

СТРУКТУРНЫЕ АНАЛОГИ РЕСВЕРАТРОЛА КАК ЭФФЕКТИВНЫЕ АКТИВАТОРЫ СИРТУИНА ПЕРВОГО ТИПА IN SILICO

Краецкая О.Ф., Фандо Г.П.

Краецкая О.Ф.

*Кандидат химических наук, доцент кафедры общей химии
УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*г. Минск, Беларусь
kot-oksi@yandex.ru*

Фандо Г.П.

*Кандидат химических наук, доцент кафедры общей химии
УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

*г. Минск, Беларусь
gfando@mail.ru*

Ресвератрол — природный фитоалексин, производное транс-стильбена, полифенол. Исследованию его физиологических эффектов посвящено большое количество работ, в которых для него было показано антиоксидантное, противовоспалительное, нейропротекторное, противоопухолевое, антибактериальное и противовирусное действие. Многие исследования связали пользу ресвератрола для здоровья с модуляцией активности SIRT1, ключевого члена семейства NAD⁺-зависимых деацетилаз млекопитающих. В последние десятилетия большое внимание уделялось созданию структурных аналогов ресвератрола для улучшения фармакологической активности, фармакокинетики и селективности действия прототипа. Данная работа посвящена структурным аналогам ресвератрола, полученным с помощью компьютерного моделирования путем введения в его молекулу различных гетероциклических фрагментов, как с целью увеличения биологической активности полученных структур в отношении SIRT1, так и с целью повышения их биодоступности в организме. Из предложенных 40 структурных аналогов ресвератрола, лучшие значения сродства к SIRT1 имели соединения, содержащие фрагменты имидазола, тиофена и индола.

Ключевые слова: ресвератрол, структурные аналоги ресвератрола, сиртуины, активаторы SIRT1, компьютерное моделирование.

STRUCTURAL ANALOGUES OF RESVERATROL AS EFFECTIVE TYPE 1 SIRTINE ACTIVATORS IN SILICO

Krayetskaya O.F.

*PhD of chemistry, Associate Professor of the Department of General Chemistry
of the Belarusian State Medical University
Minsk, Belarus
kot-oksi@yandex.ru*

Fando G.P.

*PhD of chemistry, Associate Professor of the Department of General Chemistry
of the Belarusian State Medical University
Minsk, Belarus
gfando@mail.ru*

Resveratrol is a natural phytoalexin. It is a derivative of trans-stilbene. Numerous studies have been conducted on its physiological effects. Resveratrol has antioxidant, anti-inflammatory, neuroprotective, antitumor, antibacterial, and antiviral properties. Resveratrol has been shown to improve health by modulating SIRT1 activity, a critical member of the mammalian NAD⁺-dependent deacetylase family, in many studies. In the last few years, a lot of effort has been put into creating structural analogues of resveratrol to enhance its pharmacological activity, pharmacokinetics, and selectivity. The focus of this project is on obtaining structural analogs of resveratrol using computer modeling and the incorporation of various heterocyclic fragments into its molecules to increase bioavailability in the body. The structures proposed to substitute resveratrol with imidazole, thiophene, and indole moieties had the best affinity values for SIRT1 compared to the 40 other proposed structural analogs.

Key words: *resveratrol, structural analogues of resveratrol, sirtuins, SIRT1 activators, computer modeling.*

Сиртуины (SIRT) представляют собой уникальные деацетилазы гистонов, активность которых зависит от концентрации NAD⁺. В организме человека присутствуют семь видов сиртуинов — SIRT1-SIRT7. Самый изученный SIRT1 привлек значительное внимание как эпигенетический регулятор в широкой области физиологии человека: изменения в его экспрессии и активации имеют решающее значение при ряде заболеваний, включая метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания, рак и нейродегенеративные заболевания [1].

Роль SIRT1 у млекопитающих изучена не полностью, но включает модуляцию по меньшей мере 34 различных мишеней посредством его деацетилазной активности [1]. Недавние эксперименты [1-3] с использованием низкомолекулярных активаторов и генетически модифицированных мышей дали новое понимание роли этого фермента в биологии млекопитающих и помогли выявить некоторые потенциально важные мишени (рис. 1).

Известными активаторами работы SIRT1 являются — никотинамид, триптофан, никотиновая кислота, которые регулируют концентрацию НАД⁺ в клетке, а самым мощным — ресвератрол [1].

Ресвератрол (3,5,4'-тригидроксистильбен) относится к флавоноидным полифенольным соединениям растительного происхождения. Благодаря наличию в структуре двойной связи С=C, он может существовать в виде *цис*- и *транс*-конфигураций (рис. 2), которые при определенных условиях достаточно легко переходят друг в друга. В природных условиях преобладает более устойчивый *транс*-ресвератрол, впервые обнаруженный и выделенный в чистом виде японским исследователем М. Такаока еще в 1940 г. из одного из видов черемухи (*Veratrum grandiflorum*) [4]. В дальнейшем этот флавоноид был идентифицирован во многих природных объектах: коре сосны, орехах (арахис, фисташки), какао-бобах, ягодах (малина, слива, виноград) и др. В настоящее время основными природными источниками ресвератрола являются экстракты кожуры и семян винограда, а также экстракт корней горца японского [4,5].

Сиртуин 1 (SIRT1)



Рис. 1. Мишени SIRT1

Интерес к ресвератролу резко возрос в 1992 г., когда была выдвинута гипотеза для объяснения кардиопротекторных эффектов красного вина и так называемого «французского парадокса» — относительно низкой частоты сердечно-сосудистых заболеваний в тех регионах Франции, где совместно с высококалорийной диетой с большим содержанием насыщенных жиров употребляется значительное количество красного вина [5]. Последующие многочисленные исследования, обобщенные в ряде обзоров, показали наличие у ресвератрола не только кардиопротекторных, но и противоопухолевых, нейропротекторных и противовоспалительных свойств [1-6], а также способность замедлять процессы старения и увеличивать продолжительность жизни, что было показано для ряда

организмов (дрожжи, черви, мухи и рыбы) [4-7]. Многие из этих эффектов опосредованы выраженными антиоксидантными свойствами соединения [1-3]. Однако мультитаргетность действия ресвератрола на практике ассоциирована с относительно невысокой клинической эффективностью. Недостаточная терапевтическая эффективность препарата у человека многими авторами объясняется низкой биодоступностью, связанной с очень быстрой пресистемной элиминацией в кишечнике и печени [5-7]. В связи с этим проводится активный поиск синтетических аналогов ресвератрола в направлении повышения фармакологической активности или селективности действия. Представленные в литературе модификации структуры «нового» соединения ресвератрола, можно разделить на три ключевых направления [4-7]:

- 1) варьирование типа, числа и количества заместителей в стильбеновой подложке ресвератрола;
- 2) замена арильных фрагментов на гетероциклические структуры;
- 3) модификация линкера (молекулярного фрагмента, содержащего реакционноспособные функциональные группы), соединяющего бензольные кольца.

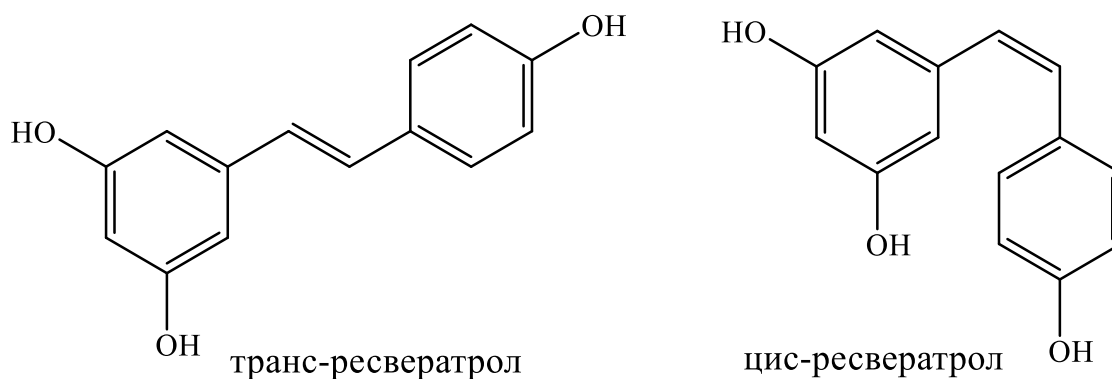


Рис. 2. Структуры изомеров ресвератрола

В данной работе для повышения биодоступности и потенциальной эффективности действия ресвератрола была осуществлена его модификация разнообразными гетероциклическими фрагментами.

Цель: Спрогнозировать *in silico* возможность связывания гетероциклических производных *транс*-ресвератрола с SIRT1 с дальнейшей перспективой разработки нового лекарственного средства с большей биодоступностью и эффективностью действия по сравнению с прототипом.

Задачи исследования:

1. Создать с помощью специализированных химических программ новые структуры гетероциклических производных *транс*-ресвератрола.
2. Используя программы молекулярного докинга, спрогнозировать возможность связывания гетероциклических производных *транс*-ресвератрола с SIRT1 и сравнить полученные результаты с аналогичными показателями для *транс*-ресвератрола.

Методы исследования. Дизайн трехмерных молекулярных структур *транс*-ресвератрола и его гетероциклических производных осуществлен в химических программах ChemDraw Pro 16.0 и Chem3D 16.0. Структура SIRT1 выделена из программы Protein Data Bank, PDB — банка данных трёхмерных структур белков и нуклеиновых кислот [8]. Молекулярная стыковка лиганд-белок выполнена с помощью программы Dockingserver.

Результаты и их обсуждение. Было предложено 40 структур соединений, гетероциклических производных ресвератрола. С помощью программы молекулярного докинга была изучена их аффинность по отношению к SIRT1. Лучшие результаты показали соединения, содержащие гетероциклические фрагменты гидрофобных соединений — имидазола, тиофена, индола. Энергия связывания (G_i) с SIRT1 в их присутствии составила от -5 до -7 ккал/моль (рис. 3).

Наибольшее отрицательное значение G_i при связывании с SIRT1 наблюдалось у производного ресвератрола, содержащего в качестве модификационной добавки индол (рис. 3), что может свидетельствовать о наличии большей селективности этого производного к SIRT1.

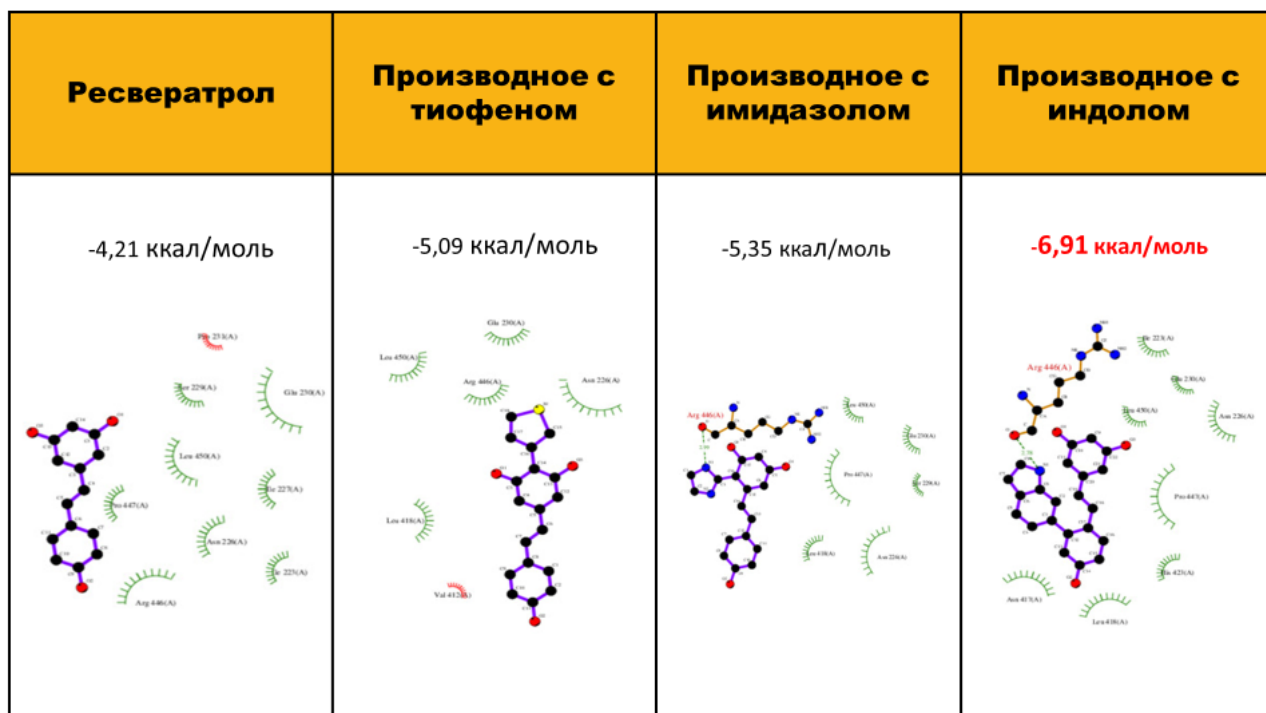


Рис. 3. Взаимодействие гетероциклических производных ресвератрола с SIRT1

Выводы. В ходе проведенного исследования *in silico* были выявлены структуры новых соединений — гетероциклических производных ресвератрола — проявляющих бóльшую, по сравнению с прототипом аффинность к SIRT1 и, на наш взгляд, бóльшую биодоступность из-за присутствия в них гидрофобных фрагментов. Это дает возможность рассматривать их в качестве новых препаратов — активаторов SIRT1, лишенных таких недостатков ресвератрола, как низкая биодоступность и недостаточная селективность действия в отношении SIRT1.

Список литературы

1. Bersen E. High Levels of SIRT1 Expression as a Protective Mechanism Against Disease-Related Conditions // E.Bersen. K.Ulkan / *Frontiers in Endocrinology*. – 2018 – V.9. P. 106-118.
2. Чаулин А.М. Сиртуины и сосудистое старение // А.М. Чаулин, Ю.В. Григорьева / *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. – 2020 – № 12, С. 49-54.
3. Пухальская А.Э. Сиртуины и старение // А.Э. Пухальская, И.М. Кветной, Н.С. Линькова и др. / *Успехи физиологических наук* – 2022 – Т. 53, № 1, стр. 16-27.
4. Цейликман В.Э. Биологическая активность ресвератрола // В.Э. Цейликман, А.А. Лукин / *Международный научно-исследовательский журнал*. – 2022 – №4 (2), С.131-137.
5. Семенов А.В. Гетероциклические аналоги ресвератрола – синтез и физиологическая активность. Часть 1. Аналоги, полученные заменой арильных фрагментов на гетероциклические структуры // А.В. Семенов, Е.В. Семенова, О.И. Балакирева / *Биоорганическая химия* – 2021 – Т. 47, № 1, С.111-128.
6. Berman Adi.Y. The therapeutic potential of resveratrol: a review of clinical trials // Adi Y. Berman, Rachel A. Motechin, Maia Y. Wiesenfeld, Marina K. Holz / *Precision oncology*. – 2017 – 25 Septembe, P. 98-116.
7. Fei Qinqin. Molecular Mechanism of Resveratrol's Lipid Membrane Protection // Qinqin Fei, David Kent, Wesley M. Botello-Smith / *Scientific Reports* – 2018 – 25 January, P. 158-169.
8. Protein Data Bank [Электронный ресурс]. – Режим доступа к ресурсу: <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>.