

## МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ В ИССЛЕДОВАНИЯХ «СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ» ПОИСКА КЛАСТЕРА АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ 1 В РЯДУ АМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ N-ЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АНТРАНИЛОВОЙ КИСЛОТЫ

Андрюков К.В.

*ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь, e-mail: k\_andrukov@mail.ru*

Целью работы является поиск кластера анальгетической активности фермента циклооксигеназа 1 в ряду амидов и гидразидов N-замещенных производных антралиловой кислоты путем осуществления молекулярного докинга в исследованиях «структура – активность». В работе применяли программный комплекс MGL Tools 1.5.6. и AutoDock 4 (Scripps Research Institute, USA, 2009). Регрессионное моделирование проводили с использованием Statistica v. 6 (StatSoft, USA, 2007). Молекула биомишени циклооксигеназа 1 взята из базы данных ферментов RCSB Protein Data Bank: PDB ID code: 3N8X. Проведение исследования в области кластерного моделирования связано с взаимодействием с одной из мишеней анальгетической активности – ферментом циклооксигеназа 1. Построение участка связывания осуществляли на основе производных антралиловой кислоты (22 соединения). Результаты молекулярной стыковки приведены по 10 конформациям. С использованием пространственных точек расположения исследуемых лигандов проведен отбор конформаций с минимальным отклонением полученного результата от «активных» структур, с анальгетической активностью 20 секунд и более, определенной на модели «горячая пластинка». Корреляционным анализом обнаружена точка (кластер) с максимальным коэффициентом корреляции отбора дескриптора анальгетической активности (энергия связывания с циклооксигеназой 1), приведено ее регрессионное описание в виде модели простой регрессии.

Ключевые слова: антралиловая кислота, молекулярный докинг, корреляция, кластер, циклооксигеназа 1, анальгетическая активность.

## MOLECULAR DOCKING IN STUDIES OF STRUCTURE-ACTIVITY SEARCH FOR A CLUSTER OF ANALGESIC ACTIVITY OF CYCLOOXYGENASE 1 IN A SERIES OF AMIDES AND HYDRAZIDES OF N-SUBSTITUTED DERIVATIVES OF ANTHRANILIC ACID

Andryukov K.V.

*Perm state pharmaceutical academy, Perm, e-mail: k\_andrukov@mail.ru*

The aim of the work is to search for a cluster of analgesic activity of the enzyme cyclooxygenase 1 in a series of amides and hydrazides of N-substituted derivatives of anthranilic acid by performing molecular docking in «structure-activity studies». The MGL Tools 1.5.6. and AutoDock software package 4 (Scripps Research Institute, USA, 2009). Regression modeling was performed by Statistica v. 6 (StatSoft, USA, 2007). The molecule of the cyclooxygenase 1 biomishene was taken from the RCSB Protein Data Bank: PDB ID code: 3N8X. The study in the field of cluster modeling is associated with interaction with one of the targets of analgesic activity – the enzyme cyclooxygenase 1. The construction of the binding site was carried out on the basis of anthranilic acid derivatives (22 compounds). The results of the molecular docking are given for 10 conformations. Using the spatial locations of the ligands under study, conformations were selected with a minimum deviation of the result obtained from «active» structures with analgesic activity of 20 seconds or more determined on the hot plate model. Correlation analysis revealed a point (cluster) with the maximum correlation coefficient for the selection of an analgesic activity descriptor (binding energy to cyclooxygenase 1) and its regression description is given in the form of a simple regression model.

Keywords: anthranilic acid, molecular docking, correlation, cluster, cyclooxygenase 1, analgesic activity.

### Введение

Метод молекулярного докинга позволяет сконструировать оптимальный комплекс – комплекс с минимальной энергией – из макромолекулы-мишени и небольшого биологически активного вещества (БАВ)-лиганда. Обычно в качестве макромолекул-мишеней используются

белки (ферменты) [1]. Трудно переоценить ту роль, которую играют ферменты в биологических процессах. Молекулярный докинг – это вычислительная процедура, которая анализирует конформацию и ориентацию (вместе называемые положением) лекарственного белка в месте связывания макромолекулярной мишени. Он включает в себя два концептуальных этапа: выборку и оценку [2]. Необязательный этап кластеризации позволяет получить усредненные позы и сходство. В любом случае результатом является ранжированный список поз, который будет интерпретирован пользователем для понимания биомолекулярных механизмов [3].

### Цель исследования

Целью работы является поиск кластера анальгетической активности фермента циклооксигеназа 1 в ряду амидов и гидразидов N-замещенных производных антралиловой кислоты путем осуществления молекулярного докинга в исследованиях «структура – активность».

### Материал и методы исследования

Трехмерная структура циклооксигеназы 1 (ЦОГ 1) (идентификатор PDB: 3N8X) была получена из PDB RCSB (<https://www.rcsb.org/structure/3N8X>) [4]. Молекулы воды, а также сокристаллизовавшиеся лиганды были удалены из файла PDB. Чтобы определить способ связывания и взаимодействия анализируемых структур с мишенью, были проведены исследования стыковки, основанные на применении Autodock v. 4 (Scripps Research Institute, USA, 2009). Статистические исследования, посвященные корреляции, выполнены с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 6 (StatSoft, USA, 2007).

### Результаты исследования и их обсуждение

Проведение исследования в области кластерного моделирования активности связано с ингибированием одной из мишеней анальгетической активности – ЦОГ 1. Построение участка связывания осуществляли на основе производных антралиловой кислоты (22 соединения). Общая химическая формула объекта исследования приведена на рисунке 1. Анализируемые производные антралиловой кислоты проявляют широкий спектр фармакологической активности [5, 6].

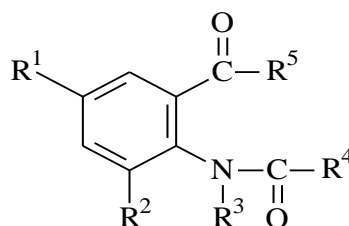


Рис 1. Общая химическая структура соединений производных антралиловой кислоты с заместителями:  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$

Проведен докинг исследования программой Autodock 4 22 соединений **1 – 22** общей химической структуры (рис. 1): R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>5</sup> = NH CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (**1**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 2-фурил, R<sup>5</sup> = NH CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (**2**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 4-NO<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>, R<sup>5</sup> = NH CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (**3**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = 3,4,5-(OCH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> = NH CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (**4**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>5</sup> = NH NHCOCOOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (**5**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = CONHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> = NH NH<sub>2</sub> (**6**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = CONHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> = NH CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (**7**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = CONHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> = NH (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> (**8**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = CONHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> = NH CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**9**); R<sup>1</sup> = Br, R<sup>2</sup> = Br, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> = NH CH<sub>3</sub> (**10**); R<sup>1</sup> = Br, R<sup>2</sup> = Br, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> = NH CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (**11**); R<sup>1</sup> = Br, R<sup>2</sup> = Br, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> = NH CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (**12**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = адамантил, R<sup>5</sup> = NH CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub> (**13**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>5</sup> = NH C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (циклогексил) (**14**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>5</sup> = 4-морфолинил (**15**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = H, R<sup>4</sup> = CONHCH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>5</sup> = NH (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (**16**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CH=CClCH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = адамантил, R<sup>5</sup> = NH 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**17**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> = NH 4-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**18**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> = NH 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**19**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CH=CClCH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> = NH 5-бром пиридин-2-ил (**20**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>, R<sup>4</sup> = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, R<sup>5</sup> = NH 3-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**21**); R<sup>1</sup> = H, R<sup>2</sup> = H, R<sup>3</sup> = CH<sub>2</sub>CH=CClCH<sub>3</sub>, R<sup>4</sup> = CH<sub>3</sub>, R<sup>5</sup> = NH 4-BrC<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (**22**)

Результаты молекулярной стыковки по 10 конформациям для соединений **1 – 22** приведены в таблицах 1 и 2: энергия связывания по ЦОГ 1 (binding energy (Be<sub>цог1</sub>)) и значения среднеквадратичного отклонения (Rmsd ref).

Таблица 1

AA и значения энергии молекулярного докинга десяти конформаций по ЦОГ 1

№	Энергия связывания (Be <sub>цог1</sub> ) по конформациям										AA экс., с
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
<b>1</b>	-5,45	-7,23	-7,39	-6,51	-3,08	-2,99	-4,86	-6,27	-7,09	-3,41	17,4
<b>2</b>	-7,53	-6,65	-7,14	-6,57	-6,16	-6,75	-7,48	-7,77	-7,58	-6,98	31,8
<b>3</b>	-6,19	-3,47	-4,92	-6,02	-3,51	-5,54	-3,96	-6,36	-2,15	-4,56	23,0
<b>4</b>	0	6,66	1,97	-2,66	0,67	5,13	-2,00	-3,23	0,24	6,2	24,4
<b>5</b>	-3,95	-5,12	-7,28	-7,97	-6,82	-5,0	-5,07	-6,78	-6,44	-7,0	26,0
<b>6</b>	-6,35	-5,33	-5,96	-6,12	-6,58	-5,75	-5,64	-6,46	-6,39	-6,54	36,6
<b>7</b>	-6,56	-7,37	-6,83	-6,26	-7,12	-8,47	-6,88	-6,48	-6,61	-6,73	31,6
<b>8</b>	-5,06	-4,56	1,37	-5,67	-6,32	-0,60	-3,70	-5,79	-3,80	-5,44	31,3
<b>9</b>	-8,05	-6,80	-7,02	-6,78	-8,09	-8,02	-7,90	-7,86	-4,30	-7,61	27,0
<b>10</b>	-7,07	-7,03	-7,06	-6,00	-6,57	-6,91	-7,01	-6,99	-7,07	-7,03	21,4
<b>11</b>	-6,11	-7,14	-4,95	-5,92	-5,25	-6,63	-6,06	-5,36	-6,37	-5,50	19,0
<b>12</b>	-6,85	-7,97	-6,16	-6,04	-6,79	-5,27	-4,53	-6,27	-5,94	-3,85	27,4
<b>13</b>	-7,88	-8,02	-5,66	-7,74	-7,38	-7,96	-6,55	-7,14	-6,35	-6,80	27,0
<b>14</b>	-8,69	-7,35	-9,41	-7,91	-7,90	-8,16	-7,78	-7,87	-7,71	-6,68	31,0
<b>15</b>	-6,54	-5,13	-6,33	-5,76	-6,43	-4,84	-6,47	-4,63	-6,84	-6,18	25,0

<b>16</b>	-5,47	-7,41	-7,58	-6,31	-5,6	-7,58	-6,45	-6,56	-5,87	-7,30	28,0
<b>17</b>	3,41	3,69	2,14	0,29	-0,81	3,41	6,89	23,95	2,95	0,52	11,0
<b>18</b>	-5,70	-1,79	-6,87	-0,68	-4,14	-0,14	-2,95	-1,58	-3,62	-3,83	29,0
<b>19</b>	-6,32	-1,01	-2,04	-3,97	-4,94	-6,70	-1,10	-1,66	0,5	-2,79	17,0
<b>20</b>	-2,47	-5,48	-4,34	-4,68	-0,90	7,53	0,77	-2,40	-3,70	-2,72	27,0
<b>21</b>	-1,42	-1,58	-4,09	-1,18	-3,78	-0,41	-4,27	-6,14	-5,87	3,92	13,6
<b>22</b>	-3,0	-2,69	1,79	-1,21	-3,30	3,95	-3,57	-2,16	-5,26	-5,59	21,2

Для оценки взаимодействия с биологической мишенью автором использовано значение среднеквадратичного отклонения положения лиганда при стыковке от начального положения в биологической мишени (Rmsd ref), таким способом формируется определенный пространственный кластер, анализируя который, можно проводить отбор конформаций, не отличающихся по расположению от найденного «активного» соединения. Выбор подходящей конформации, соответствующей по своему расположению относительно кластерообразующего соединения, проведен по минимальному отклонению Rmsd ref от отобранной конформации «активного» соединения.

Таблица 2

Значения среднеквадратичного отклонения структур при проведении молекулярного докинга десяти конформаций исследуемых производных антралиновой кислоты по ЦОГ 1

№	Rmsd ref ЦОГ1 по конформациям									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>1</b>	5,09	6,07	6,74	5,16	4,94	4,40	5,16	4,86	4,96	5,50
<b>2</b>	4,58	3,43	4,23	4,57	3,42	3,55	4,59	4,72	4,45	4,11
<b>3</b>	6,40	5,58	5,24	5,69	4,60	5,80	5,81	5,50	5,09	5,95
<b>4</b>	6,13	5,79	6,08	5,48	7,12	6,46	6,24	6,22	5,57	5,73
<b>5</b>	5,28	5,33	5,06	5,24	5,91	4,47	5,81	5,71	5,75	5,05
<b>6</b>	4,92	5,73	5,39	4,87	5,82	4,17	5,65	5,80	5,81	5,74
<b>7</b>	5,10	5,03	5,39	5,30	5,03	5,92	4,88	4,95	5,74	4,91
<b>8</b>	4,27	5,16	5,87	5,74	5,38	5,30	6,23	4,98	5,17	4,75
<b>9</b>	5,33	5,16	5,09	6,25	4,59	5,28	5,13	5,01	5,95	4,90
<b>10</b>	6,06	6,15	5,98	6,08	6,30	6,1	6,21	5,03	5,40	6,04
<b>11</b>	5,13	6,84	6,96	6,29	5,34	6,36	4,97	6,50	6,05	6,18
<b>12</b>	5,86	7,17	6,87	5,24	5,20	4,94	6,66	7,49	6,82	6,50
<b>13</b>	5,78	3,95	4,21	5,54	5,24	5,69	5,58	4,25	4,49	5,75
<b>14</b>	5,07	5,38	5,29	4,75	5,06	4,86	5,26	4,77	4,30	5,81
<b>15</b>	5,40	5,37	5,70	5,34	4,72	5,17	4,92	5,29	4,84	4,21
<b>16</b>	4,67	5,56	5,13	5,42	4,95	6,24	6,09	5,91	5,28	5,38
<b>17</b>	4,71	2,91	4,03	3,49	4,06	4,29	3,19	4,80	4,12	3,06
<b>18</b>	5,28	3,60	4,85	4,20	3,58	3,72	4,14	5,02	5,66	5,31
<b>19</b>	5,19	3,68	3,25	5,23	3,73	5,27	5,08	3,63	3,43	2,96
<b>20</b>	5,44	3,70	3,81	5,80	3,77	4,83	5,26	5,17	4,04	5,35
<b>21</b>	3,47	3,13	3,25	3,49	3,31	3,46	3,48	3,26	3,57	3,09
<b>22</b>	5,90	5,90	4,67	5,34	3,82	5,25	5,42	3,55	3,91	4,71

Перед проведением исследования был выбран критерий «активных» соединений с анальгетической активностью (АА), определенной по модели «горячая пластинка»: 20 секунд и более [7]. В таблице 3 приведены значения rmsd ref для «активных» соединений по

полученным конформациям для ЦОГ 1 с минимальной энергией взаимодействия ( $Be_{\text{акт. AA ЦОГ1}}$ ).

Таблица 3

$AA_{\text{эксп.}}$ ,  $R_{\text{отбора ЦОГ1}}$ ,  $p$ ,  $rmsd \text{ ref ЦОГ1}$  и  $Be_{\text{акт. AA ЦОГ1}}$  по полученным конформациям для ЦОГ 1 с минимальной энергией взаимодействия

№	$rmsd \text{ ref ЦОГ1}$	$Be_{\text{акт. AA ЦОГ1}}$	$R_{\text{отбора ЦОГ1}}$	$p$	$AA_{\text{эксп.}}, \text{с}$
2	3,42	-6,16	0,712	0,0001	31,8
3	5,09	-2,15	0,529	0,0067	23,0
4	5,79	6,66	0,479	0,0219	24,4
5	5,28	-3,95	0,507	0,0112	26,0
6	5,73	-5,33	0,477	0,0229	36,6
7	5,30	-6,26	0,484	0,0271	31,6
8	5,87	1,37	0,431	0,0510	31,3
9	5,95	-4,30	0,458	0,0424	27,0
10	6,08	-6,00	0,497	0,0223	21,4
12	6,50	-3,85	0,485	0,0263	27,4
13	4,21	-5,66	0,482	0,0332	27,0
14	5,81	-6,68	0,418	0,0581	31,0
15	5,17	-4,84	0,478	0,0130	25,0
16	4,67	-5,47	0,389	0,0855	28,0
18	3,72	-0,14	0,360	0,0611	29,0
20	5,26	0,77	0,467	0,0240	27,0
22	5,25	3,95	0,489	0,0166	21,2

Исследование по распознаванию конформаций относительно соединений сравнения с AA 20 секунд и более выполнено по линейному коэффициенту корреляции Пирсона, при уровне статистической значимости  $p$  ( $\alpha=0,05$ ). Осуществляли отбор результатов, обеспечивающих максимальную линейность (значимых конформаций) по минимальному отклонению  $rmsd \text{ ref ЦОГ1}$  «активного» от исследуемого, в ряду из 22 производных антралиновой кислоты. Результаты отбора относительно каждого «активного» приведены в таблице 3 в виде коэффициента корреляции  $Be_{\text{цог1}}$  с  $AA_{\text{эксп.}}$  ( $R_{\text{отбора ЦОГ1}}$ ).

Корреляционным анализом обнаружена точка с максимальным коэффициентом корреляции отбора дескриптора аналгетической активности (энергия связывания с циклооксигеназой 1) по  $rmsd \text{ ref ЦОГ1}$  соединения 2 ( $rmsd \text{ ref} = 3,42$ ,  $R=0,712$ ). Диаграмма взаимодействия соединения 2 с активным участком ЦОГ1 приведена на рисунке 2.

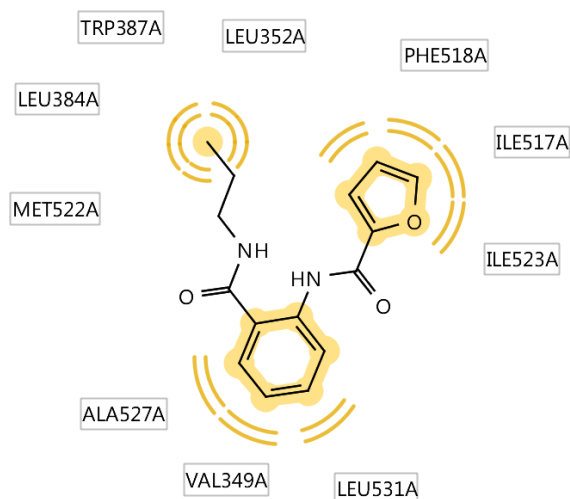


Рис. 2. Диаграмма взаимодействия производного антралиновой кислоты (2) с активным участком ЦОГ 1

Анализируя диаграмму взаимодействия (рис. 2), можно наблюдать гидрофобные взаимодействия с 10 остатками аминокислот, эти взаимодействия разделены на три группы в зависимости от структурных фрагментов производного антралиновой кислоты. 1-я группа содержит остатки аминокислот по ядру антралиновой кислоты: аланин (ALA527), валин (VAL349) и лейцин (LEU541). Взаимодействия 2-й и 3-й групп относятся к периферическим, вторая по NH-ацильному фрагменту (фенилаланин (PHE518), изолейцин (ILE517, ILE523)) и третья по амидному фрагменту (метионин (MET522), лейцин (LEU384, LEU352), триптофан (TRP387)).

Результаты корреляционного анализа стыковки с ЦОГ 1 относительно № 2 описаны в виде уравнения простой линейной регрессии зависимости АА от энергии связывания «активных» производных антралиновой кислоты:  $AA = -1,789 + 16,456 \times Be_{\text{акт АА ЦОГ 1}}$  ( $R=0,712$ ;  $F= 20,63$ ;  $p= 0,0001$ ).

Проведена проверка отбора конформаций для прогнозирования АА на независимой выборке из 6 соединений общей химической структуры (рис. 1):  $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = 4-OCH_3C_6H_4, R^5 = NH CH_2CH=CH_2$  (**23**);  $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = COOH, R^5 = NH CH_2CH=CH_2$  (**24**);  $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = H, R^4 = COOC_2H_5, R^5 = NH CH_2CH=CH_2$  (**25**);  $R^1 = Br, R^2 = Br, R^3 = H, R^4 = CH_3, R^5 = NH NH_2$  (**26**);  $R^1 = Br, R^2 = Br, R^3 = H, R^4 = CH_3, R^5 = NH (CH_2)_2CH(CH_3)_2$  (**27**);  $R^1 = H, R^2 = H, R^3 = CH_2CH=CClCH_3, R^4 = 2\text{-фурил}, R^5 = NH C_6H_5$  (**28**)

Результаты молекулярного докинга по ЦОГ 1 соединений **23** – **28** независимой выборки приведены в таблицах 4 и 5 по энергиям связывания и Rmsd ref ЦОГ1.

Таблица 4

Результаты молекулярного докинга по ЦОГ 1 соединений **23** – **28** и АА<sub>эсп.</sub>

№	Энергия связывания (Be) по конформациям		
---	---	--	--

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Be <sub>акт.</sub> AA ЦОГ1	AA эксп., с
<b>23</b>	-1,68	-6,09	-4,36	-5,34	-2,78	-3,38	-5,34	-5,81	-4,62	-6,24	-4,62	17,8
<b>24</b>	-6,07	-6,05	-6,79	-6,74	-5,78	-5,43	-6,37	-6,29	-6,73	-6,63	-6,74	24,4
<b>25</b>	-7,11	-6,83	-7,16	-5,94	-5,83	-5,54	-5,96	-6,61	-6,70	-6,74	-5,54	24,0
<b>26</b>	-6,78	-6,94	-7,04	-7,04	-7,24	-6,68	-7,06	-6,68	-7,02	-6,95	-6,78	16,4
<b>27</b>	-4,76	-6,75	-6,17	-7,41	-7,43	-4,09	-5,46	-7,39	-5,20	-5,61	-4,76	20,0
<b>28</b>	3,37	3,50	6,40	12,63	3,12	8,71	2,78	-1,05	1,76	-4,62	1,76	11,3

Таблица 5

Значения среднеквадратичного отклонения соединений **23** – **28** при проведении молекулярного докинга десяти конформаций по ЦОГ 1

№	Rmsd ref ЦОГ1 по конформациям									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>23</b>	4,06	5,57	4,59	4,22	5,58	5,11	4,69	4,19	4,04	4,47
<b>24</b>	6,23	5,85	6,27	4,79	6,16	5,82	5,78	5,61	6,49	6,18
<b>25</b>	5,42	4,74	4,76	4,82	5,13	4,55	4,72	4,64	4,78	4,68
<b>26</b>	5,48	7,09	7,17	7,10	7,24	5,64	7,17	5,56	7,07	7,24
<b>27</b>	3,84	5,11	5,73	5,43	5,56	5,12	5,81	5,48	4,19	5,37
<b>28</b>	3,59	3,76	3,98	2,75	5,24	4,23	2,83	3,55	3,32	4,70

### Заключение

В результате молекулярного моделирования по ЦОГ 1 и поиска кластера на выборке из 22 веществ производных антралиловой кислоты получен кластер отбора «активных» конформаций с AA по значению среднеквадратичного отклонения структурного аналога соединения 2 (Rmsd ref = 3,42), с оценкой отбора конформаций по коэффициенту корреляции (R=0,712) и уровню значимости (p=0,0001). Проверка полученного кластера AA на независимой выборке из 6 соединений показала высокие результаты отбора дескриптора энергии связывания (Be<sub>акт.</sub> AA ЦОГ1) с коэффициентом корреляции, равным 0,757. Полученные результаты, основанные на кластерном моделировании, позволяют сделать вывод о перспективности использования метода молекулярного докинга для поиска веществ с AA по ЦОГ 1 на примере производных антралиловой кислоты и будут положены в основу целенаправленного синтеза.

### Список литературы

1. Stanzione F., Giangreco I., Cole J. C. Use of molecular docking computational tools in drug discovery // Progress in medicinal chemistry. 2021. Vol. 60. P. 273-343. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2021.01.004>.

2. Jiao X., Jin X., Ma Y., Yang Y., Li J., Liang L., Liu R., Li Z. A comprehensive application: Molecular docking and network pharmacology for the prediction of bioactive constituents and elucidation of mechanisms of action in component-based Chinese medicine // *Computational Biology and Chemistry*. 2021. Vol. 90. P. 107402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2020.107402>.
3. Islam R., Parves M.R., Paul A.S., Uddin N., Rahman M.S., Mamun A.A., Hossain M.N., Halim M. A. A molecular modeling approach to identify effective antiviral phytochemicals against the main protease of SARS-CoV-2 // *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2021. Vol. 39. No. 9. P. 3213-3224. DOI: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1761883>.
4. Sidhu R.S., Lee J.Y., Yuan C., Smith W.L. Comparison of cyclooxygenase-1 crystal structures: cross-talk between monomers comprising cyclooxygenase-1 homodimers // *Journal Biochemistry*. 2010. Vol. 49. P. 7069-7079.
5. Morsy M.A., Patel S.S., Parmar P., Savjani J.K., Kandeel M., Nair A.B., Akrawi S.H., El-Daly M. Functional role of novel anthranilic acid derivatives as anti-inflammatory agents // *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2022. Vol. 56(3). P. S522-S534. DOI: [10.5530/ijper.56.3s.162](https://doi.org/10.5530/ijper.56.3s.162).
6. Siddique S., Hussain K., Shehzadi N., Arshad M., Arshad M.N., Iftikhar S., Saghir F., Shaukat A., Sarfraz M., Ahmed N. Design, synthesis, biological evaluation and molecular docking studies of quinoline-anthranilic acid hybrids as potent anti-inflammatory drugs // *Organic & Biomolecular Chemistry*. 2024. Vol. 22. No. 18. P. 3708-3724. DOI: <https://doi.org/10.1039/D4OB00040D>.
7. Андрюков К.В. Использование качественных и количественных соотношений «структура-активность» в целенаправленном синтезе биологически активных веществ производных антралиловой кислоты. автореф. дис. ...докт. фарм. наук. Пермь, 2020. 48 с.