j)$ – недиагональные элементы матрицы, или кратчайшие расстояния между вершинами i и j , при $i \neq j$; N – число таких вершин в молекулярном графе.

Индекс Балабана [14] наиболее полно отражает структурные особенности (количество циклов, число сопряжений) молекулы фармацевтической субстанции и вычисляется по формуле

$$J = \frac{q}{\mu + 1} \sum_{i,j}^n \frac{1}{\sqrt{S_i S_j}},$$

где S_i и S_j – сумма расстояний между вершинами i и j в матрице расстояний; q – число связей; μ – количество циклов в молекуле.

Липофильность (логарифм коэффициента распределения в системе октанол/вода $\log P$) и биологические характеристики (LD_{50} крысы *per os* и эффективная концентрация субстанции EC_{50} клеток MDCK (клетки почки собаки Майдин-Дэрби)) субстанций были получены из общедоступных баз данных «PubChem» (National Center for Biotechnological Information, США) и «Drug Bank» (Canadian Institutes of Health Research, Канада). Величину $\log P$ для новой субстанции H-His-Rim рассчитывали с использованием онлайн сервиса по прогнозированию свойств соединений – <https://www.molinspiration.com/> (Molinspiration Cheminformatics, Словакия). Графическое представление результатов выполняли с помощью пакета программ «Origin» (Origin Lab Corporation, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проанализированы зависимости «топологический индекс – свойство» как для отдельных субстанций, так и для групп противогриппозных лекарственных средств. Ниже представлены полученные результаты для каждой из рассматриваемых характеристик.

Построение и анализ зависимости « $W/J - LD_{50}$ крысы *per os*». Для препаратов группы М2-блокаторов, арбидола и балоксавира марбоксила построены зависимости, отражающие корреляцию между структурой соединений (W – рис. 3, J – рис. 4) и значением LD_{50} . Показано, что индекс Винера не обладает достаточной дискриминирующей способностью в отношении ЛС группы адамантанов – точки, соответствующие адамантину, римантадину, адамантанолу, тесно сгруппированы на координатной плоскости, значения LD_{50} очень близки. Однако из этой группы резко выделяется синтезированное соединение H-His-Rim, которое характеризуется значительно большими значениями индекса Винера при меньших величинах токсичности в сравнении с прочими препаратами группы блокаторов М2-белка.

Для индекса Балабана выраженной линейной корреляции между препаратами разных химических классов выявить не удалось (рис. 4). Однако данный топологический индекс позволил различить схожие по структуре соединения группы блокаторов М2-белка. Для веществ этого класса, в том числе H-His-Rim, характерна обратная зависимость вида « $J - LD_{50}$ ». При этом обнаружена его меньшая токсичность, соответствующая более низким значениям индекса Балабана по сравнению с другими препаратами этого класса.

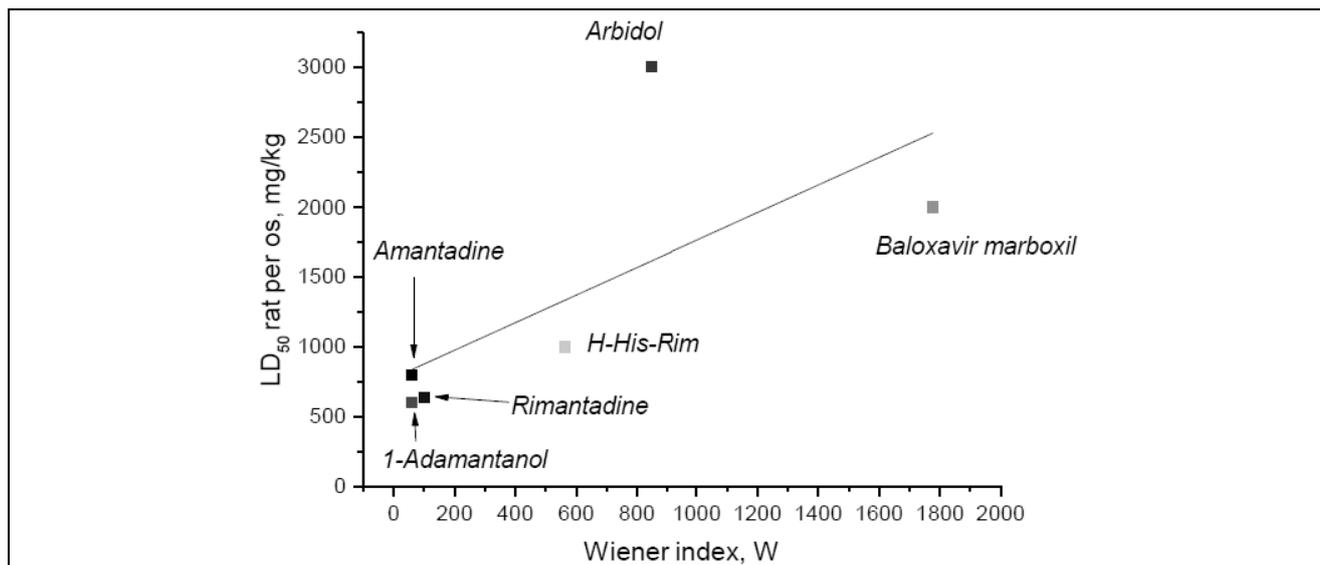


Рис. 3. Зависимость LD₅₀ крысы *per os* от значений индекса Винера (W) для АФИ противогриппозных препаратов

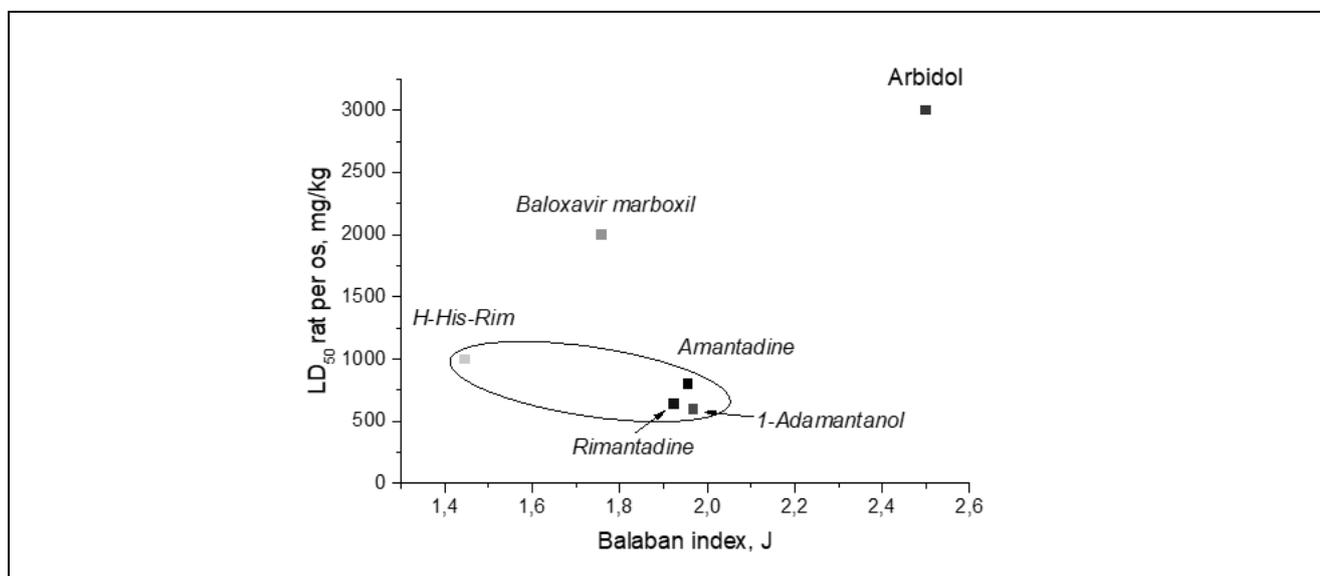


Рис. 4. Зависимость LD₅₀ крысы *per os* от значений индекса Балабана (J) для АФИ противогриппозных препаратов

Построение и анализ зависимости «W/J – EC₅₀ MDCK». Корреляционная зависимость между EC₅₀ MDCK и топологическими индексами была проанализирована для препаратов группы ингибиторов нейраминидазы, блокаторов M2-белка, в том числе H-His-Rim, и арбидола. Единой выраженной линейной корреляции «W – EC₅₀ MDCK» (рис. 5) и «J – EC₅₀ MDCK» (рис. 6) для указанных АФИ не наблюдалось. В то же время отмечается вырожденность индекса Винера для ингибиторов нейраминидазы, а для препаратов разных химических групп, включая H-His-Rim, прослеживается линейная корреляция. Как и в случае с LD₅₀, пока-

зана большая вырожденность индекса Винера – линейная корреляция выявлена для препаратов разных химических групп.

Для индекса Балабана удалось выявить две линейные зависимости «J – EC₅₀ MDCK» у препаратов группы ингибиторов нейраминидазы ($r = 0,96$) (рис. 7) и группы адамантана ($r = 0,77$) (см. рис. 6). Полученные результаты еще раз подтверждают возможность применения индекса Балабана для прогнозирования свойств и биологической активности субстанций-гомологов, что особенно ярко демонстрирует группа ингибиторов нейраминидазы.

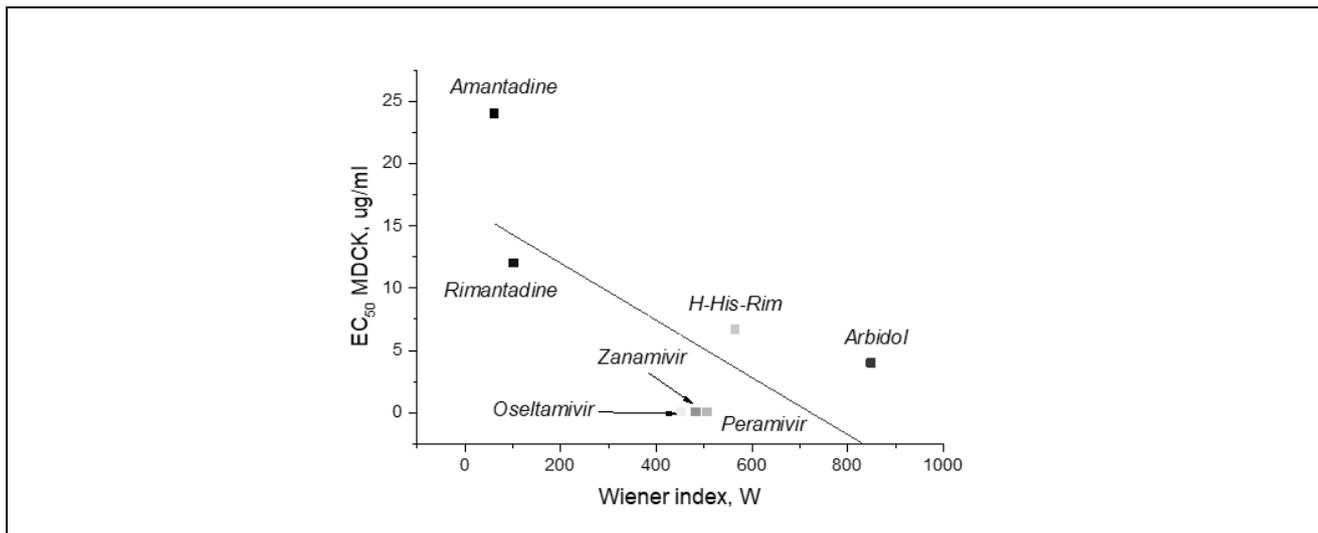


Рис. 5. Зависимость EC_{50} MDCK, мкг/мл от значений индекса Винера (W) для АФИ противовирусных препаратов

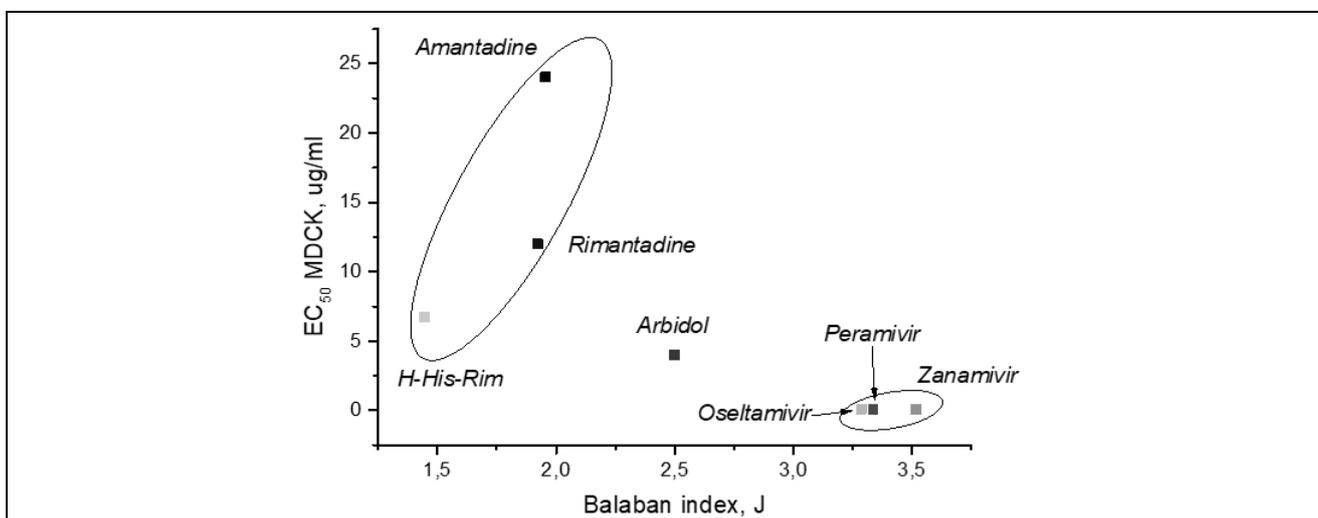


Рис. 6. Зависимость EC_{50} MDCK, мкг/мл от значений индекса Балабана (J) для АФИ противовирусных препаратов

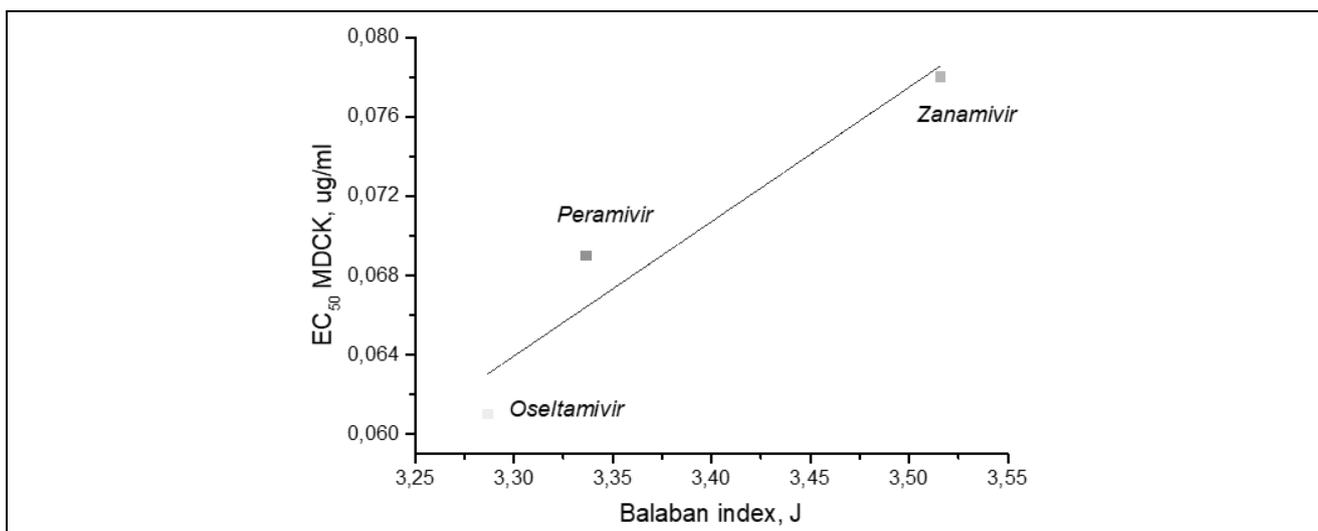


Рис. 7. Зависимость EC_{50} MDCK, мкг/мл от значений индекса Балабана (J) для ингибиторов нейраминидазы

Построение и анализ зависимости «W/J – LogP». Липофильность АФИ определяет совокупность его биофармацевтических характеристик, таких как растворимость, абсорбция в кровоток, биотрансформация, экскреция, которые в конечном итоге обуславливают терапевтический эффект. В связи с этим выявление корреляций между топологическими индексами и логарифмом коэффициента распределения в системе октанол/вода (LogP) – важный этап в прогнозировании терапевтической активности фармацевтической субстанции.

Линейная зависимость «W – LogP» обнаружена для отдельных групп препаратов (рис. 8): блокаторов М2-белка ($r = 0,98$), а также ингибиторов нейраминидазы, арбидола и Н-Нис-Рим ($r = 0,78$). В этом случае также наблюдалась низкая

дискриминирующая способность индекса Винера в отношении Н-Нис-Рим, который занял положение на одной линии с препаратами других классификационных групп.

Выявлена корреляция «J – LogP» (рис. 9) для препаратов группы блокаторов М2-белка, в том числе Н-Нис-Рим, а также арбидола и балоксавира ($r = 0,83$).

Принимая во внимание тот факт, что индекс Балабана с большой вероятностью отражает структуру соединения, Н-Нис-Рим занял позицию, близкую к его аналогам – блокаторам М2-белка. Линейная корреляция «J – LogP» наблюдалась также для ингибиторов нейраминидазы ($r = -0,99$). Более высокие коэффициенты липофильности характерны для блокаторов М2-белка и арбидола по сравнению с ингибиторами нейраминидазы.

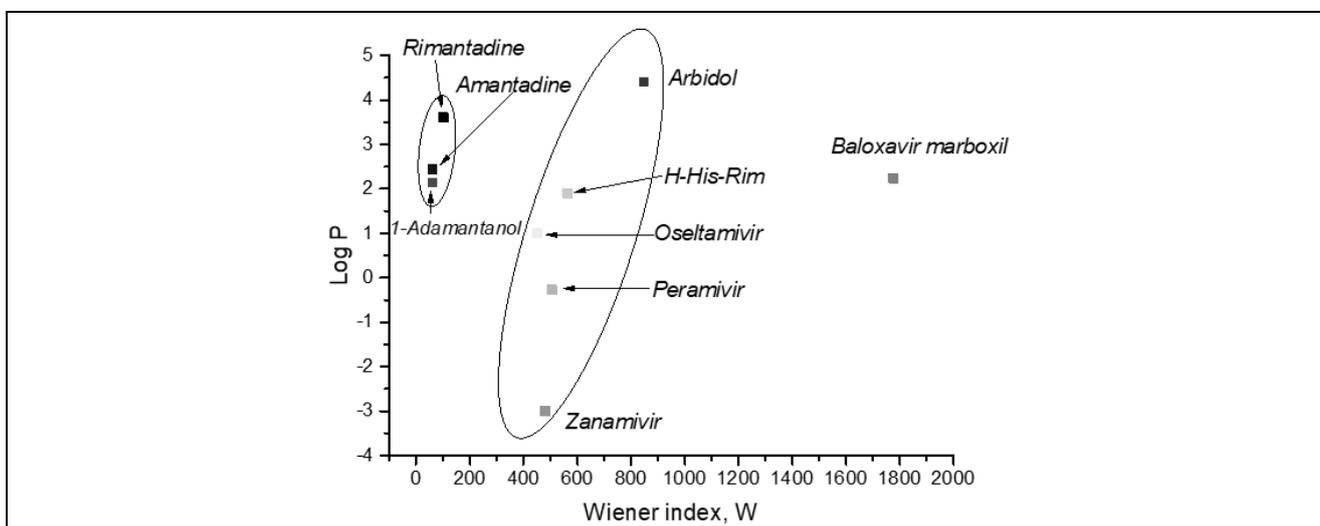


Рис. 8. Зависимость LogP от значений индекса Винера (W) для АФИ противогриппозных препаратов

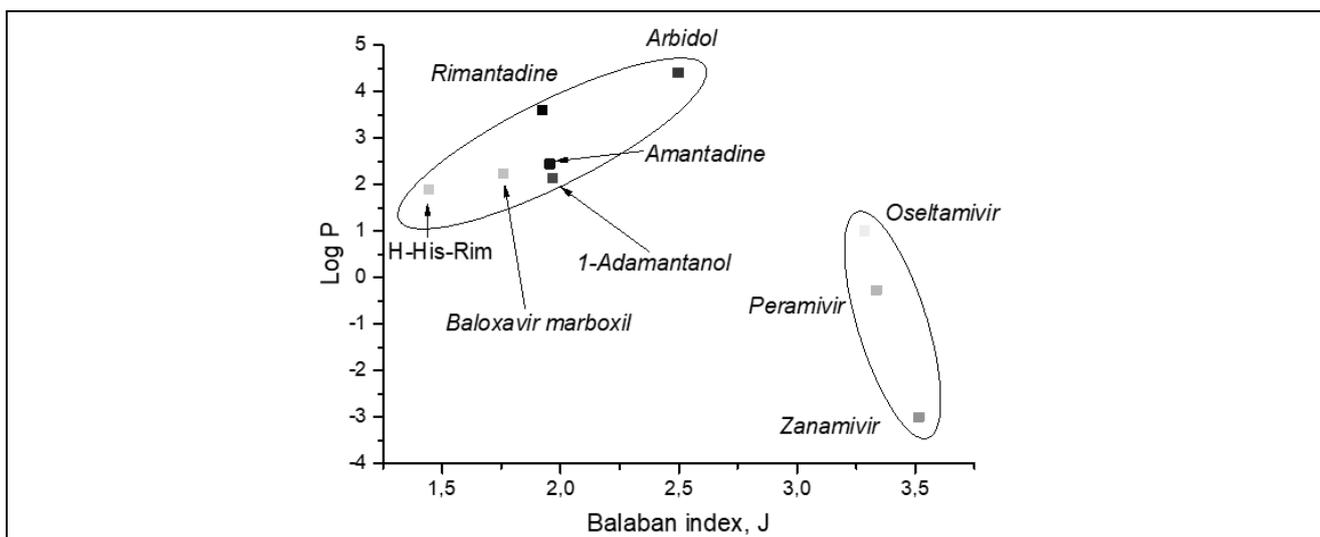


Рис. 9. Зависимость LogP от значений индекса Балабана (J) для АФИ противогриппозных препаратов

Таким образом, проведенные исследования с использованием QSAR-метода, базирующиеся на биологических данных, липофильности субстанций и алгоритмах математического моделирования [15, 16], позволили создать библиотеку данных и определить позицию перспективной фармацевтической субстанции Н-Нis-Rim среди уже известных противогриппозных препаратов [9, 10].

ВЫВОДЫ

В настоящее время ведется интенсивная разработка и поиск активных молекул, обладающих противогриппозной активностью. Для решения данных задач широкое распространение получило компьютерное моделирование, в частности QSAR-анализ.

Представлено исследование количественных корреляций «структура – свойство» препаратов для лечения и профилактики гриппа. Выявлены зависимости между структурой (топологическими индексами) и свойствами АФИ, которые в дальнейшем могут быть использованы для прогнозирования биологической активности новых противогриппозных препаратов.

Статья подготовлена при поддержке Программы РУДН «5-100».

ЛИТЕРАТУРА

1. *Juliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H., et al.* Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018; 391(10127): 1285–300.
2. *Сулима Д.Л., Карев В.Е., Жданов К.В.* Гипертоксический грипп. *Журнал инфектологии*. 2010; 2(1): 75–79.
3. *Bearman G.M., Shankaran S., Elam K.* Treatment of severe cases of pandemic (H1N1) 2009 influenza: review of antivirals and adjuvant therapy. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2010; 5(2): 152–156.
4. *Fiore A.E., Fry A., Shay D., et al.* Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011; 60(1): 1–24.
5. *Hurt A.C., Holien J.K., Parker M.W., Barr I.G.* Oseltamivir resistance and the H274Y neuraminidase mutation in seasonal, pandemic and highly pathogenic influenza viruses. *Drugs*. 2009; 69(18): 2523–2531.
6. *Percival A.* Impact of chemical structure on quinolone potency, spectrum and side effects. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 28 Suppl: 1–8.
7. *Karalson M.* Molecular descriptors in QSAR/QSPR. John Wiley & Sons. New York. 2000: 160–190.
8. *Lucić B., Lukovits I., Nikolić S., Trinajstić N.* Distance-related indexes in the quantitative structure-property relationship modeling. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2001; 41(3): 527–35.
9. *Шибнев В.А., Гараев Т.М., Финогенова М.П. и др.* Новые производные адамантана, способные преодолеть резистентность вирусов гриппа А(H1N1) pdm2009 и А(H3N2) к «ремантадину». *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012; 153(2): 200–202.
10. *Щелканов М.Ю., Шибнев В.А., Финогенова М.П. и др.* Противовирусная активность производных адамантана в отношении вируса гриппа А(H1N1) pdm09 на модели *in vivo*. *Вопросы вирусологии*. 2014; 59(2): 37–40.
11. *Попов П.И.* Chemic Rep. Свидетельство об официальной регистрации программ для ЭВМ № 2005612073. Роспатент. 2005.
12. *Попов П.И.* Chemic Descript. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2003612305. Роспатент. 2003.
13. *Wiener H.* Structural Determination of Paraffin Boiling Points. *J. Am. Chem. Soc.* 1947; 69: 17–20.
14. *Balaban A.T.* Highly Discriminating Distance Based Topological Indices. *Chem. Phys. Lett.* 1982; 89: 399–404.
15. *Gini G.* QSAR: What Else? *Methods Mol. Biol.* 2018; 1800: 79–105.
16. *Gini G.* QSAR Methods. *Methods Mol. Biol.* 2016; 1425: 1–20.

Поступила 17 марта 2020 г.

QUANTITATIVE «STRUCTURE–PROPERTY» RELATIONSHIP OF ANTI-INFLUENZA MEDICINES

© Authors, 2020

A.I. Odnovorov

Post-graduate Student,
Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Medical Institute,
Peoples' Friendship University of Russia
E-mail: mister.odn2010@yandex.ru

T.V. Pletneva

Dr.Sc. (Chem.), Professor,
Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Medical Institute,
Peoples' Friendship University of Russia

M.A. Morozova

Ph.D. (Chem.), Associate Professor,
Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Medical Institute,
Peoples' Friendship University of Russia

Objective. To identify and analyze the correlations between the structural features of APIs (active pharmaceutical ingredient) of influenza drugs and their biological activity.

Materials and methods. Anti-influenza drugs: neuraminidase inhibitors, M2-channel blockers, hemagglutinin inhibitor, cap-dependent endonuclease inhibitor. For the correlation analysis, two topological indices were chosen - the Wiener index (W) and the Balaban index (J). To calculate the topological indices, the «ChemicDescript» program was used. A graphical representation of the results was performed using the Origin software package (OriginLab Corporation, USA).

Results. The dependences "topological index - property" are analyzed for both individual substances and groups of anti-influenza drugs. A large degeneracy of the Wiener index was revealed - a linear correlation is observed for preparations of different chemical groups. The results confirm the possibility of using the Balaban index for homologous compounds, which is especially clearly demonstrated by the group of neuraminidase inhibitors.

Conclusion. Dependencies between the structure (topological indices) and the biological properties of APIs were revealed, which can be further used to predict the properties and biological activity of new influenza drugs.

Key words: quantitative correlations "structure-property", QSAR, influenza virus, antiviral drugs.

For citation: Odnovorov A.I., Pletneva T.V., Morozova M.A. Quantitative «structure-property» relationship of anti-influenza medicines. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2020; 23(4):25-32. <https://doi.org/10.29296/25877313-2020-04-04>

REFERENCES

1. Iuliano A.D., Roguski K.M., Chang H.H., et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. 2018; 391(10127): 1285-300.
2. Sulima D.L., Karev V.E., Zhdanov K.V. Gipertoksicheskiy gripp. *Zhurnal infektologii*. 2010; 2(1): 75-79.
3. Bearman G.M., Shankaran S., Elam K. Treatment of severe cases of pandemic (H1N1) 2009 influenza: review of antivirals and adjuvant therapy. *Recent Pat Antiinfect Drug Discov*. 2010; 5(2):152-156.
4. Fiore A.E., Fry A., Shay D., et al. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011; 60(1):1-24.
5. Hurt A.C., Holien J.K., Parker M.W., Barr I.G. Oseltamivir resistance and the H274Y neuraminidase mutation in seasonal, pandemic and highly pathogenic influenza viruses. *Drugs*. 2009; 69(18):2523-2531.
6. Percival A. Impact of chemical structure on quinolone potency, spectrum and side effects. *J. Antimicrob. Chemother.* 1991; 28 Suppl C: 1-8.
7. Karelson M. Molecular descriptors in QSAR/QSPR. John Wiley & Sons. New York. 2000. P. 160-190.
8. Lucić B., Lukovits I., Nikolić S., Trinajstić N. Distance-related indexes in the quantitative structure-property relationship modeling. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* 2001; 41(3):527-35.
9. Shibnev V.A., Garaev T.M., Finogenova M.P. i dr. Novyue proizvodnyue adamant, sposobnyue preodolet' rezistentnost' virusov grippa A(H1N1) pdm2009 i A(H3N2) k «remantadinu». *Bulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2012; 153(2):200-202.
10. Shchelkanov M.Yu., Shibnev V.A., Finogenova M.P. i dr. Protivovirusnaya aktivnost' proizvodnyukh adamant v otnoshenii virusa grippa A(H1N1) pdm09 na modeli in vivo. *Voprosy virusologii*. 2014; 59(2):37-40.
11. Popov P.I. Chemic Pen. Svidetel'stvo ob ofitsial'noi registratsii program dlya EVM № 2005612073. *Rospatent*. 2005.
12. Popov P.I. Chemic Descript. Svidetel'stvo ob ofitsial'noi registratsii program dlya EVM № 2003612305. *Rospatent*. 2003.
13. Wiener H. Structural Determination of Paraffin Boiling Points. *J. Am. Chem. Soc.* 1947; 69:17-20.
14. Balaban A.T. Highly Discriminating Distance Based Topological Indices. *Chem. Phys. Lett.* 1982; 89:399-404.
15. Gini G. QSAR: What Else? *Methods Mol. Biol.* 2018; 1800:79-105.
16. Gini G. QSAR Methods. *Methods Mol. Biol.* 2016; 1425:1-20.