

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-21-33>
УДК 615.31



Оригинальная статья / Research article

Биоактивные производные ксантоновых C-гликозидов – QSAR-подход

В. Н. Аксенова✉, М. А. Морозова, А. В. Сыроешкин

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (РУДН), 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

✉ Контактное лицо: Аксенова Валерия Николаевна. E-mail: aksenovav001@yandex.ru

ORCID: В. Н. Аксенова – <https://orcid.org/0000-0001-7661-1877>; М. А. Морозова – <https://orcid.org/0000-0003-1586-2183>;
А. В. Сыроешкин – <https://orcid.org/0000-0003-3279-7520>.

Статья поступила: 26.12.2022

Статья принята в печать: 17.03.2023

Статья опубликована: 25.05.2023

Резюме

Введение. Ксантоновые гликозиды обладают уникальной структурой и свойствами. Большое количество исследований направлено на поиск производных C-гликозида мангиферина с более высокой биодоступностью. Применение QSAR-анализа позволит оптимизировать направление поиска новых ксантоновых производных с заданными характеристиками.

Цель. Используя доступные дескрипторы химической структуры, физико-химических свойств и биоактивности молекул, проанализировать выборку известных гомологов и аналогов мангиферина с целью QSAR прогнозирования биологического действия новых ксантоновых C-гликозидов.

Материалы и методы. Объектами исследования служили 26 молекул природных гомологов и модифицированных производных мангиферина. С использованием программы ChemiPen построены топологические графы соединений. Для расчета топологического индекса Балабана, обладающего высокой дискриминирующей способностью, применили ПО ChemicDescript. Липофильность молекул ($\log P$), а также критерии правила Липински, рассчитаны в Molinspiration. При помощи Pass Online прогнозирован спектр наиболее вероятной ($P_o > 0,7$) биологической активности описываемых соединений. Для графического представления полученных результатов использовали ПО Origin (OriginLab, США).

Результаты и обсуждение. Мангиферин и его природные гомологи – наиболее гидрофильные соединения. Гидролиз C-гликозидной связи, алкилирование, ацилирование, введение аминокислотного радикала в структуру мангиферина приводит к росту липофильных свойств. Спектр наиболее вероятной биологической активности описываемых молекул: противоопухолевое, антиоксидантное и кардиопротективное действие. Результаты ADMET моделирования на основе критериев подобия вещества лекарственному показали, что только 4 соединения соответствуют эмпирическому правилу пяти. Ошибка прогноза, установленная в результате кросс-валидации модели, связывающая индекс Балабана и липофильность соединений с их биоактивностью, составила в среднем не более 3%.

Заключение. Продемонстрирована взаимосвязь между структурой и свойствами обсуждаемых молекул. Открываются возможности прогнозирования свойств природных и синтетических ксантоновых C-гликозидов и дальнейшего использования полученных результатов для направленного синтеза новых соединений.

Ключевые слова: мангиферин, QSAR, хемоинформатика, ксантоновые C-гликозиды

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. В. Н. Аксенова – литературный обзор, выполнение отдельных разделов моделирования, обработка и интерпретация полученных данных, анализ и структурирование результатов. М. А. Морозова – планирование дизайна исследования, работа над текстом статьи, формулирование выводов. А. В. Сыроешкин – идейный вдохновитель.

Финансирование. Публикация выполнена при поддержке Программы стратегического академического лидерства РУДН.

Для цитирования: Аксенова В. Н., Морозова М. А., Сыроешкин А. В. Биоактивные производные ксантоновых C-гликозидов – QSAR-подход. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(2):21–33. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-21-33>

Bioactive Xanthone C-glycoside Derivatives – QSAR Approach

Valeriya N. Aksenova✉, Mariya A. Morozova, Anton V. Syroeshkin

Peoples Friendship University of Russia (RUDN University), 6, Mikluho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

✉ Corresponding author: Valeriya N. Aksenova. E-mail: aksenovav001@yandex.ru

ORCID: Valeriya N. Aksenova – <https://orcid.org/0000-0001-7661-1877>; Mariya A. Morozova – <https://orcid.org/0000-0003-1586-2183>;
Anton V. Syroeshkin – <https://orcid.org/0000-0003-3279-7520>.

Received: 26.12.2022

Revised: 17.03.2023

Published: 25.05.2023

Abstract

Introduction. Xanthone glycosides have unique structures and properties. Many efforts focus on the search for C-glycoside derivatives of mangiferin with higher bioavailability. The application of the QSAR approach allows for the optimization of the search for novel xanthone derivatives with the desired characteristics.

Aim. Using available descriptors of chemical structure, physical-chemical properties, and biological activity, analyze a sample set of known homologs and analogs of mangiferin to QSAR prognosis bioactivity of new xanthone C-glycosides.

© Аксенова В. Н., Морозова М. А., Сыроешкин А. В., 2023

© Aksenova V. N., Morozova M. A., Syroeshkin A. V., 2023

Materials and methods. 26 molecules of natural homologs and modified derivatives of mangiferin formed the analyzed sample set. Topological graphs of compounds were constructed using ChemicPen software. ChemicDescript software was used for the calculation of molecular descriptors, including the Balaban index. Physicochemical characteristics of molecules as well as Lipinski's rule criteria were calculated in Molinspiration. The spectrum of the most probable ($P_a > 0.7$) biological activity of the described compounds were predicted using Pass Online. The software Origin (OriginLab, USA) was used for the graphical representation of the results.

Results and discussion. Mangiferin and its natural homologs are the most hydrophilic compounds. The hydrolysis of the C-glycosidic bond, alkylation, acylation, and the introduction of an amino substituent radical into the mangiferin structure led to the increase of its lipophilic properties. The spectrum of the most probable biological activities of the described molecules: antitumor, antioxidant, and cardioprotective effects. The results of ADMET modeling based on the substance-drug similarity criteria showed that only 4 compounds correspond to the rule of five. We proposed the validation model to predict bioactivity from lipophilicity and molecule structure described with Balaban index. The error of prediction obtained in a result of cross-validation turned out to be about less than 3 %.

Conclusion. A correlation between the structure and properties of the molecules discussed has been demonstrated. The obtained results can be used for further prediction of the properties of natural and synthetic xanthone C-glycosides and directed synthesis of new active compounds.

Keywords: mangiferin, QSAR, chemoinformatics, xanthone C-glycosides

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Valeriya N. Aksenova - literature review, performing certain sections of modelling, processing and interpreting the data obtained, analysing and structuring the results. Mariya A. Morozova – planning a design of the research, working on the article text, formulating conclusions. Anton V. Syroeshkin – mastermind of the idea.

Funding. The publication was carried out with the support by the PFUR's Strategic Academic Leadership Program.

For citation: Aksenova V. N., Morozova M. A., Syroeshkin A. V. Bioactive xanthone C-glycoside derivatives – QSAR approach. *Drug development & registration*. 2023;12(2):21–33. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-21-33>

ВВЕДЕНИЕ

Ксантоновые гликозиды являются вторичными метаболитами растений, грибов, лишайников и бактерий различных семейств и родов и обладают уникальной структурой и свойствами. Среди них мангиферин, выделяемый из растений семейств *Liliaceae*, *Aristolochiaceae*, *Rubiaceae*, *Gentianaceae* и др., один из наиболее изученных С-гликозидов ксантонового ряда, нашедших применение в медицине [1]. В молекуле мангиферина (рисунок 1) атом углерода во втором положении ксантонового ядра замещен остатком β, D-глюкопиранозы, образуя с углеводным фрагментом устойчивую к кислотному и ферментативному гидролизу С-гликозидную связь [2].

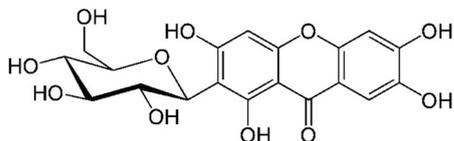


Рисунок 1. Структура ксантонового С-гликозида мангиферина

Figure 1. The structure of the xanthone C-glycoside mangiferin

Мангиферин зарегистрирован в качестве противогерпетического лекарственного средства «Алпизарин» в РФ [3]. Однако его применение не ограничено только вирулицидным действием: как производное

ксантона, он проявляет противовоспалительное, антиоксидантное, антидиабетическое, противораковое, радиопротекторное действие [4]. Большое количество проводимых в настоящее время исследований направлено на исправление главного «недостатка» молекулы – ограниченной биодоступности. Так известно, что синтез гликозилированных производных мангиферина зачастую позволяет получить более активные соединения с улучшенными показателями растворимости при минимизации токсичности [5]. Применение QSAR-подхода для прогнозирования физико-химических свойств и биологически активного потенциала позволяет оптимизировать направление поиска новых производных мангиферина.

Цель настоящей работы: используя доступные дескрипторы химической структуры, физико-химических свойств и биоактивности молекул, проанализировать выборку известных гомологов и аналогов мангиферина с целью QSAR прогнозирования биологического действия новых ксантоновых С-гликозидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объекты исследования – молекулы природных гомологов и модифицированных производных ксантонового С-гликозида мангиферина, описанные в недавних обзорных и оригинальных статьях научных журналов [6–10]. В результате отбора в состав выборки корреляционного анализа «структура-свойство» включили 26 соединений. С применением програм-

мы ChemicPen v. 2.6 были построены молекулярные графы отобранных для анализа структур (<https://cetramax-chemicpen.software.informer.com>) [11]. Для дальнейшей аналитической работы – расчета топологических и физико-химических дескрипторов, прогнозирования биологической активности – использовали формулы соединений, представленные в форматах .chp и .mol.

Известно, что топологические дескрипторы – это достаточно простой и удобный QSAR-инструмент для прогнозирования многих молекулярных свойств органических соединений [12]. Индекс расстояний-связности Балабана (J), основанный на матрице расстояний между атомами молекулы, обладает высокой дискриминирующей способностью и весьма широко используется для моделирования и оценки различных физико-химических параметров, а также биологической активности соединений. [13]. Это и послужило основой выбора стерического дескриптора Балабана для настоящего исследования. Индекс Балабана, вычисляемый по матрице топологических расстояний между атомами, рассчитывали в программе ChemicDescript [14]. С привлечением веб-ресурса molinspiration.com определены молекулярные массы, количество акцепторов и доноров водородной связи, смоделированы дескрипторы липофильности (log P) молекул [15]. Для быстрого и малозатратного биологического скрининга потенциально активных производных мангиферина применили возможности ресурса Pass Online (<http://www.way2drug.com/passonline/>). Использовали оценку фармакологического действия, численно выраженную как вероятность наличия (P_a) или отсутствия (P_i) ее про-

явления. Анализ и графическое представление его результатов осуществляли с использованием ПО Origin (OriginLab, США).

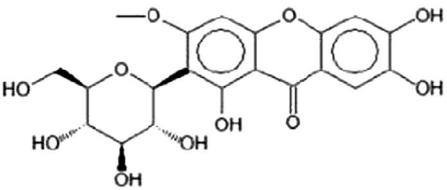
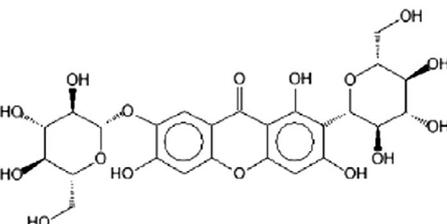
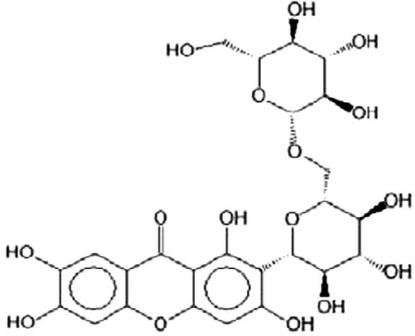
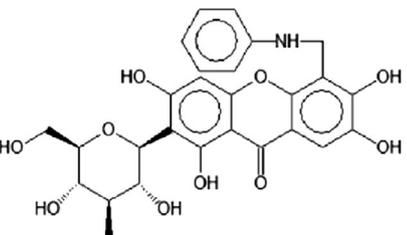
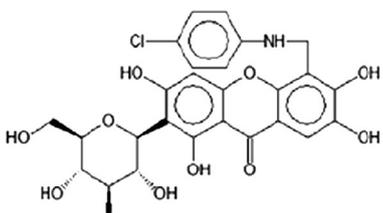
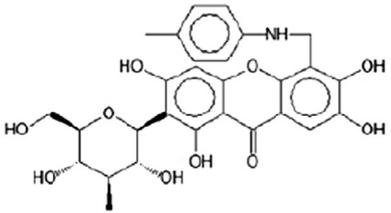
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены формулы исследуемых соединений, разделенные на несколько групп в соответствии с особенностями строения. Группа 1 – мангиферин (1.1), его структурные изомеры и гомологи: изомангиферин (1.2), гомомангиферин (1.3), неомангиферин (1.4) и гликозилированное производное мангиферина (биозид) (1.5). Гомомангиферин в отличие от мангиферина имеет метоксигруппу в положении 3, в то время как у изомангиферина сахарный остаток присоединен в положении 4. Неомангиферин – единственный ксантоновый гликозид, содержащий одновременно С- и О-гликозидную связь. Группа 2 – синтезированные авторами работы [10] аминокислотные производные мангиферина – 5-(N-фениламинометилен)мангиферин (2.1), 5-(N-*n*-хлорофениламинометилен)мангиферин (2.2), 5-(N-4-метилфениламинометилен)мангиферин (2.3), 5-(N-*n*-метоксифениламинометилен)мангиферин (2.4), 5-(N,N-дифениламинометилен)мангиферин (2.5), 5-(N- α -нафтиламинометилен)мангиферин (2.6). Группа 3 – ацилированные производные, среди которых продукт биотрансформации, полученный в результате действия липазы (3.1), а также 2'-*транс*-О-кофеилмангиферин (3.5). Группа 4 – алкилированные производные, в том числе, продукт биоферментации культуры *Arthrobacter nicotiana* (4.1). Пятая группа – агликон мангиферина норатириол (5.1) и его производные – 2-карбальдегид норатириола (5.2), норатириола пропионат (5.3) и норатириола тетрапропионат (5.4)

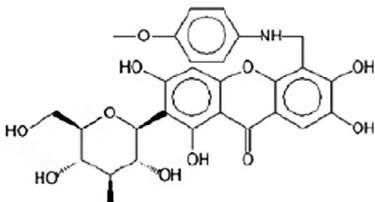
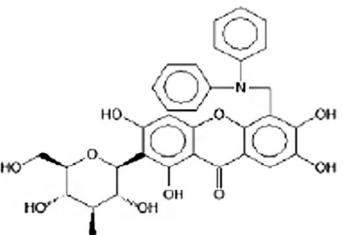
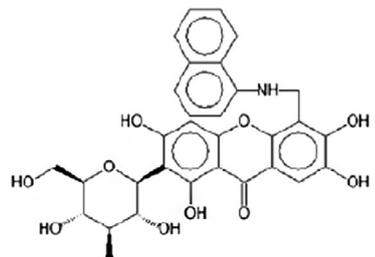
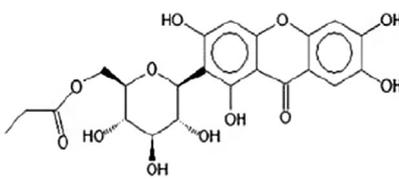
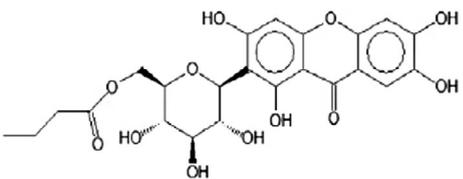
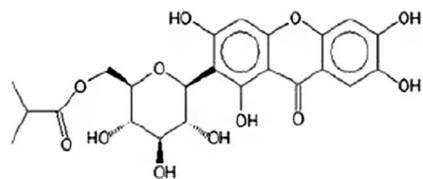
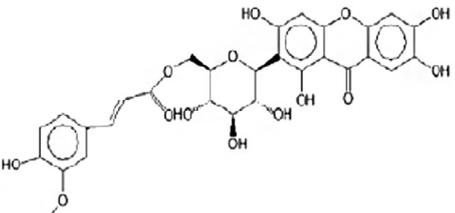
Таблица 1. Ксантоновые С-гликозиды – производные мангиферина

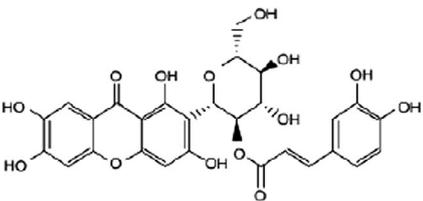
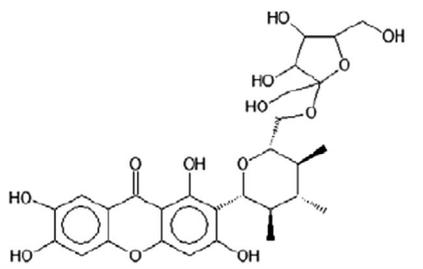
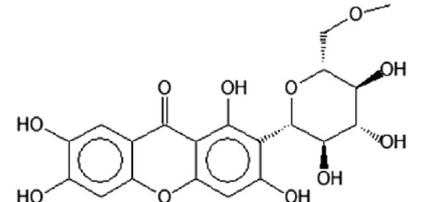
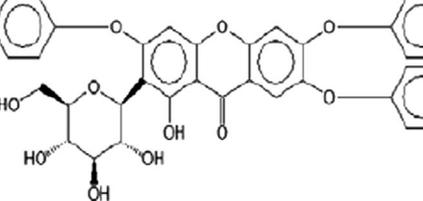
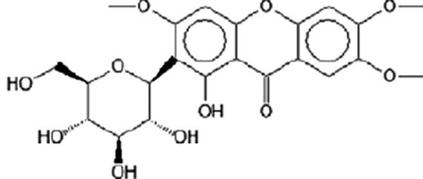
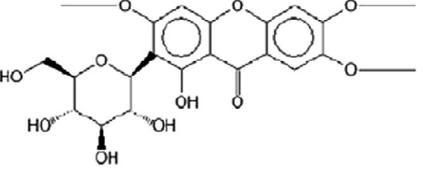
Table 1. Xanthone C-glycosides – derivatives of mangiferin

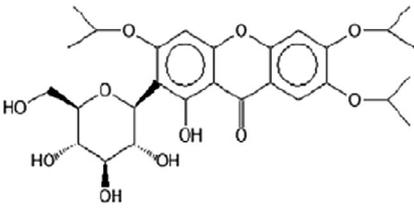
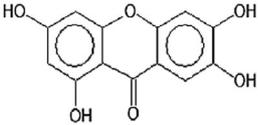
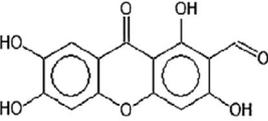
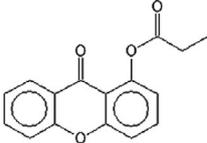
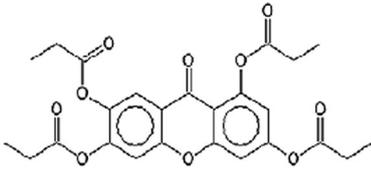
№	Структурная формула Structural formula	Активность Activity	P_a	P_i
1.1		Антиоксидантная Противоопухолевая* Antioxidant Antitumor*	0,957 0,958	0,003 0,003
1.2		Кардиопротективная Антиоксидантная Противоопухолевая* Cardioprotective Antioxidant Antitumor*	0,951 0,961 0,971	0,002 0,003 0,003

№	Структурная формула Structural formula	Активная Activity	P_a	P_i
1.3		Кардиопротективная Антиоксидантная Противоопухолевая* Cardioprotective Antioxidant Antitumor*	0,958 0,951 0,952	0,002 0,004 0,003
1.4		Кардиопротективная Антиоксидантная Противоопухолевая* Cardioprotective Antioxidant Antitumor*	0,985 0,966 0,962	0,001 0,002 0,001
1.5		Кардиопротективная Антиоксидантная Регуляция апоптоза Cardioprotective Antioxidant Apoptosis' regulation	0,988 0,945 0,954	0,001 0,004 0,002
2.1		Антиоксидантная Противоопухолевая* Antioxidant Antitumor*	0,804 0,760	0,035 0,016
2.2		Антиоксидантная Противоопухолевая* Antioxidant Antitumor*	0,831 0,751	0,029 0,017
2.3		Антиоксидантная Противоопухолевая* Antioxidant Antitumor*	0,731 0,750	0,049 0,017

Продолжение таблицы 1

№	Структурная формула Structural formula	Активность Activity	P_a	P_i
2.4		Антиоксидантная Противоопухолевая* Antioxidant Antitumor*	0,763 0,764	0,044 0,015
2.5		Противоопухолевая*** Antitumor***	0,786	0,013
2.6		Антибактериальная активность Antibacterial activity	0,716	0,050
3.1		Антиоксидантная Регуляция апоптоза Antioxidant Apoptosis' regulation	0,967 0,925	0,002 0,003
3.2		Кардиопротективная Антиоксидантная Регуляция апоптоза Cardioprotective Antioxidant Apoptosis' regulation	0,948 0,963 0,941	0,002 0,003 0,002
3.3		Антиоксидантная Antioxidant	0,956	0,003
3.4		Антиоксидантная Antioxidant	0,980	0,001

№	Структурная формула Structural formula	Активность Activity	P_a	P_i
3.5		Антиоксидантная Регуляция апоптоза Antioxidant Apoptosis' regulation	0,984 0,943	0,001 0,002
4.1		Противоопухолевая** Antitumor**	0,962	0,003
4.2		Антиоксидантная Antioxidant	0,965	0,003
4.3		Антиоксидантная Antioxidant	0,920	0,007
4.4		Кардиопротективная Cardioprotective	0,954	0,002
4.5		Кардиопротективная Антиоксидантная Противоопухолевая* Cardioprotective Antioxidant Antitumor*	0,948 0,943 0,922	0,002 0,004 0,004

№	Структурная формула Structural formula	Активность Activity	P_a	P_i
4.6		Кардиопротективная Антиоксидантная Противоопухолевая* Cardioprotective Antioxidant Antitumor*	0,900 0,931 0,965	0,003 0,005 0,003
5.1		Антиоксидантная Регуляция апоптоза Противоопухолевая** Antioxidant Apoptosis' regulation Antitumor**	0,965 0,952 0,961	0,003 0,002 0,003
5.2		Противоопухолевая** Antitumor**	0,895	0,006
5.3		Антиоксидантная Регуляция апоптоза Antioxidant Apoptosis' regulation	0,932 0,855	0,005 0,005
5.4		Антиоксидантная Противоопухолевая* Противоопухолевая** Antioxidant Antitumor* Antitumor**	0,918 0,782 0,851	0,007 0,013 0,009

Примечание. *Усиление экспрессии антионкогена TP53.

** Ингибирование экспрессии гена HIF-1 α .

*** Хемопревентивная активность.

Note. * Increase expression of the antioncogene TP53.

** Inhibition of the HIF-1 α gene expression.

*** Chemopreventive activity.

Спектр наиболее вероятной ($P_a > 0,7$) биологической активности описываемых молекул включал: противоопухолевое действие (усиление экспрессии антионкогена TP53, ингибирование экспрессии гена HIF-1 α , хемопревентивная активность), антиоксидантное и кардиопротективное действие. Кроме того, для некоторой части описанных в таблице 1 соединений, выявлена возможность регуляции процесса апоптоза путем ингибирования проницаемости митохондриальных Ca²⁺-зависимых пор (mPTP). Антибактериальная активность, обусловленная ингибированием фермента синтеза тейхоевой кислоты – поли(глицерофосфат)глицерофосфотрансферазы, –

на значимом уровне прогнозирована только для соединения 2.6.

Анализируя значения липофильности молекул, рассчитанные в Molinspiration, выявили ряд важных закономерностей: мангиферин и его природные гомологи – наиболее гидрофильные соединения, причем дополнительный углеводный фрагмент в составе молекулы (1.4, 1.5) приводит к двукратному снижению значения log P (рисунок 2). Все остальные модификации молекулы мангиферина – гидролиз С-гликозидной связи (5.1–5.4), алкилирование (4.1–4.6), ацетилирование (3.1–3.5), введение аминзамещенной группы (2.1–2.6) – приводят к росту липофильности.

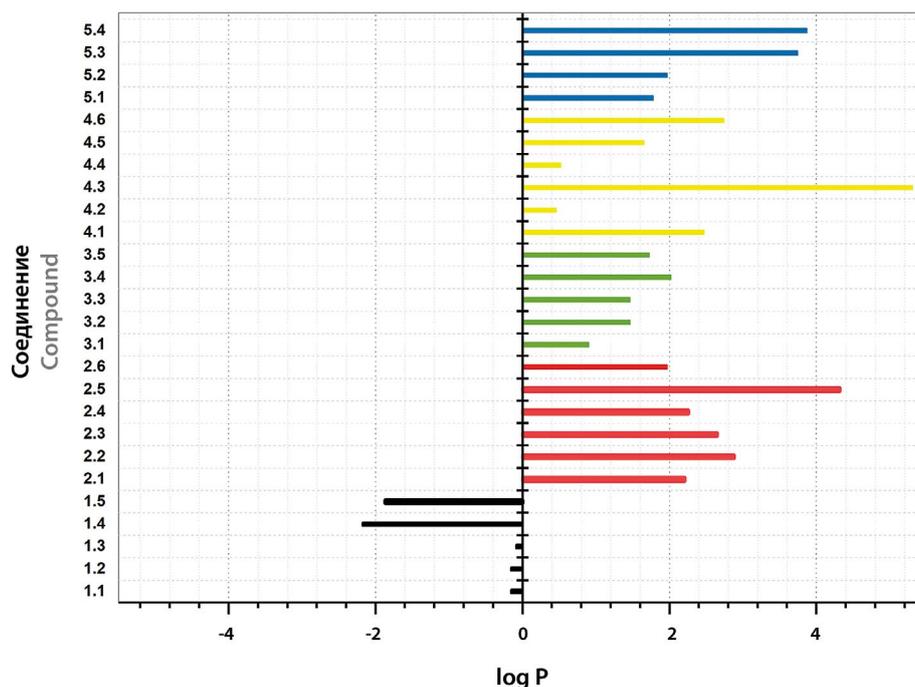


Рисунок 2. Сравнительная диаграмма липофильности природных соединений в сравнении с модифицированными синтетическими аналогами мангиферина.

Группа 1 – мангиферин и его структурные изомеры – черный; группа 2 – аминокпроизводные мангиферина – красный; группа 3 – ацилированные производные мангиферина – зеленый; группа 4 – алкилированные производные мангиферина – желтый; группа 5 – агликон норатириол и его производные – синий

Figure 2. Comparative lipophilicity diagram of natural compounds versus modified synthetic analogues of mangiferin.

Group 1 – mangiferin and its structural isomers – black; Group 2 – mangiferin amino derivatives – red; Group 3 – acylated mangiferin derivatives – green; Group 4 – alkylated mangiferin derivatives – yellow; Group 5 – aglycon noratyriol and its derivatives – blue

Наиболее вероятные виды биологической активности производных мангиферина – противоопухолевую, антиоксидантную, кардиопротективную – сопоставили с физико-химическими свойствами (липофильностью) и структурой (индексом Балабана, J) рассматриваемых соединений. Полученные результаты QSAR, представленные на рисунке 3 в трехмерном пространстве, оказались весьма информативными. Так, противоопухолевая активность (рисунок 3, А) наиболее максимально выражена у соединений со значениями липофильности от 0 до 2, при этом алкилированные производные мангиферина (4.1, 4.6) с наибольшей вероятностью обладают антипролиферативными свойствами. Мангиферин (1.1), как и его агликон (5.1) несколько уступают модифицированным молекулам, но проявляют высокую степень потенциальной активности ($P_a > 0,9$). Очевидно, что исходя из физико-химических свойств (log P) применение агликона целесообразно при пероральном приеме, в то время как мангиферин следует использовать парентерально в виде водных растворов. Введение дополнительного гликозидного фрагмента (1.4), так же как и модификация агликона не влияет на противоопухо-

левую активность и, следовательно, не имеет практического смысла.

Антиоксидантные свойства ярко выражены ($P_a > 0,8$) у всех анализируемых групп, кроме аминокпроизводных мангиферина и так же, как и в случае противоопухолевых свойств, параболически зависят от липофильности (рисунок 3, Б). Показано, что модификация структуры мангиферина путем ацилирования может рассматриваться как один из потенциальных путей получения соединений с более выраженной антиоксидантной активностью.

Наиболее высокая вероятность проявления кардиопротективных свойств присуща водорастворимым дисахариду (1.4) и биозиду (1.5) мангиферина, линейно снижаясь пропорционально уменьшению гидрофильных свойств соединений (рисунок 3, В). Отметим, что сам мангиферин не рассматривается как кардиопротектор, в то время как продукт его ацилирования (3.2), несмотря на большую липофильность, потенциально способен проявлять эти свойства.

Некоторые производные мангиферина (1.5, 3.5, 5.1) обладают вероятной фармакологической активностью в отношении регуляции конформации белков

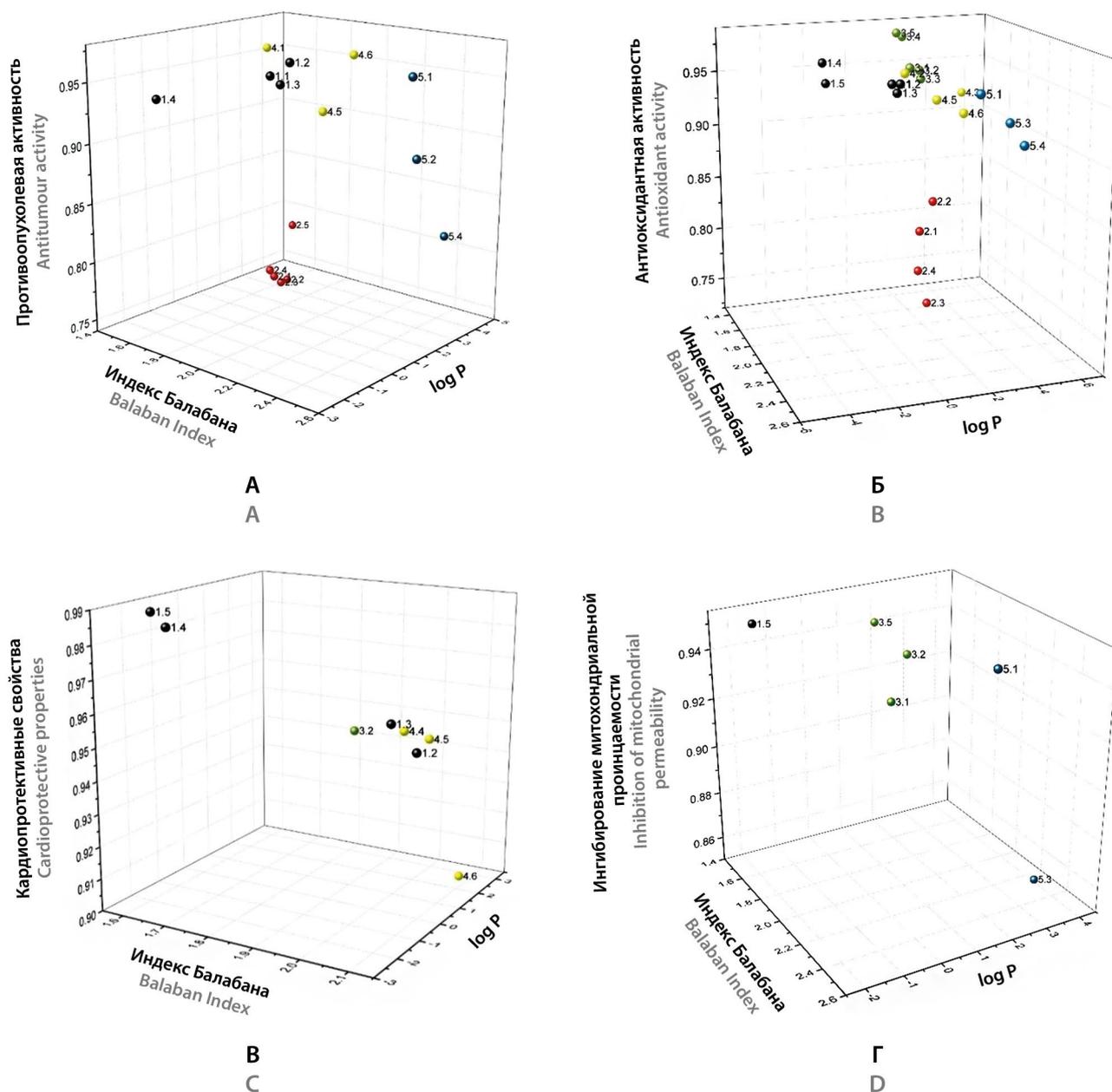


Рисунок 3. Трехмерные диаграммы структура-липофильность-биологическая активность для рассматриваемых производных мангиферина

А – противоопухолевая активность (выявлена у 15 соединений из 26); **Б** – антиоксидантная активность (выявлена у 21 соединений из 26); **В** – кардиопротективные свойства (выявлены у 8 соединений из 26); **Г** – регуляция апоптоза (выявлена у 6 соединений из 26)

Figure 3. Three-dimensional structure-lipophilicity-biological activity diagrams for the considered mangiferin's derivatives

A – antitumour activity (identified in 15 out of 26 compounds); **B** – antioxidant activity (identified in 21 out of 26 compounds); **C** – cardioprotective properties (identified in 8 out of 26 compounds); **D** – regulation of apoptosis (identified in 6 of 26 compounds)

митохондриальных пор (рисунок 3, Г). Отметим, что избирательные ингибиторы работы mPTP могут быть эффективны в лечении ишемической болезни сердца, ишемии сосудов головного мозга, а также при нейродегенеративных заболеваниях, предупреждая апоптоз клеток в условиях гипоксии [16]. Исходя из получен-

ных результатов QSAR-анализа, имеет смысл направленная химическая модификация структуры мангиферина путем ацилирования фрагментов молекулы, так же как и получение О-дигликозидов, либо гидролиз С-гликозидной связи, с высвобождением агликона норатириола.

Оптимизацию результатов QSAR-скрининга производных мангиферина продолжили с применением эмпирического правила Липински (таблица 2). Результаты ADMET моделирования на основе критериев подобия вещества лекарственному показали, что только 4 соединения (5.1, 5.2, 5.3, 5.4) имеют молекулярную массу не более 500 г/моль; содержат в своей структуре суммарно не более 10 акцепторов водородной связи (nON); не более пяти доноров водородной связи (nOHNH) протонов и одновременно достаточно гидрофильны ($\log P < 5$): норатириол и его ацилированные производные. Остальные производные и даже сам мангиферин не прошли тест на "drug-likeness". Однако, в литературе описано большое число примеров, когда биоактивные соединения именно растительного происхождения формально не соответствуют правилу пяти, но успешно применяются в качестве лекарственных средств [17].

Кроме того, стоит отметить, что большинство современных молекул-кандидатов, включая производные соединений природного происхождения, находятся на совершенно новом уровне структурной сложности, обладая уникальными физико-химическими свойствами. Их большая молекулярная масса, повышенная липофильность, значительное количество ароматических колец увеличивают потребность в стратегиях улучшения биодоступности, выходящих за рамки одной лишь оптимизации соединения. Для облегчения пероральной биодоступности новых ЛС, дальнейшего расширения разнообразия и сложности молекул должны быть использованы технологии систем доставки лекарств наноразмерного диапазона [18–20].

В ходе работы были также построены модели, позволяющие прогнозировать и численно оценивать вероятность проявления противоопухолевой, кардиопротективной и антиоксидантной активности новых соединений ксантонового ряда. На рисунке 4 приведен один из примеров полученной калибровки в трехмерном пространстве – модель на плоскости.

Оценку ошибки прогноза проводили методом кросс-валидации с исключением по одному образцу. Полученные средние отклонения от принимаемого за истинное значение активности (данные программы Pass) представлены в таблице 3.

Средняя ошибка прогнозируемого значения антиоксидантной и кардиопротективной активности не превышала 1 %, при высоком разбросе получаемых значений – в пределах 3 %. В случае противоопухолевого действия прецизионность модели низкая в связи с разбросом в значениях точек и их малым количеством на калибровочной плоскости.

Таблица 2. Выполнение критериев правила Липински для выборки ксантоновых С-гликозидов – производных мангиферина

Table 2. Implementation of the Lipinski rule criteria for sampling xanthone C-glycosides – derivatives of mangiferin

Соединение Compound	Mr, г/моль g/mol	nON	nOHNH	logP	Соответствие критериям правила Compliance with the criteria of the rule
1.1	422.34	11	8	-0.16	нет no
1.2	422.34	11	8	-0.16	нет no
1.3	436.37	11	7	-0.09	нет no
1.4	584.48	16	11	-2.18	нет no
1.5	584.48	16	11	-1.87	нет no
2.1	525.51	11	8	2.21	нет no
2.2	559.96	11	8	2.88	нет no
2.3	539.54	11	8	2.65	нет no
2.4	555.54	12	8	2.26	нет no
2.5	600.62	10	7	4.32	нет no
2.6	579.60	11	8	1.97	нет no
3.1	478.41	12	7	0.90	нет no
3.2	492.43	12	7	1.46	нет no
3.3	492.43	12	7	1.46	нет no
3.4	598.51	14	8	2.02	нет no
3.5	584.49	14	9	1.72	нет no
4.1	578.57	13	8	2.47	нет no
4.2	436.37	11	7	0.46	нет no
4.3	692.72	11	5	5.31	нет no
4.4	464.42	11	5	0.52	нет no
4.5	506.50	11	5	1.65	нет no
4.6	548.59	11	5	2.74	нет no
5.1	260.20	6	4	1.78	да yes
5.2	288.21	7	4	1.97	да yes
5.3	268.27	4	0	3.74	да yes
5.4	484.46	10	0	3.87	да yes

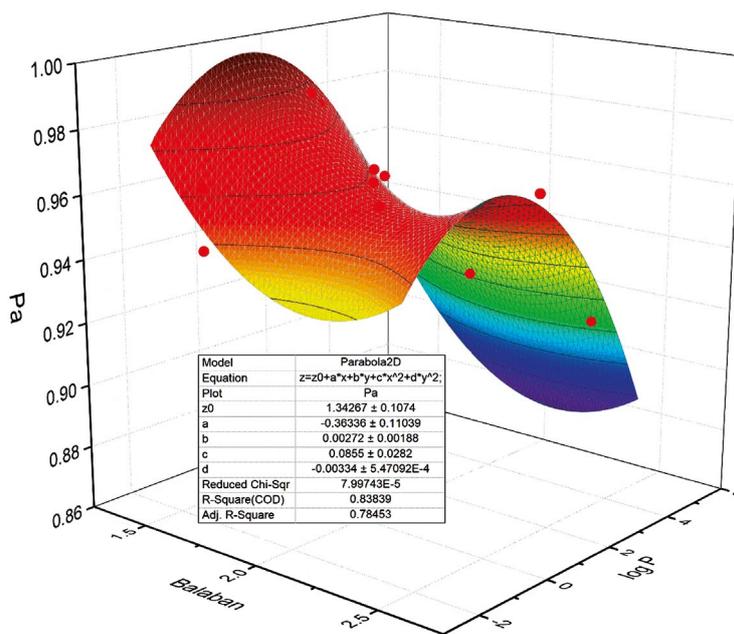


Рисунок 4. Параболическая модель, построенная по данным $\log P$, J и P_a (Pass) для прогноза антиоксидантных свойств производных мангиферина

Figure 4. Parabolic model constructed from $\log P$, J and P_a (Pass) data to predict the antioxidant properties of mangiferin derivatives

Таблица 3. Результаты кросс-валидации с исключением по одному образцу для построенных моделей прогноза активности производных мангиферина

Table 3. Results of the cross-validation with single sample exclusion for the constructed mangiferin derivatives activity prediction models

Модель прогноза активности Activity prediction model	Ошибка определения, % ($\bar{x} \pm SD$) Error of definition, % ($\bar{x} \pm SD$)
Антиоксидантная Antioxidant	$0,07 \pm 1,30$
Кардиопротективная Cardioprotective	$-0,73 \pm 2,73$
Противоопухолевая Antitumor	$-0,63 \pm 7,56$

Помимо кросс-валидации, провели оценку прогнозируемых вероятностей активности для теоретических производных мангиферина. Полученные результаты представлены в таблице 4 в сравнении со значениями, предсказываемыми программой Pass.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного QSAR-анализа описанных в литературе структур производных мангиферина установлено, что наибольшей кардиопротективной активностью обладает неомангиферин; наиболее вероятные ингибиторы митохондриального пути запуска апоптоза – агликон мангиферина и некоторые продукты его ацилирования; наиболее активные агонисты целостности мембран – молекулы с удлиненным сахарным фрагментом; наибольшая противоопухолевая активность, выраженная в усилении экс-

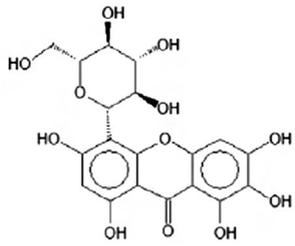
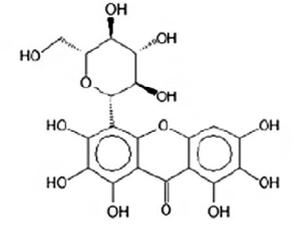
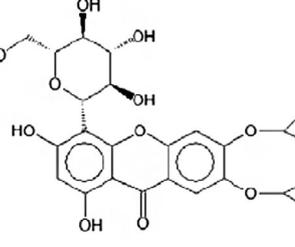
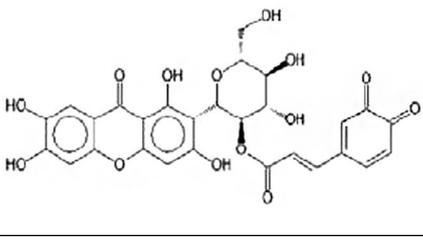
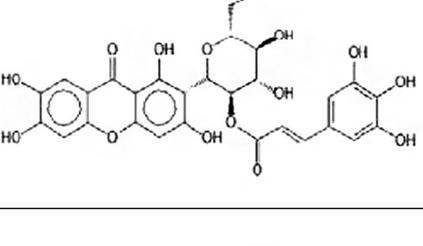
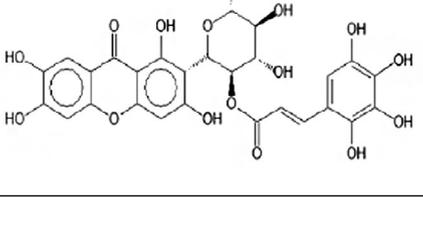
прессии гена TP53, характерна для изомангиферина. Принимая во внимание большой научный интерес к разнообразной биологической активности ксантоновых С-гликозидов, полученные результаты важны для демонстрации взаимосвязи между структурой и свойствами обсуждаемых молекул. Предложенные модели прогноза антиоксидантной, кардиопротективной и противоопухолевой активности на основании структуры и простейших физико-химических свойств открывают возможности прогнозирования действия природных и синтетических ксантоновых С-гликозидов, а также дальнейшего использования полученных результатов для направленного синтеза новых соединений на их основе.

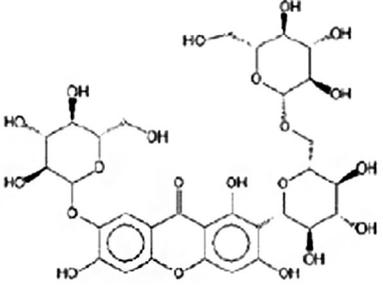
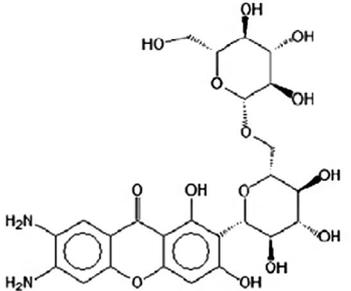
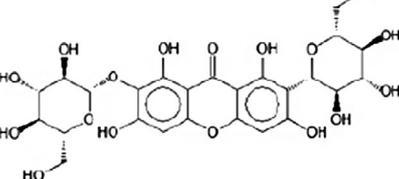
ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ishaque M., Bibi Y., Masood S., Al Ayoubi S., Qayyum A., Nisa S., Ahmed W. Xanthone C-glycosides isomers purified from *Dryopteris ramosa* (Hope) C. Chr. with bactericidal and cytotoxic prospects. *Saudi J Biol Sci.* 2022;29(2):1191–1196. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.09.047.
- Huang Q., Wang Y., Wu H., Yuan M., Zheng C., Xu H. Xanthone Glucosides: Isolation, Bioactivity and Synthesis. *Molecules.* 2021;26(18):5575. DOI: 10.3390/molecules26185575.
- Rubleva O. V. To the question of therapy and prevention of viral diseases. *RMZH.* 2012;11:571. (In Russ.)
- Lum P. T., Sekar M., Gan S. H., Jeyabalan S., Bonam S. R., Rani N. N. I. M., Ku-Mahdzir K. M., Seow L. J., Wu Y. S., Subramanian V., Fuloria N. K., Fuloria S. Therapeutic potential of mangiferin against kidney disorders and its mechanism of action: A review. *Saudi J Biol Sci.* 2022 Mar;29(3):1530–1542. DOI: 10.1016/j.sjbs.2021.11.016.
- Mittal S., Iqbal M. K., Iqbal B., Gupta M. M., Ali J., Baboota S. A pervasive scientific overview on mangiferin in the prevention and treatment of various diseases with preclinical and clinical updates. *Journal of Complementary and Integrative Medicine.* 2021;18(1):9–21. DOI: 10.1515/jcim-2019-0250.

Таблица 4. Проверка функциональности построенных моделей для прогноза активности производных мангиферина

Table 4. Validation of the functionality of the models built to predict the activity of mangiferin derivatives

Модель для активности Model for activity	Соединение Compound	$P_{\alpha (Pass)}$	P_{α}	$\frac{ P_{\alpha (Pass)} - P_{\alpha} }{P_{\alpha (Pass)}} \cdot 100, \%$
Противоопухолевая Antitumor		0,975	0,952	2,3
		0,962	0,951	1,1
		0,980	0,951	2,9
Антиоксидантная Antioxidant		0,975	0,975	0
		0,973	0,973	0
		0,972	0,974	0,2

Модель для активности Model for activity	Соединение Compound	$P_{\alpha} (Pass)$	P_{α}	$\frac{ P_{\alpha} (Pass) - P_{\alpha} }{P_{\alpha} (Pass)}, \%$
Кардиопротективная Cardioprotective		0,992	1,024	3,2
		0,982	0,989	0,7
		0,980	0,983	0,3

- Jyotshna, Khare P., Shanker K. Mangiferin: A review of sources and interventions for biological activities. *BioFactors*. 2016;42(5):504–514. DOI: 10.1002/biof.1308.
- Telang M., Dhulap S., Mandhare A., Hirwani R. Therapeutic and cosmetic applications of mangiferin: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*. 2013;23(12):1561–1580. DOI: 10.1517/13543776.2013.836182.
- Ehianeta T. S., Laval S., Yu B. Bio- and chemical syntheses of mangiferin and congeners. *BioFactors*. 2016;42(5):445–458. DOI: 10.1002/biof.1279.
- Singh S. K., Sinha S. K., Prasad S. K., Kumar R., Bithu B. S., Kumar S. S., Singh P. Synthesis and evaluation of novel analogues of mangiferin as potent antipyretic. *Asian Pac J Trop Med*. 2011;4(11):866–869. DOI: 10.1016/S1995-7645(11)60210-1.
- Singh S. K., Kumar Y., Kumar S., Sharma V. K., Dua K., Samad A. Antimicrobial evaluation of mangiferin and its synthesized analogues. *Indian J Pharm Sci*. 2009;71(3):328–331. DOI: 10.4103/0250-474X.56023.
- Popov V. I. ChemicPen. Certificate of official registration of a software № 2005612073. Rospatent. 2005.
- Miličević A., Šinko G. Use of connectivity index and simple topological parameters for estimating the inhibition potency of acetylcholinesterase. *Saudi Pharm J*. 2022;30(4):369–376. DOI: 10.1016/j.jsps.2022.01.025.
- Marukhlenko A. V., Morozova, M. A., Mbarga, A. M. J., Antipova N. V., Syroeshkin A. V., Podoprigrora, I. V., Maksimova T. V. Chelation of Zinc with Biogenic Amino Acids: Description of Properties Using Balaban Index, Assessment of Biological Activity on Spirostrom Ambiguum Cellular Biosensor, Influence on Biofilms and Direct Antibacterial Action. *Pharmaceutics*. 2022;15:979. DOI: 10.3390/ph15080979.
- Popov V. I. ChemicDescript. Certificate of official registration of a software № 2003612305. Rospatent. 2003.
- Hadda T. B., Rastija V., AlMalki F., Titi A., Touzani R., Mabkhot Y. N., Khalid S., Zarrouk A., Siddiqui B. S. Petra/Osiris/Molinspiration and molecular docking analyses of 3-hydroxy-indolin-2-one derivatives as potential antiviral agents. *Current Computer-Aided Drug Design*. 2021;17(1):123–133. DOI: 10.2174/1573409916666191226110029.
- Yao H., Xie Q., He Q., Zeng L., Long J., Gong Y., Li X., Li X., Liu W., Xu Z., Wu H., Zheng C., Gao Y. Pretreatment with Panaxatriol Saponin Attenuates Mitochondrial Apoptosis and Oxidative Stress to Facilitate Treatment of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury via the Regulation of Keap1/Nrf2 Activity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2022;2022:9626703. DOI: 10.1155/2022/9626703.
- Carmichael N., Day P. J. R. Cell Surface Transporters and Novel Drug Developments. *Front Pharmacol*. 2022;13:852938. DOI: 10.3389/fphar.2022.852938.
- Madkhali O. A. Perspectives and Prospective on Solid Lipid Nanoparticles as Drug Delivery Systems. *Molecules*. 2022;27(5):1543. DOI: 10.3390/molecules27051543.
- Hamdy N. M., Eskander G., Basalious E. B. Insights on the Dynamic Innovative Tumor Targeted-Nanoparticles-Based Drug Delivery Systems Activation Techniques. *Int J Nanomedicine*. 2022;17:6131–6155. DOI: 10.2147/IJN.S386037.
- Morozova M. A., Tumasov V. N., Kazimova I. V., Maksimova T. V., Uspenskaya E. V., Syroeshkin A. V. Second-order scattering quenching in fluorescence spectra of natural humates as a tracer of formation stable supramolecular system for the delivery of poorly soluble antiviral drugs on the example of mangiferin and favipiravir. *Pharmaceutics*. 2022;14(4):767. DOI: 10.3390/pharmaceutics14040767.