



УДК 519.1:547.918:615.310

СТРУКТУРНЫЕ ПРИЗНАКИ АНТИОКСИДАНТНОЙ
И ФУНГИЦИДНОЙ АКТИВНОСТИ СТЕРОИДНЫХ ГЛИКОЗИДОВДимоголо А. С., Чобан И. Н., Берсукер И. Б.,
Кинтя П. К.*, Балашива Н. Н.*

Институт химии Академии наук МССР, Кишинев;

* Отдел генетики растений Академии наук МССР, Кишинев

Методом логико-структурного анализа с помощью комплекса программ СТРАК проведен анализ связи антиоксидантной и фунгицидной активности со строением для 70 стероидных гликозидов. Построенная система прогнозирования антиоксидантных и фунгицидных свойств молекул позволила провести прогноз активности новых соединений из класса стероидных гликозидов.

Стероидные гликозиды природного происхождения обладают широким спектром биологической активности: противоопухолевой [1], антимикробной [2], антиоксидантной [3], фунгицидной [4], мембранной [5], гипохолестеринемической [6] и др. В сообщениях [7, 8] приведены результаты изучения связи химического строения с противоопухолевыми свойствами и способностью стероидных гликозидов модифицировать бислоиные липидные мембраны. Исследования проводились с помощью логико-структурного метода [9] для 70 соединений с различным строением олигосахаридной цепи и стероидной части молекулы.

В работе [3] сообщалось о поиске антиоксидантов в ряду стероидных гликозидов, способных в малых концентрациях тормозить свободнорадикальное неферментативное окисление ряда субстратов. Изучение активности велось с использованием модели окисления кислородом воздуха метилового эфира олеиновой кислоты. Авторы констатировали, что соединения фураностанолового ряда оказались более активными, чем их спиростаноловые аналоги.

В целях более эффективного поиска новых активных веществ, планирования их целенаправленного синтеза и модификации гликозидов необходимо уметь с достаточно высокой вероятностью прогнозировать их активность. В настоящем сообщении приведены результаты логико-структурного подхода [9] к выявлению структурных признаков, ответственных за антиоксидантную и фунгицидную активность для 70 соединений.

Для машинного анализа было проведено кодирование структур химических соединений посредством набора структурных параметров. В качестве таких параметров были выбраны природа и порядок чередования сахаров (R_1 , R_2), связи и заместители в различных положениях стероидной части молекулы (R_3 – R_5), а также их стереохимические особенности (R_6 , R_7).

Общее строение гликозидов фураностанолового (I) и (II), а также спиростанолового (III) типов дано на рис. 1, а в табл. 1 приведены в закодированном виде исследуемые соединения и их антиоксидантная (T_1) и фунгицидная (T_2) активность. В колонке R_1 табл. 1 представлены в закодированном виде порядок чередования и природа моносахарида (цифровые обозначения соответствуют: 1 – β -D-глюкозе, 2 – β -D-галактозе, 3 – α -L-рамнозе, 4 – β -D-ксилозе), а в колонке R_2 – информация о строении олигосахаридной цепи (L – линейная, M – двойное и N – тройное ветвление; цифра (цифры) указывают порядковый номер сахара (ов) в олигосахаридной цепи (считая от атома C3 агликона), при котором (ых) идет ветвление главной цепи. Следующий набор параметров R_3 – R_7 характеризует структуру стероидной части молекулы (рис. 1). Наличие (=) или

Стероидные гликозиды, их переменные заместители R_i и антиоксидантная (T_1) и фунгицидная (T_2) активность *

Соединения	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5	R_6	R_7	T_1	T_2
Агавозид А	2	L	-	H	CO	S	a	-	-
В	21	L	-	H	CO	S	a	-	-
С	211	L	-	H	CO	S	a	-	-
С'	2114	L	-	H	CO	S	a	-	+
D	21134	M3	-	H	CO	S	a	-	+
E	2113(3)4	M3	-	H	CO	S	a	-	+
G	21134	M3	-	H	CO	F	a	+	-
H	2113(3)4	M3	-	H	CO	F	a	+	-
I	2113(33)4	M3, 4	-	H	CO	F	a	+	-
Триллин	2	L	=	H	H	S	a	-	-
Фулкиозид С	21	L	=	H	H	S	a	-	-
D	211	L	=	H	H	S	a	+	+
F	2114	M2	=	H	H	S	a	+	+
G	211(3)4	M2	=	H	H	S	a	-	+
I	2113(3)4	M2	=	H	H	F	a	+	-
Диосцин	133	M1	=	H	H	S	a	-	+
Грациллин	131	M1	=	H	H	S	a	-	+
Протодиосцин	133	M1	=	H	H	F	a	+	-
Кыкубасанонин	131	M1	=	H	H	F	a	+	-
Аллиумозид В	111	L	=	H	H	F	a	+	-
С	12333	L	=	H	H	F	a	+	-
D	113(3)1	M1	=	H	H	F	a	+	-
E	1133(1)1	M1	=	H	H	F	a	+	-
Десглюкоцесрам- нопариллин	11	L	-	H	H	S	e	-	+
Десглюкопарил- лин	131	M1	-	H	H	S	e	-	+
Париллин	1131	N1	-	H	H	S	e	-	+
Сарсапариллозид	1131	N1	-	H	H	F	e	+	-
Аспарагозид С	11	L	-	H	H	S	e	-	-
D	111	M1	-	H	H	S	e	-	+
G	111	M1	-	H	H	F	e	+	-
H	11(4)1	M1	-	H	H	F	e	+	-
Юккозид С	122	L	-	H	H	S	e	-	-
E	1122	M2	-	H	H	S	e	-	+
H	112(1)21	M2	-	H	H	S	e	-	+
Протоюккозид Н	112(1)21	M2	-	H	H	F	e	+	-
Юккозид В	12	L	-	H	H	S	a	-	-
Ланотигонин	212(1)4	M2	-	H	H	S	a	-	+
Ланотигозид	212(1)4	M2	-	H	H	F	a	+	-
Монозид	2	L	-	ОН	ОН	S	a	+	-
Биозид	21	L	-	ОН	ОН	S	a	+	-
Триозид	212	L	-	ОН	ОН	S	a	+	+
Беспеюкодингито- нин	2124	M2	-	ОН	ОН	S	a	+	+
Дигитонин	212(1)4	M2	-	ОН	ОН	S	a	+	+
F-Гитонин	2114	M2	-	ОН	H	S	a	+	+
Цурпуреагитозид	2114	M2	-	ОН	H	F	a	+	-
Рокозид А	2	L	-	H	ОН	S	a	+	-
В	21	L	-	H	ОН	S	a	+	-
С ₁	211	L	-	H	ОН	S	a	+	-
С	2114	L	-	H	ОН	S	a	+	+
D	21143	M3	-	H	ОН	S	a	+	+
E	211433	M3	-	H	ОН	S	a	+	+
Биозид диосге- нина	13	L	=	H	H	S	a	-	-
Фулкиозид Е	2113	L	=	H	H	S	a	-	+
Аллиумозид С	12333	L	=	H	H	S	a	-	+
Аллиумозид	113(3)1	M1	=	H	H	S	a	-	+
Пелигонатозид Е	1211	L	=	H	H	S	a	-	+
Тетраозид тиго- генина	2114	M2	-	H	H	S	a	-	-
Гексаозид тиго- генина	2113(3)4	M2	-	H	H	S	a	-	+
Капсикозид	12111	M3	-	ОН	H	S	a	+	+
Гекогенин	0	L	-	H	CO	S	a	-	-
Рокогенин	0	L	-	H	ОН	S	a	+	-
Диосгенин	0	L	=	H	H	S	a	-	-

Таблица 1 (продолжение)

Соединения	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	T ₁	T ₂
Тигогенин	0	L	—	H	H	S	a	—	—
Сарсапогенин	0	L	—	H	H	S	e	+	—
Агавозид	2113(33)4	M3, 4	—	H	CO	S	a	+	+
Рокозид	2113(33)4	M3, 4	—	H	OH	S	a	+	+
Фуникозид Н	2113(3)4	M2	=	H	H	S	a	—	+
Полигонатозид	121111	M4	=	H	H	S	a	—	+
Протополигона- тозид	121111	M4	=	H	H	F	a	+	—
Томатопин	211	L	—	H	H	S	e	—	+

* В скобках при R1 указаны сахара, ответвленные от основной цепи.

отсутствие (—) двойной связи между атомами C4—C5 агликона представлено в колонке R3, а присутствие в соединениях кислородсодержащих групп (ОН, СО) — в колонках R4 и R5. Параметр R6 характеризует спиро-(S)- или фуоро-(F)-станоловый тип генина, а R7 — экваториальное (e) или аксиальное (a) расположение метильной группы при атоме C25.

Таким образом, исходная информация, которая вводится в ЭВМ, представляет собой матрицу размерностью 70×9, а параметры R1—R7 образуют опорное множество параметров, описывающих химическую структуру гликозидов.

Согласно алгоритму логико-структурного подхода, после разделения исследуемого ряда стероидных гликозидов на класс активных (+) и неактивных (—) соединений ЭВМ формирует потенциальные признаки, характерные для каждого класса соединений. Под признаком активности (неактивности) понимается сочетание двух, трех или более параметров опорного множества R_i , реализующихся с определенной вероятностью (P_a , P_b) в этих двух классах. Эти признаки отбираются путем нахождения общего фрагмента для каждой пары соединений. Выделение признака осуществляется при помощи пересечения структурных описаний (из опорного множества параметров R_i) [9]:

$$f_r = S_m \cap S_n,$$

где S_m и S_n — представление структуры m -го и n -го соединения, а \cap — операция пересечения.

Для отбора и оценки наиболее информативных признаков в классе активных (неактивных) соединений установлен порог вероятности P_a (P_b) $\geq 0,86$. Следует отметить, что признак тем информативнее, чем ближе к единице вероятность, с которой он делит соединения на соответствующий класс.

В результате машинного анализа были выявлены структурные признаки антиоксидантной и фунгицидной активности, которые представлены в табл. 2.

Для соединений с антиоксидантной активностью (признаки 1—10) характерен открытый цикл F (см. рис. 1) с присоединенной молекулой глюкозы к атому C26 (фуоростаноловый тип гликозида). Этот структурный признак отличает данный вид активности от ранее исследованных тестов биологической активности, где он был характерен для класса неактивных соединений. Вместе с тем обращают на себя внимание структурные признаки (5) и (6) антиоксидантной активности гликозидов, отвечающие молекулам, содержащим в агликоне гидроксильные группы. В противоположность этому особенностью структуры для класса неактивных соединений (признаки (11)—(16)) является спиростаноловый тип гениновой части молекулы с карбонильной группой. Проведенный нами анализ строения олигосахаридной части молекул показывает, что в классе стероидных гликозидов, обладающих антиоксидантной активностью, преобладают соединения, содержащие в полисахаридной цепи более трех сахаров с их разветвленным присоединением.

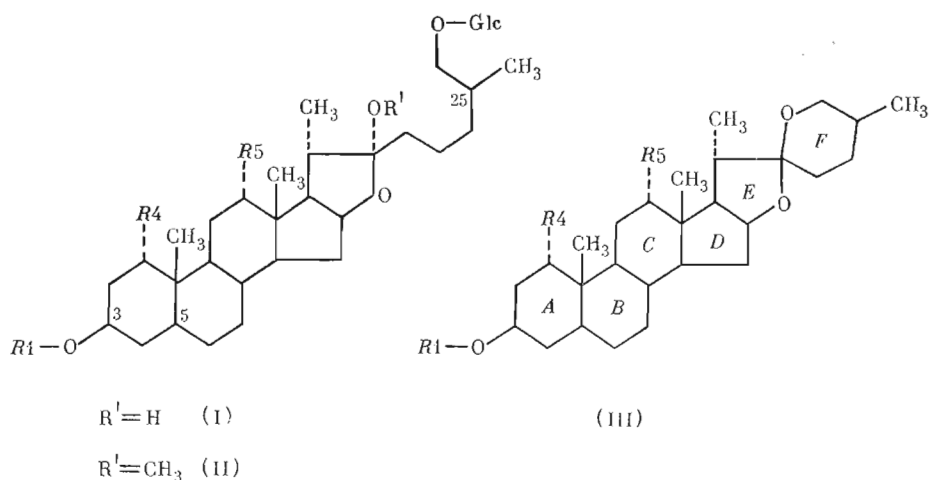


Рис. 1. Строение стероидных гликозидов (I), (II) — фуростаноловых (F) и (III) — спиростаноловых (S). Значения R см. табл. 1

Таким образом, обобщенная структура для соединений, обладающих антиоксидантной активностью, имеет вид, представленный на рис. 2.

В ходе исследования биологической активности стероидных гликозидов было изучено их фунгитоксическое действие на чистой культуре *Phytophthora infestans* (Mont) de Bary (раса T1) [4]. Полученные данные позволили охарактеризовать изученные гликозиды как природные соединения, обладающие высоким фунгицидным действием на фитопатогенные грибы.

Связь между строением и фунгицидной активностью гликозидов показана в табл. 2. При этом структурные признаки (11)–(13) характеризуют активные, а признаки (14)–(16) — неактивные соединения. Здесь следует отметить, что для класса фунгицидно-активных соединений преобладает спиростаноловый тип агликона, а олигосахаридная цепь содержит четыре и более молекул сахара. Примечательно и то, что структурные признаки, стимулирующие или подавляющие фунгицидную активность, хорошо коррелируют с аналогичными признаками, выявленными при изучении мем-

Таблица 2

Некоторые из полученных структурных признаков антиоксидантной (1–10) и фунгицидной (11–16) активности (неактивности) для стероидных гликозидов

Номер признака	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	l_a^*	l_b	P_a^{**}	P_b
1				H		F	a	12	0	0,93	0,07
2	>3CX ***	M	—	H		F		8	0	0,90	0,10
3		M	—			F		5	0	0,86	0,14
4				H	H	F		13	0	0,93	0,07
5	2...****		—	OH			a	8	0	0,90	0,10
6			—		OH	S	a	13	0	0,93	0,07
7				H	H	S		3	27	0,13	0,87
8		L	—	H	CO	S	a	0	5	0,14	0,86
9			—	H	CO	S	a	1	7	0,20	0,80
10	1...		—	H	H	S		1	14	0,12	0,88
11	≥4CX			H		S	a	13	0	0,93	0,07
12	≥4CX, не 1...		—	H		S		9	0	0,91	0,09
13	2114		—			S	a	13	1	0,88	0,12
14	≤3CX, не 211	L	—			S	a	0	10	0,88	0,92
15			—	H	H	F		0	13	0,07	0,93
16	≤3CX, не 211	L		H			a	1	15	0,11	0,89

* l_a (l_b) — число реализаций данного признака на активных (неактивных) соединениях.

** P_a (P_b) — вероятность того, что соединение, обладающее данным признаком, будет активно (неактивно).

*** NCX(N) — количество сахаров в цепи.

**** 2... или 1... означают, что цепь R1 присоединяется к генинной части молекулы через галактозу (2) или глюкозу (1).

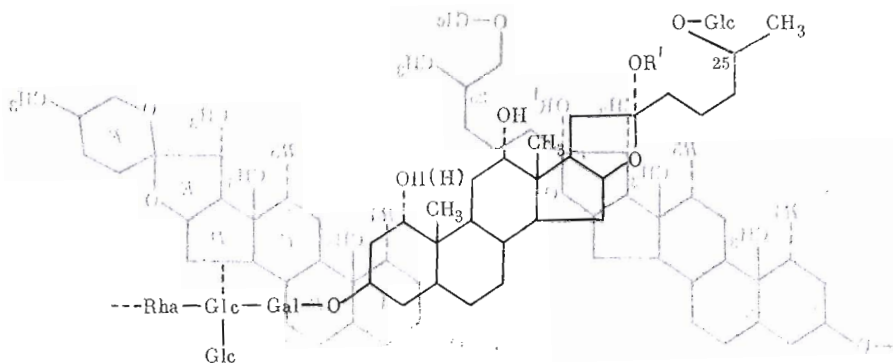


Рис. 2. Обобщенная структура стероидных гликозидов, потенциальных антиоксидантов

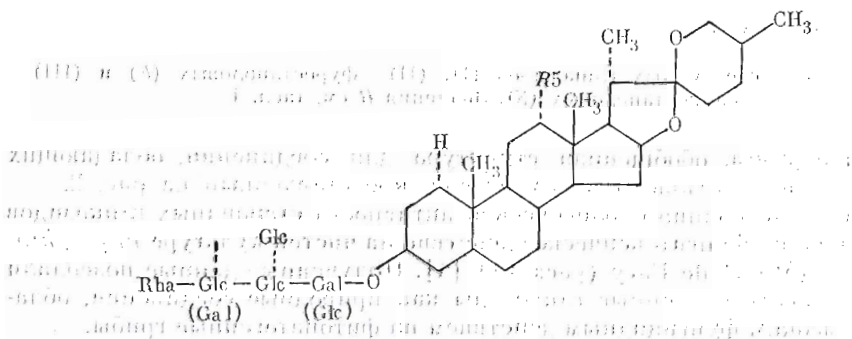


Рис. 3. Обобщенная структура стероидных гликозидов, которые должны проявлять фунгицидную активность

бранной активности стероидных гликозидов [7]. Это свидетельствует о том, что наличие повторяющихся структурных признаков для разных биотестов может быть связано с однотипным механизмом биологического действия гликозидов на определенных скоростьопределяющих стадиях процесса, например проникновения через клеточную мембрану, метаболизма и т. д. При этом структуре соединения можно рассматривать как состоящую из двух подструктур: полисахаридной цепи и генинной части молекулы с жестким стероидным скелетом, каждая из которых может нести биологически активное начало. Это подтверждается и тем, что при гидролизе гликозидов в большинстве случаев происходит разрыв связи сахара с атомом С3 генина с освобождением обеих подструктур: полисахаридной цепи и генина. Анализ состава и строения полисахаридной цепи для рассматриваемого биотеста показал, что для класса фунгицидно-активных соединений характерен фрагмент цепи: генин-Gal-Glc-Glc-Rha... (2114... или 2113...), в то время как для соединений, не проявляющих активности, этот фрагмент имеет меньшее число сахарных остатков (не более трех): генин-Glc-Gal-Xyl.

Следовательно, в классах активных и неактивных соединений наблюдаются существенные различия в строении углеводной цепи (длине цепи и последовательности чередования сахаров в ней). Используя полученные признаки, можно воссоздать обобщенную структуру соединений, обладающих фунгицидной активностью (рис. 3).

Полученные в результате машинной обработки исходной выборки соединений структурные признаки (см. табл. 2) образуют систему прогнозирования антиоксидантной (признаки 1—10) и фунгицидной (признаки 11—16) активности. Таким образом, мы обучили ЭВМ (с необходимой точностью) производить отбор соединений в ряду стероидных гликозидов с заданной активностью. Это позволило провести прогноз активности новых соединений, описанных в работе [10].

Эти соединения, закодированные по аналогичной (как и в табл. 1) схеме, представлены в табл. 3. Результаты прогнозируемой активности даны

Результаты прогнозирования антиоксидантной (T_1) и фунгицидной (T_2)

активности (+), неактивности (-) для стероидных гликозидов, описанных в работе [10]

Номер признака	Соединение	R1	R2	R3	R4	R5	R6	R7	T_1	T_2
1	Агинозинг	2114	M2	—	(OH) ₂	H	S	a	+	+
2	Аспериг	13(3)3	M1	—	H	H	S	e	-	-
3	ASP-IV	14	L	—	H	H	F	e	+	-
4	ASP-V	13	L	—	H	H	F	e	+	-
5	ASP-VI	134	M1	—	H	H	F	e	-	-
6	ASP-VII	1341	N1	—	H	H	F	e	+	-
7	Дегалактогигенин	2114	M2	—	H	H	S	a	-	+
8	Деглюколанатигенин	2124	M2	—	H	H	S	a	-	+
9	Асперозид	13(3)3	M1	—	H	H	F	e	+	-
10	Аляпонин	1	L	—	(OH) ₃	H	S	a	+	-
11	Дигалопин	212(1)4	M2	—	H	OH	S	a	+	+
12	Томатозид (FTG)	211	L	—	H	H	F	e	+	-

в двух последних колонках таблицы. Как видно из табл. 3, для соединений (4), (8) — (6) и (9) — (12) предсказана антиоксидантная активность, а для соединений (1), (7), (8) и (11) — фунгицидная.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазурьевский Г. В., Кинтя П. К., Пугальская Е. Ч., Софроня З. П. Хим.-фармацевт. журн., 1977, № 6, с. 19—29.
2. Лазурьевский Г. В., Кинтя П. К., Ковальчук Л. П., Бурцева С. А., Мащенко Н. Е., Бобейко В. А. Докл. АН СССР, 1980, т. 254, № 6, с. 1479—1482.
3. Кинтя П. К., Бурцева С. А., Ковальчук Л. П., Мащенко Н. Е., Бобейко В. А. Хим.-фармацевт. журн., 1982, № 1, с. 95—97.
4. Лазурьевский Г. В., Жученко А. А., Кинтя П. К., Балашова Н. Н., Мащенко Н. Е., Бобейко В. А., Парас С. И., Андрущенко В. К., Горяну Г. М. Докл. АН СССР, 1978, т. 243, № 4, с. 1076—1077.
5. Богатский А. В., Назарова Н. Ю., Кинтя П. К., Бобейко В. А. Докл. АН СССР, 1980, т. 252, № 1, с. 235—237.
6. Кинтя П. К., Василенко Ю. К., Горяну Г. М., Бобейко В. А., Суепина И. В., Мащенко Н. Е. Хим.-фармацевт. журн., 1981, № 9, с. 55—60.
7. Чобан И. Н., Кинтя П. К., Димогло А. С., Берсукер И. Б. В сб.: Перспективы биоргантической химии в создании новых лекарственных препаратов. Всесоюз. симпоз. Рига, 1982, с. 238.
8. Берсукер И. Б., Димогло А. С., Чобан И. Н., Лазурьевский Г. В., Кинтя П. К. Хим.-фармацевт. журн., 1983, № 12, с. 1467—1471.
9. Голендер В. Е., Розенблюм А. Б. Вычислительные методы конструирования лекарств. Рига: Зинатне, 1978, с. 232.
10. Mahato S. B., Ganguly A. N., Sahu N. P. Phytochemistry, 1982, v. 21, p. 959—978.

Поступила в редакцию 29.III.1984

После доработки 11.VI.1984

STRUCTURE-ACTIVITY CORRELATIONS FOR ANTIOXIDANT AND ANTIFUNGAL PROPERTIES OF STEROID GLYCOSIDES

DIMOGLO A. S., CHOBAN I. N., BERSUKER I. B., KINTYA P. K., BALASHOVA N. N.*

Institute of Chemistry, Academy of Sciences of the Moldavian SSR, Kishinev; * Department of Plant Genetics, Academy of Sciences of the Moldavian SSR, Kishinev

To investigate the origin of antioxidant and antifungal properties of steroid glycosides (SG), a logico-structural analysis of the structure-activity relationships has been performed for 70 compounds using a set of computer programs STRAC. The following structural features responsible for antioxidant activity are revealed: 1) furostanol type of aglycon; 2) the presence of more than 4 branched monosaccharides in the carbohydrate chain; 3) the presence of glucose at C₂₆ and OH-groups in the genin part of SG. Most characteristic for antifungal activity is the fragment genin-C₅-Gal-Glc-Glc-Rha..., as well as the spirostanol type of aglycon. The computer analysis provided the basis for predicting a type of biological activity for 12 new compounds of the SG class.