

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ХАЛКОНОВ РАСЧЕТНЫМИ МЕТОДАМИ

С. Е. Синютина✉, С. В. Романцова, А. Г. Шубина, Л. В. Розенблюм

*Кафедра биохимии и фармакологии, sinjutina_s_e@mail.ru;
ФБГОУ ВО «Тамбовский государственный университет
имени Г. Р. Державина», Тамбов, Россия*

Ключевые слова: биологическая активность; квантово-химические расчеты; сайты метаболизма; токсичность; халконы.

Аннотация: Проведен квантово-химический расчет распределения электронной плотности в молекулах 15 халконов, содержащих электронодонорные и электроноакцепторные заместители. Выполнен расчет предположительной биологической активности; определены вероятные пути метаболизма в организме, токсичность исследуемых халконов и продуктов их метаболизма. Высокая вероятность активности халконов как мембранопротекторов и агонистов целостности мембран обусловлена сосредоточением наибольшей электронной плотности на α -атоме углерода. Не обнаружено прямой зависимости между зарядом на α -атоме углерода и вероятностью проявления мембранопротекторной активности, предположительно, из-за стерических затруднений при наличии заместителей одновременно в двух ароматических фрагментах.

Введение

Для создания новых лекарственных препаратов проводится активный поиск перспективных органических соединений как природного, так и синтетического происхождения. Растительное сырье является источником различных биологически активных флавоноидов, одной из важных категорий которых являются халконы. Халконы обладают рядом важных преимуществ: они легко синтезируются, могут выступать как промежуточные продукты для синтеза других биологически активных соединений, обладают высокой реакционной способностью благодаря наличию α -, β -ненасыщенной связи в циннамоильном фрагменте. Халконы и их производные проявляют разнообразные виды биологической активности (антиоксидантную, противовоспалительную, антибактериальную, противогрибковую и др.) и находят применение в медицине [1, 2]. Антиоксидантная активность халконов объясняется их способностью связывать активные формы кислорода [2 – 4]. Предполагается, что высокие антиоксидантные свойства халконов коррелируют с их биологической активностью [5].

Молекулы халконов могут быть очень разнообразными по строению, вероятно, этим и объясняется такой широкий спектр их биологической активности. Тестировать большое количество соединений *in vivo* экономически и практически нецелесообразно. Необходимы расчетные методы, с помощью которых возможен расчет параметров строения молекулы и предварительный отбор тех структур, которые с наибольшей вероятностью будут проявлять тот или иной вид активности. Кроме того, вещество должно не только обладать достаточной эффективностью, но и демонстрировать соответствующие характеристики ADMET (*absorption, distribution, metabolism, excretion and toxicity*).

В настоящее время существует ряд компьютерных программ, которые позволяют строить математические QSAR- и SAR-модели, отражающие зависимость биологической активности органических соединений от их строения [6]. Аббревиатура QSAR (*англ.* Quantitative Structure-Activity Relationship) обычно используется для любых моделей, связывающих строение молекулы вещества и его свойства, в том числе и физико-химические. Если рассматривается зависимость именно биологической активности вещества от строения его молекулы, то используют аббревиатуру SAR (*англ.* Structure-Activity Relationship). Сервисы построения моделей для расчета биологической активности, сайтов метаболизма и токсичности соединений собраны на портале Way2Drug [7]. Для расчета параметров структуры молекул соединения используют квантово-химические методы. С их помощью можно провести оптимизацию геометрии молекулы, определить маллиkenовские заряды и электронные плотности на атомах, индексы ненасыщенности, дипольные моменты молекул и другие ее параметры [8 – 12].

Цель работы – изучение структурных особенностей халконов с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в ароматических фрагментах и определение связи между строением и биологической активностью данных соединений.

Материалы и методы

Оптимизацию геометрии молекулы и расчет распределения электронной плотности на атомах, входящих в структуру халконов, проводили с использованием полуэмпирического метода PM3. Для анализа биологических эффектов органических веществ и предсказания фармакологических и токсикологических свойств использовали сервисы, представленные на портале Way2Drug. Определение биологической активности осуществляли с помощью сервиса PASS Online, расчет токсичности исследуемых халконов и продуктов их метаболизма проводили с использованием программного обеспечения GUSAR, определение сайтов метаболизма – с помощью веб-сервиса SOMP. Для введения данных о структуре молекул использовали редактор Marvin JS.

Обсуждение результатов

Рассчитана величина маллиkenовских зарядов и электронной плотности в молекулах нескольких производных халконов. Структурно данные соединения представляют собой два ароматических шестичленных кольца, между которыми присутствует циннамоильный фрагмент – карбонильная группа и сопряженная с ней двойная связь углерод – углерод.

С ароматической структурой и карбонильной группой могут сопрягаться и электронные структуры заместителей в положениях 2, 4, 6, 2', 4' и 6'. Возникающее в результате действия индуктивных и мезомерных эффектов заместителей перераспределение электронной плотности в молекуле может сказываться на их биологической активности. Рассмотрены халконы (рис. 1, табл. 1), содержащие один или два заместителя (в положениях 4 и 2), либо три заместителя (в положениях 2, 4 и 4').

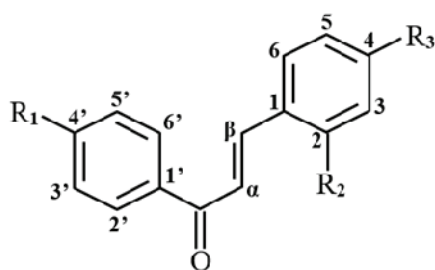


Рис. 1. Структурная формула замещенных халконов

Таблица 1

Строение исследованных халконов

Соединение	Заместители
I	$R_1 = \text{COOH}, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$
II	$R_1 = R_2 = \text{H}, R_3 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$
III	$R_1 = \text{NH}_2, R_2 = \text{H}, R_3 = \text{N}(\text{CH}_3)_2$
IV	$R_1 = \text{COOH}, R_2 = R_3 = \text{OCH}_3$
V	$R_1 = \text{H}, R_2 = R_3 = \text{OCH}_3$
VI	$R_1 = \text{COOH}, R_2 = R_3 = \text{OCH}_3$
VII	$R_1 = \text{COOH}, R_2 = R_3 = \text{OH}$
VIII	$R_1 = \text{H}, R_2 = R_3 = \text{OH}$
IX	$R_1 = \text{NH}_2, R_2 = R_3 = \text{OH}$
X	$R_1 = \text{COOH}, R_2 = R_3 = \text{Cl}$
XI	$R_1 = \text{H}, R_2 = R_3 = \text{Cl}$
XII	$R_1 = \text{NH}_2, R_2 = R_3 = \text{Cl}$
XIII	$R_1 = R_2 = R_3 = \text{COOH}$
XIV	$R_1 = \text{H}, R_2 = R_3 = \text{COOH}$
XV	$R_1 = \text{NH}_2, R_2 = R_3 = \text{COOH}$

Таблица 2

**Значения вероятности мембранозащитного действия халконов P_a ,
маллиkenовских зарядов и электронной плотности
на атомах углерода циннамоильной группы**

Халкон	Вероятность биологической активности P_a		Маллиkenовские заряды q , а.е.			Электронная плотность		
	Мембрано-протектор	Агонист целостности мембран	$C_{\text{карб}}$	C_α	C_β	$C_{\text{карб}}$	C_α	C_β
I	0,866	0,829	0,299	-0,272	0,002	3,701	4,272	3,998
II	0,895	0,885	0,300	-0,261	-0,012	3,700	4,261	4,012
III	0,845	0,784	0,309	-0,256	-0,019	3,691	4,256	4,019
IV	0,855	0,850	0,295	-0,251	-0,011	3,705	4,251	4,011
V	0,885	0,896	0,298	-0,242	-0,022	3,702	4,242	4,022
VI	0,816	0,793	0,306	-0,236	-0,031	3,694	4,236	4,031
VII	0,885	0,899	0,293	-0,244	-0,017	3,707	4,244	4,017
VIII	0,919	0,932	0,298	-0,237	-0,027	3,702	4,237	4,027
IX	0,855	0,883	0,306	-0,231	-0,036	3,694	4,231	4,036
X	0,827	0,830	0,292	-0,232	-0,037	3,708	4,232	4,037
XI	0,885	0,857	0,297	-0,227	-0,044	3,703	4,227	4,044
XII	0,787	0,755	0,305	-0,214	-0,064	3,695	4,214	4,064
XIII	0,862	0,800	0,287	-0,192	-0,091	3,713	4,192	4,091
XIV	0,863	0,801	0,291	-0,186	-0,100	3,709	4,186	4,100
XV	0,794	0,532	0,298	-0,177	-0,110	3,702	4,177	4,110

Результаты квантово-химических расчетов характеристик молекул халконов и вероятности проявления биологической активности приведены в табл. 2.

Выбраны заместители, обладающие как электронодонорными, так и электроноакцепторными свойствами. Соединение II имеет электронодонорный заместитель – N,N-диметиламиногруппу в положении 4, а в молекуле V в положениях 4 и 2 присутствуют метоксигруппы, также обладающие электронодонорными свойствами, но меньшими по величине, чем у N,N-диметиламиногруппы. Халкон VIII имеет в тех же положениях гидроксигруппы, электронодонорные свойства которых еще несколько ниже. В положениях 4 и 2 соединения XI присутствуют атомы хлора. Они, как и предыдущие группы, обладают отрицательным индуктивным и положительным мезомерным эффектами. Но у атомов галогенов (в отличие от групп –OH, –OCH₃, –N(CH₃)₂) абсолютная величина мезомерного эффекта меньше, чем у индуктивного. Поэтому эти заместители обладают уже электроноакцепторными свойствами, которые еще выше у карбоксильных групп в тех же положениях бензольного кольца у соединения XIV, так как у группы –COOH оба электронных эффекта отрицательные. Следствием перераспределения электронной плотности является изменение малликеновских зарядов и электронной плотности: электронная плотность на атоме карбонильной группы и β-атоме углерода с ростом электроноакцепторных свойств заместителей увеличивается, на α-атоме углерода снижается. У каждого из перечисленных халконов (II, V, VIII, XI, XIV) есть производные, содержащие электронодонорную аминогруппу или электроноакцепторную карбоксильную группу в положении 4'. В каждой тройке соединений при увеличении донорности группы (то есть при переходе от карбоксигруппы к аминогруппе) на атомах углерода карбонильной группы и α-атоме углерода электронная плотность снижается, а на β-атоме углерода – увеличивается.

Расчет показывает, что наибольшая электронная плотность (и, соответственно, максимальный отрицательный заряд) сосредоточена на α-атоме углерода. Это позволяет предположить, что именно данный атом углерода способен взаимодействовать со свободно радикальными активными формами кислорода, прежде всего гидроксил-радикалом HO·. Такое взаимодействие приведет к нейтрализации активных форм кислорода, и, следовательно, защитит мембраны клеток от окисления и последующего разрушения.

Прогноз мембранопротекторной активности халконов осуществляли с помощью сервиса PASS Online на портале Way2Drug. Проведенные расчеты позволяют предположить, что халконы действительно могут выступать как протекторы мембран и как агонисты целостности мембраны. Значения вероятности проявления такой биологической активности P_a приведены в табл. 2. Вероятность считается достаточно высокой, если $P_a > 0,7$. Для всех исследуемых соединений P_a соответствует данному критерию.

На рисунках 2 и 3 представлены вероятности проявления биологической активности халконов P_a . Халконы объединены в группы по три соединения, в каждой из которых заместители R₂ и R₃ одинаковы, а заместитель R₁ отличается.

В каждой группе халконов наибольшая вероятность наличия такой биологической активности характерна для соединений, не содержащих заместителей в положении 4'. Введение в положение 4' карбоксильной группы снижает вероятность мембранозащитной активности, введение в то же положение аминогруппы снижает ее в еще большей степени. В литературе [4] представлены данные о прямопропорциональной зависимости антиоксидантных свойств халконов от заряда на α-атоме углерода. Расчет показывает, что такой же прямой зависимости для вероятности мембранопротекторной активности не наблюдается. Возможно, наличие заместителей одновременно в двух ароматических фрагментах создает пространственные препятствия для взаимодействия активных форм кислорода с α-атомом углерода.

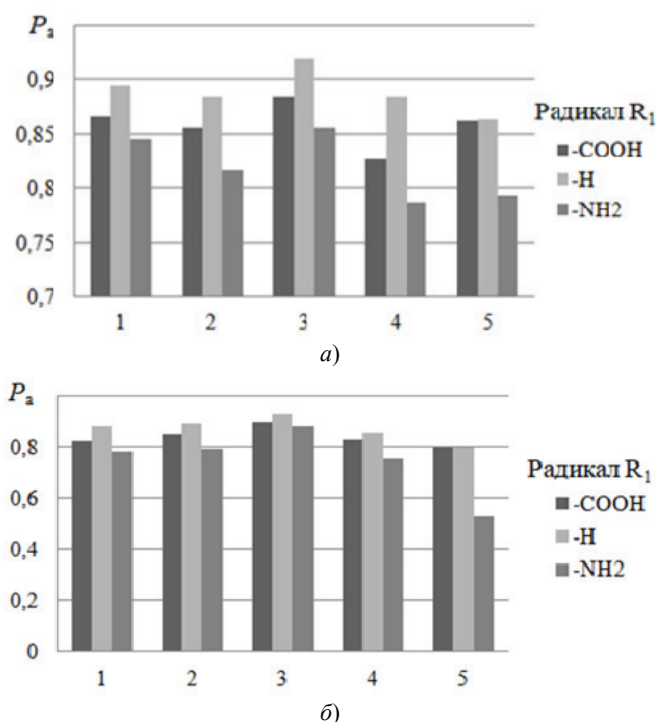


Рис. 2. Вероятность действия халконов как протекторов мембран (а) и агонистов целостности мембран (б):

радикалы R_2, R_3 : 1 – $R_2 = H, R_3 = N(CH_3)_2$; 2 – $R_2 = R_3 = OCH_3$; 3 – $R_2 = R_3 = OH$; 4 – $R_2 = R_3 = Cl$; 5 – $R_2 = R_3 = COOH$

Таким образом, халконы с заместителями в положениях 2 и 4 потенциально можно использовать как вещества, позволяющие сохранить целостность клеточной мембраны. Самую высокую вероятность такого действия имеет халкон с гидроксильными группами в этих положениях. Несколько ниже активность халконов с другими электронодонорными группами (N,N-диметиламиногруппой или метоксигруппами). Еще заметнее снижает активность присутствие электроноакцепторных групп, таких как атомы галогенов и карбоксильная группа.

Использование органических соединений в качестве протекторов мембран возможно только в том случае, если они не обладают токсическим действием. Есть возможность предварительного расчета токсичности органических соединений с учетом их метаболизма с использованием программного обеспечения GUSAR. С помощью этой программы можно определить токсичность веществ для крыс. Программа рассчитывает такой параметр, как ЛД₅₀ (полулетальная доза) и определяет класс опасности вещества. Результаты расчета представлены в табл. 3.

Величина ЛД₅₀ рассчитывается в ммоль/кг или мг/кг и характеризует среднюю концентрацию вещества, вызывающую гибель половины членов испытываемой группы. Это один из самых распространенных показателей того, насколько опасным является органическое соединение для организма.

Все исследуемые соединения имеют низкий класс опасности. Нет четкой зависимости значений ЛД₅₀ от строения молекул. В большинстве случаев соединения, не содержащие заместителя в положении 4' имеют экстремальные значения по отношению к замещенным соединениям (либо максимальные, либо минимальные).

Таблица 3

Токсичность халконов в зависимости от способа введения

Халкон	ЛД50 для крыс Log10, (ммоль/кг)/(мг/кг)				Класс опасности
	ВБ	ВВ	ПР	ПК	ВБ/ВВ/ПР/ПК
I	-0,272/157,8	-0,174/198,00	0,945/2605,0	0,577/1114,0	4/4/5/5
II	0,045/311,2	-0,771/47,45	0,784/1704,0	0,422/741,2	4/4/4/4
III	-0,209/155,2	-0,668/53,93	0,966/2324,0	0,745/1398,0	4/4/5/5
IV	0,062/359,9	-0,048/279,70	0,967/2894,0	0,924/2623,0	4/4/5/не токсичен
V	0,479/809,1	-0,403/106,00	1,190/4160,0	1,063/3009,0	5/4/5/ не токсичен
IV	0,308/575,4	-0,500/89,52	0,894/2218,0	0,952/2536,0	5/4/5/ не токсичен
IV	0,151/402,1	-0,015/274,40	1,087/3473,0	0,828/1911,0	4/4/5/5
III	0,273/439,3	-0,317/122,60	0,906/2049,0	0,778/1525,0	4/4/5/5
IX	0,369/630,4	-0,412/104,2	1,108/3455,0	0,873/2011,0	4/4/5/5
X	0,001/321,9	-0,168/218,20	0,707/1634,0	0,734/1739,0	4/4/4/5
XI	0,004/294,1	-0,775/48,92	0,577/1100,0	0,627/1234,0	4/4/4/5

Примечание: ВБ – внутривенно, ВВ – внутривенно, ПР – перорально, ПК – подкожно.

Следовательно, расчет токсичности – необходимая стадия выбора халкона, который можно будет использовать для создания фармацевтических мембрано-протекторных препаратов.

Многие ксенобиотики, попадающие в организм, подвергаются действию ферментов системы микросомального окисления. Образующиеся продукты также не должны быть токсичными для организма. Определены основные сайты метаболизма исследуемых халконов с использованием веб-сервиса SOMP (табл. 4).

Для халконов, содержащих N,N-диметиламиногруппу и метоксигруппу, основным направлением действия ферментов микросомальной системы окисления является реакция деметилирования (отщепления метильной группы от атомов азота и кислорода соответственно). Реакция происходит при участии цитохромов CYP3A4, YP2D6, CYP2C19, CYP2C9, CYP1A2, являющихся изоформами цитохрома P450. В получаемых продуктах вместо метоксигруппы будет присутствовать гидроксильная группа, вместо N,N-диметиламиногруппы – N-метиламиноили аминогруппы. Образующиеся группы увеличивают сродство продукта метаболизма к воде, что способствует более быстрому выведению их из организма вместе с мочой. Фермент CYP2C9 с высокой вероятностью может окислять атом азота в халконах I – III с образованием изонитросоединений – оксимов. Вероятность протекания данной реакции максимальна для соединения III с двумя азотсодержащими группами. Такой же фермент может проявлять высокую активность в окислении атомов азота аминогруппы в соединениях IX, XII и XV. Для двух последних соединений по данным расчета это единственные реакции обезвреживания с помощью ферментов микросомальной системы окисления.

Для соединения IX, содержащего две гидроксильные группы в положениях 2 и 4, возможна также реакция конъюгации с глюкуроновой кислотой при участии фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы. Эта же реакция по данным расчета является единственно возможной метаболической реакцией для халконов VII и VIII. Соединения XI, XIII и XIV, в молекулах которых присутствуют только атомы хлора и карбоксильные группы, подвергаются метаболизму с небольшой вероятностью.

Таблица 4

Вероятность метаболизма халконов различными ферментами

Халкон	Тип реакции	Фермент					
		CYP3A4	CYP2D6	CYP2C19	CYP2C9	CYP1A2	УДФ-ГТ
I	Деметилирование	0,935	0,936	0,872	0,874	0,878	
	N-окисление				0,704		
II	Деметилирование	0,963	0,971	0,941	0,927	0,946	
	N-окисление				0,819		
III	Деметилирование	0,950	0,958	0,910	0,902	0,930	
	N-окисление				0,889; 0,731		
IV	Деметилирование		0,771	0,774; 0,702	0,729		
V	Деметилирование	0,713	0,880; 0,817	0,827; 0,775	0,806; 0,724	0,747	
VI	Деметилирование		0,808; 0,737	0,760; 0,718	0,893; 0,749		
VII	Конъюгация						0,720
VIII	Конъюгация						0,875; 0,802
IX	N-окисление				0,911		
	Конъюгация						0,732
XII	N-окисление				0,917		
XV	N-окисление				0,899		

Расчет также показал, что токсичность продуктов метаболизма халконов находится примерно на том же уровне, что и токсичность исходных халконов (табл. 5).

Заключение

Проведен квантово-химический расчет характеристик пятнадцати молекул халконов с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями. Установлено, что введение заместителей в положения 2, 4 и 4' влияет на распределение электронной плотности на атомах углерода циннамоильного фрагмента. С увеличением электронодонорных свойств заместителей наблюдается снижение электронной плотности на атомах углерода карбонильной группы и α -атоме углерода и увеличение этого параметра на β -атоме углерода. По данным расчета радикалы активных форм кислорода будут выбирать для атаки α -атом углерода, так как на нем сосредоточена наибольшая электронная плотность. Полученные результаты не противоречат известным литературным данным.

Активность α -атома углерода циннамоильного фрагмента при взаимодействии с активными формами кислорода позволяет халконам проявлять свойства антиоксидантов и защищать от разрушения мембраны клеток. Высокую вероятность активности халконов как мембранопротекторов и агонистов целостности мембран подтверждает и расчет биологической активности с помощью сервиса PASS

Таблица 5

**Токсичность продуктов метаболизма халконов
в зависимости от способа введения**

Халкон	Продукт метаболизма	Класс опасности				
		ВБ	ВВ	ПР	ПК	
I	1 деметилирование: $-N(CH_3)_2 \rightarrow -NHCH_3$	4	4	5	5	
	2 окисление: $-N(CH_3)_2 \rightarrow -N(CH_3)(OH)$			4		
	3 деметилирование: $-N(CH_3)_2 \rightarrow -NH_2$	5				
	4 окисление: $-N(CH_3)_2 \rightarrow -NH(OH)$	4		5		
II	1 деметилирование: $-N(CH_3)_2 \rightarrow -NHCH_3$			4		
	2 деметилирование: $-N(CH_3)_2 \rightarrow -NH_2$	5				
	3 окисление: $-N(CH_3)_2 \rightarrow -N(CH_3)(OH)$	4		4		
	4 окисление: $-N(CH_3)_2 \rightarrow -NH(OH)$			5		
III	1 деметилирование: $-N(CH_3)_2 \rightarrow -NHCH_3$	5		4	5	Не токсичен
	2 окисление: $-N(CH_3)_2 \rightarrow -N(CH_3)(OH)$				4	
	3 деметилирование: $-N(CH_3)_2 \rightarrow -NH_2$				5	
	4 окисление: $-N(CH_3)_2 \rightarrow -NH(OH)$				4	4
	5 окисление: $-NH_2 \rightarrow -NH(OH)$					
	6 окисление: $-N(CH_3)_2 \rightarrow -NH(OH)$ окисление: $-NH_2 \rightarrow -NH(OH)$					
	7 деметилирование: $-N(CH_3)_2 \rightarrow -NH_2$ окисление: $-NH_2 \rightarrow -NH(OH)$		5			
IV	1 деметилирование: $-OCH_3 \rightarrow -OH$	4	5		Не токсичен	
	2 деметилирование: $2 -OCH_3 \rightarrow 2 -OH$				5	
V	1 деметилирование: $-OCH_3 \rightarrow -OH$	5			Не токсичен	
	2 деметилирование: $2 -OCH_3 \rightarrow 2 -OH$				5	
VI	1 деметилирование: $-OCH_3 \rightarrow -OH$	5			4	Не токсичен
	2 деметилирование: $-OCH_3 \rightarrow -OH$ окисление: $-NH_2 \rightarrow -NH(OH)$			4		
	3 деметилирование: $2 -OCH_3 \rightarrow 2 -OH$			5		5
	4 деметилирование: $2 -OCH_3 \rightarrow 2 -OH$ окисление: $-NH_2 \rightarrow -NH(OH)$					
IX	окисление: $-NH_2 \rightarrow -NH(OH)$	5		4		Не токсичен
XII	окисление: $-NH_2 \rightarrow -NH(OH)$					
XV	окисление: $-NH_2 \rightarrow -NH(OH)$	4		5		5

Online ($P_a > 0,7$). Самую высокую вероятность такого действия имеет халкон с гидроксильными группами в положениях 2 и 4.

Определены основные сайты метаболизма исследуемых халконов и рассчитана токсичность как исходных халконов, так и всех вероятных продуктов их метаболизма. Эти соединения можно отнести к малоопасным. Можно рекомендовать исследуемые халконы для разработки мембранопротекторных препаратов.

Список литературы

1. Pharmacological Properties of Chalcones: A Review of Preclinical Including Molecular Mechanisms and Clinical Evidence / B. Salehi, C. Quispe, I. Chamkhi [et al.] // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 18, No. 11. – Art. 592654. doi: 10.3389/fphar.2020.592654
2. Флавоноиды: биохимия, биофизика, медицина / Ю. С. Тараховский, Ю. А. Ким, Б. С. Абдрасилов [и др.]. – Пущино : Synchronobook, 2013. – 307 с.
3. Gaikwad, P. Radiation and quantum chemical studies of chalcone derivatives / P. Gaikwad, K. I. Priyadarsini, S. Naumov, B. S. Rao // *Journal of Physical Chemistry A*. – 2010. – Vol. 5, No. 114(30). – P. 7877 – 7885. doi: 10.1021/jp103382x
4. Оганесян, Э. Т. Использование квантово-химических параметров для прогнозирования антирадикальной (но) активности родственных структур, содержащих циннамоильный фрагмент. I. Производные коричной кислоты, халкона и флаванона / Э. Т. Оганесян, С. С. Шатохин, А. А. Глушко // *Фармация и фармакология*. – 2019. – № 7(1). – С. 53 – 66. doi:10.19163/2307-9266-2019-7-1-53-66
5. Characterization, molecular modeling and pharmacology of some 2'-hydroxy-chalcone derivatives as SARS-CoV-2 inhibitor / M. Nasir Uddin, S. Samina Ahmed, M. Uzzaman [et al.] // *Results in Chemistry*. – 2022. – Vol. 4. – P. 100329. doi: 10.1016/j.rechem.2022.100329
6. A Guide to in Silico Drug Design / Y. Chang, B. A. Hawkins, J. J. Du, P. W. Groundwater, D. E. Hibbs, F. Lai // *Pharmaceutics*. – 2023 – Vol. 15, No. 49. doi: 10.3390/pharmaceutics15010049
7. Поройков, В. В. Компьютерное конструирование лекарств: от поиска новых фармакологических веществ до системной фармакологии / В. В. Поройков // *Биомедицинская химия*. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 30 – 41.
8. Revealing the role of fluorine pharmacophore in chalcone scaffold for shifting the MAO-B selectivity: investigation of a detailed molecular dynamics and quantum chemical study / F. A. Olotu, M. Joy, M. A. Abdelgawad [et al.] // *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. – 2021. – Vol. 39(16). – P. 6126 – 6139. doi: 10.1080/07391102.2020.1796803
9. Spectroscopic, chemical reactivity, molecular docking investigation and QSAR analyses of (2E)-1-(3-bromo-2-thienyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one / P. Ramesh, M. L. Caroline, S. Muthu [et al.] // *Spectrochimica Acta Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy*. – 2019. – Vol. 5, No. 222. – P. 117190. doi: 10.1016/j.saa.2019.117190
10. Design, syntheses, theoretical calculations, MM-GBSA, potential anti-cancer and enzyme activities of novel Schiff base compounds / H. Yalazan, D. Koç, F. AydınKose [et al.] // *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. – 2023. – Vol. 3. – P. 1 – 14. doi: 10.1080/07391102.2023.2274972
11. Nandi, S. QSAR of Chalcones Utilizing Theoretical Molecular Descriptors / S. Nandi, M. C. Bagchi // *Current Computer – Aided Drug Design*. – 2015. – Vol. 11, No. 2. – P. 184 – 193. doi: 10.2174/1573409911666150702101559
12. Characterization, molecular modeling and pharmacology of some 2'-hydroxychalcone derivatives as SARS-CoV-2 inhibitor / U. M. Nasir, A. S. Samina, M. Uzzaman [et al.] // *Results in Chemistry*. – 2022. – Vol. 4. – Art. 100329. doi: 10.1016/j.rechem.2022.100329

A Study of the Structure and Biological Activity of Chalcones Using Computational Methods

S. E. Sinyutina✉, S. V. Romantsova, A. G. Shubina, L. V. Rosenblum

Department of Biochemistry and Pharmacology, sinjutina_s_e@mail.ru;
Derzhavin Tambov State University, Tambov, Russia

Keywords: biological activity; quantum chemical calculations; metabolic sites; toxicity; chalcones.

Abstract: A quantum chemical calculation of the electron density distribution in molecules of 15 chalcones containing electron-donating and electron-accepting substituents was carried out. The estimated biological activity was calculated; the probable pathways of metabolism in the body, the toxicity of the studied chalcones and their metabolic products were determined. The high probability of chalcone activity as membrane protectors and membrane integrity agonists is due to the highest electron density concentration on the α -carbon atom. No direct relationship was found between the charge on the α -carbon atom and the likelihood of membrane-protective activity, presumably due to steric hindrance in the presence of substituents in two aromatic fragments simultaneously.

References

1. Salehi B., Quispe C., Chamkhi I., El Omari N., Balahbib A., Sharifi-Rad J., Bouyahya A., Akram M., Iqbal M., Docea A.O., Caruntu C., Leyva-Gómez G., Dey A., Martorell M., Calina D., López V., Les F. Pharmacological Properties of Chalcones: A Review of Preclinical Including Molecular Mechanisms and Clinical Evidence, *Frontiers in Pharmacology*, 2021, vol. 18, no. 11, art. 592654. doi: 10.3389/fphar.2020.592654
2. Taraxovskij Yu.S., Kim Yu.A., Abdrasilov B.S. [et al.], *Flavonoidy: bioximiya, biofizika, medicina* [Flavonoids: biochemistry, biophysics, medicine], Pushhino: Synchronbook, 2013, 307 p. (In Russ.)
3. Gaikwad P., Priyadarsini K.I., Naumov S., Rao B.S. Radiation and quantum chemical studies of chalcone derivatives, *Journal of Physical Chemistry A*, 2010, vol. 5, no. 114(30), pp. 7877-7885, doi: 10.1021/jp103382x
4. Oganessian E.T., Shatoxin S.S., Glushko A.A. [Use of quantum chemical parameters to predict the antiradical (but) activity of related structures containing a cinnamoyl moiety. I. Derivatives of cinnamic acid, chalcone and flavanone], *Farmatsiya i farmakologiya* [Pharmacy and pharmacology], 2019, no. 7(1), pp. 53-66, doi:10.19163/2307-9266-2019-7-1-53-66 (In Russ., abstract in Eng.)
5. Uddin M. Nasir, Samina S. Ahmed, Uzzaman M. [et al.], Characterization, molecular modeling and pharmacology of some 2'-hydroxychalcone derivatives as SARS-CoV-2 inhibitor, *Results in Chemistry*, 2022, vol. 4, pp. 100329, doi: 10.1016/j.rechem.2022.100329
6. Chang Y., Hawkins B.A., Du J.J., Groundwater P.W., Hibbs D.E., Lai F. A Guide to In Silico Drug Design, *Pharmaceutics*, 2023, vol. 15, no. 49, doi: 10.3390/pharmaceutics15010049
7. Porojko V.V. [Computer-aided drug design: from the search for new pharmacological substances to systemic pharmacology], *Biomeditsinskaya khimiya* [Biomedical chemistry], 2020, vol. 66, no. 1, pp. 30-41. (In Russ., abstract in Eng.)
8. Olotu F.A., Joy M., Abdelgawad M.A., Narayanan S.E., Soliman M.E., Mathew B. Revealing the role of fluorine pharmacophore in chalcone scaffold for shifting the MAO-B selectivity: investigation of a detailed molecular dynamics and quantum chemical study, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2021, vol. 39, no. 16, pp. 6126-6139, doi: 10.1080/07391102.2020.1796803
9. Ramesh P., Caroline M.L., Muthu S., Narayana B., Raja M., Ben Geoffrey A.S. Spectroscopic, chemical reactivity, molecular docking investigation and QSAR analyses

of (2E)-1-(3-bromo-2-thienyl)-3-(2,5-dimethoxyphenyl)prop-2-en-1-one, *Spectrochimica Acta Part A Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 2019, vol. 5, no. 222, pp. 117190. doi: 10.1016/j.saa.2019.117190

10. Yalazan H., Koç D., Aydın Kose F., Fandaklı S., Tüzün B., Akgül M.İ., Sadeghian N., Taslimi P., Kantekin H. Design, syntheses, theoretical calculations, MM-GBSA, potential anti-cancer and enzyme activities of novel Schiff base compounds, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 2023, vol. 3, pp. 1-14. doi: 10.1080/07391102.2023.2274972

11. Nandi S., Bagchi M.C. QSAR of Chalcones Utilizing Theoretical Molecular Descriptors, *Current Computer – Aided Drug Design*, 2015, vol. 11, no. 2, pp. 184-193, doi: 10.2174/1573409911666150702101559

12. Nasir U.M., Samina A.S., Uzzaman M. [et al.], Characterization, molecular modeling and pharmacology of some 2-hydroxychalcone derivatives as SARS-CoV-2 inhibitor, *Results in Chemistry*, 2022, vol. 4, art. 100329. doi: 10.1016/j.rechem.2022.100329

Untersuchung der Struktur und der biologischen Aktivität der Chalkone mit Hilfe von Berechnungsmethoden

Zusammenfassung: Es ist eine quantenchemische Berechnung der Elektronendichteverteilung in Molekülen von 15 Chalkonen durchgeführt, die elektronendonorrhaltige Substituenten und Elektronenakzeptor-Stellvertreter enthalten. Die Berechnung der vermuteten biologischen Aktivität ist durchgeführt; die wahrscheinlichen Stoffwechselwege im Körper, die Toxizität der untersuchten Chalkons und die Produkte ihres Stoffwechsels sind bestimmt. Die hohe Wahrscheinlichkeit, dass Chalkone als Membranschutzmittel und Agonisten der Membranintegrität wirken, ist auf die Konzentration der höchsten Elektronendichte am Kohlenstoffatom zurückzuführen. Es ist keine direkte Korrelation zwischen der Ladung am Kohlenstoffatom und der Wahrscheinlichkeit einer membranschützenden Wirkung festgestellt, was vermutlich auf sterische Schwierigkeiten bei gleichzeitiger Anwesenheit von Substituenten in zwei aromatischen Fragmenten zurückzuführen ist.

Étude de la structure et de l'activité biologique des chalcones par les méthodes de calcul

Résumé: Est effectué un calcul chimique quantique de la distribution de la densité électronique dans les molécules de 15 chalcones contenant des donneurs d'électrons et des substituants électroniques accepteurs. Est réalisé le calcul de l'activité biologique supposée; sont déterminés les voies probables du métabolisme dans le corps, la toxicité des chalcones étudiés et les produits de leur métabolisme. La forte probabilité d'activité des chalcones en tant que membranoprotecteurs et agonistes de l'intégrité de la membrane est due à la concentration de la plus grande densité électronique sur un atome de carbone. Il n'y a pas de relation directe entre la charge sur l'atome de carbone et la probabilité de manifestation d'une activité membranoprotectrice, probablement en raison de difficultés stériques avec la présence de substitutions dans deux fragments aromatiques simultanément.

Авторы: *Синюткина Светлана Евгеньевна* – кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой биохимии и фармакологии; *Романцова Светлана Валерьевна* – кандидат химических наук, доцент кафедры биохимии и фармакологии; *Шубина Анна Геннадиевна* – кандидат химических наук, доцент кафедры биохимии и фармакологии, *Розенблюм Людмила Васильевна* – старший преподаватель кафедры биохимии и фармакологии; ФГБОУ ВО «Тамбовский государственный университет имени Г. Р. Державина», Тамбов, Россия.