

DERIVATIVES OF DIPHENYL: PERSPECTIVE DRUGS WITH INTERFERON-INDUCING AND ANTIVIRAL CHARACTERISTICS

O. Bogorad-Kobelska, Applicant
National Academy of Sciences of Ukraine, D.K. Zabolotny Institute
of Microbiology and Virology, Ukraine

The author reviews main biological properties of derivatives of diphenyl. The author also presents the results that help to make a conclusion concerning mechanisms of action of compounds.

Keywords: interferon inducers, antiviral drugs, diphenyl derivatives.

Conference participant,
National championship in scientific analytics

Иntenсивный поиск новых лекарственных препаратов привел к выявлению индукторов интерферона (ИФН) среди низкомолекулярных соединений – производных дифенила, синтезированных ранее в Физико-химическом институте им. А.В. Богатского НАН Украины. В предыдущих исследованиях, проведенных в отделе проблем интерферона и иммуномодуляторов Института микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины, был осуществлен широкомасштабный скрининг этих соединений и отбор наиболее активных и наименее токсичных, использованных в данной работе. Было показано, что выбранные соединения проявляют интерферониндуцирующую и противовирусную активность в организме экспериментальных животных на модели герпетического менингоэнцефалита. В организме животных происходила активация системы ИФН. Но при этом, возможные механизмы действия производных дифенила, как, например, пути передачи сигнала для синтеза ИФН, представляют особый интерес для изучения.

Производные дифенила по структуре и биологическим свойствам близки к лекарственному препарату Амиксину IC (ОАО «ИнтерХим», Украина), но, в тоже время имеют некоторые принципиальные отличия. В отличие от амиксина (2,7-бис-[2-(ди-этиламино)этокси]флуорен-9-он дигидрохлорид, тилорона дигидрохлорид) [1], содержащего планарную (торсионный угол между бензольными кольцами не превышает 0.73°)

трициклическую флуореноновую систему, соединение 1 (4,4'-бис-[2-(диэтиламино)этокси]дифенил дигидрохлорид) содержит дифенилом с торсионным углом не менее 7°. В соединении 2 (2-метоксикарбонил-4-4'-бис-[2-(диэтиламино)этокси]дифенил дигидрохлорид) отклонение от планарности еще больше (торсионный угол не менее 34°) за счет присутствия в положении 2 метоксикарбонильной группы.

Нами были исследованы токсические характеристики избранных веществ на различных культурах клеток (перевиваемые фибробласты мыши и крысы, тестикулы поросенка), в результате чего было показано более низкую токсичность соединений по сравнению с амиксином. На культуре клеток фибробластов мыши методом «ДНК-комет» нами было показано отсутствие генотоксичности этих соединений, то есть отсутствие их возможных негативных влияний на генетический аппарат. В стандартном тесте Эймса было показано отсутствие мутагенной активности соединений с помощью тест-штаммов *Salmonella typhimurium* TA98 и TA100 [2, 3].

По интерферониндуцирующим свойствам соединение 1 оказалось сравнимым с препаратом амиксин, в то время как соединение 2 несколько уступало последнему. С учетом странственных особенностей соединений можно сделать вывод о том, что при значительном нарушении планарности соединения теряют свои свойства. Изучение противовирусной активности соединений показало их эффек-

ПРОИЗВОДНЫЕ ДИФЕНИЛА – ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ С ИНТЕРФЕРОНИНДУЦИРУЮЩИМИ И ПРОТИВОВИРУСНЫМИ СВОЙСТВАМИ

Богорад-Кобельская Е.С., соискатель степени канд. биол. наук
Институт микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного
НАН Украины, Украина

В статье рассматриваются основные биологические свойства производных дифенила. Также представлены результаты исследований, помогающие сделать вывод о механизмах действия соединений.

Ключевые слова: индукторы интерферона, противовирусные препараты, производные дифенила.

Участник конференции,
Национального первенства по научной аналитике

тивность на фибробластах мыши L929 против тест-вируса везикулярного стоматита и на фибробластах крысы RF против вируса простого герпеса I типа, что является основанием рассматривать их как перспективные препараты для терапии и профилактики РНК- и ДНК-содержащих вирусов [4].

Если для амиксина показана способность интеркалировать в ДНК [1] и РНК [5], то для производных дифенила в ФХИ им. А.В. Богатского НАН Украины было показано отсутствие такой способности. В связи с этим поиск механизмов, с помощью которых производные дифенила опосредуют свои функции является актуальным и важным.

Проведенные нами исследования начального этапа интерфероногенеза, а именно взаимодействия интерферонгена с плазматической мембраной, показали, что производные дифенила, как и препарат амиксин, благодаря своей структуре способны легко проникать сквозь мембрану и эффективно на нее влиять. Результаты изучения ранних изменений электрофоретической подвижности (ЭФП) Т-лимфоцитов мыши позволили утверждать, что выбранные соединения влияют на величину ЭФП, а значит и на поверхностный заряд клеток. При этом, соединение 1, как и препарат амиксин, способно увеличивать абсолютную величину ЭФП клеток, удерживая достигнутые показатели в течение 4 часов исследования. В связи с этим необходимым было изучение мембранного потенциала митохондрий. Поскольку митохондрии принимают участие в клеточных

реакциях врожденного противовирусного иммунитета у млекопитающих, которые включают в себя каскадный ответ, заключительным этапом которого является продукция интерферонов первого типа.

Проведенные исследования активности MAVS (митохондриального противовирусного сигнального белка) под влиянием производных дифенила показали отличия в эффективности соединений 1 и 2. Существенное увеличение мембранного потенциала митохондрий ($\Delta\Psi_m$) показано под влиянием соединения 1 и амиксина в течение первых 30 минут инкубации, тогда как эффект соединения 2 не был выражен так четко. Через 120 минут после обработки клеток соединениями 1 и 2 $\Delta\Psi_m$ достоверно не отличался от контрольных значений [6].

Известно что, активация классического пути интерфероновой ответа связана с резким возрастанием функциональной активности MAVS и запуском сигнального каскада реакций через активацию факторов IRF-3 и NF- κ B, конечным звеном которого является продукция интерферона I типа. Гиперэкспрессия MAVS индуцирует экспрессию ИФН- α/β , усиливая таким образом противовирусную защиту [7]. Значит, активация MAVS и запуск противовирусного сигнального каскада реакций происходит на ранних этапах взаимодействия соединений и клетки.

Таким образом, взаимодействие производных дифенила с поверхностными структурами клеток и мембранами митохондрий обеспечивает иницирование каскада реакций, следствием которых являются показанные противовирусные и интерферониндуцирующие эффекты соединений. Полученные результаты свидетельствуют о стимулирующем влиянии соединения 1 на митохондриальную активность клеток. То есть, производные дифенила опосредуют свои функции именно через митохондриальный противовирусный сигнальный путь, что в результате приводит к индукции ИФН I типа.

Понимание механизмов действия и свойств производных дифенила обусловит их перспективность как безопасных препаратов с интерферониндуцирующими и противовирусными свойствами.

References:

1. Chandra P., Wright G.S. Tilorone hydrochloride: the drug profile., *Current. Med. Chem.* – 1977., Vol.12., pp. 125-148.
2. Bogorad-Kobel'skaja E.S., Dybkova S.N., Olevinskaja Z.M., i dr. *Izuchenie genotoksichnosti novyh protivovirusnyh soedinenij – proizvodnyh difenila (ukr.)* [Studying the genotoxicity of new antiviral compounds – derivatives of diphenyl (UKR)]., *Tezisy Mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii studentov i molodyh uchenyh «Aktual'nye voprosy sovremennoj medicyny»*, 19–20 aprelja, 2012, Har'kov [Theses of the International scientific conference for students and young scientists “Topical issues of the modern medicine”, April 19-20, 2012, Kharkov]. – Har'kov., Har'kovskij Nacional'nyj Universitet im. V.N. Karazina, 2012. pp. 31-32.
3. Bogorad-Kobelska O.S., Bogdan Y.M., Zholobak N.M., et al. Effect of diphenyl derivatives on the spontaneous mutagenesis in *Salmonella typhimurium*., *Vestnik ChNU «Biologicheskie sistemy»* [CNU Bulletin “Biological Systems”]. – 2011., Vol. 3, No 1., pp. 3-7.
4. Bogorad-Kobelska O.S. Diphenyl derivatives: cytotoxicity, antiviral and IFN-inducing activities in vitro. O.S. Bogorad-Kobelska, N.M. Zholobak, O.V. Dolga, et al., *International Journal of Biomedicine.* – 2011., Vol. 1, No 3., pp. 153-157.
5. Karpov A.V. *Spektrofotometricheskoe izuchenie vzaimodejstviya odnocepochechnoj RNK s tiloronom (ukr.)* [Spectrophotometric examination of interaction of one-chain RNA with Tilorone (UKR)]., *Ukrainskij biohimicheskij zhurnal* [Ukrainian biochemical journal]. – 1997., Vol. 69, No 3., pp. 122-125.
6. Zholobak N.M., Kavok N.S., Bogorad-Kobelska O.S., et al. Effect of tilorone and its analogues on the change of mitochondrial potential of rat hepatocytes., *Fiziologicheskij zhurnal* [Physiological journal]. – 2012., Vol. 58, No 2., pp. 39-43.
7. Seth R.B., Sun L., Ea C.-K., Chen Z. J. Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF- κ B and IRF3., *Cell.* – 2005., Vol. 122, No 5., P. 669-682.

Литература:

1. Chandra P., Wright G.S. Tilorone

hydrochloride: the drug profile // *Current. Med. Chem.* – 1977. – Vol.12. – P. 125-148.

2. Богорад-Кобельская Е.С., Дыбкова С.Н., Олевинская З.М. [и др.]. Изучение генотоксичности новых противовирусных соединений – производных дифенила (укр.) // Тезисы Международной научной конференции студентов и молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины», 19–20 апреля, 2012, Харьков. – Х.: ХНУ им. В.Н. Каразина, 2012. – С. 31-32.

3. Bogorad-Kobelska O.S., Bogdan Y.M., Zholobak N.M. [et al.] Effect of diphenyl derivatives on the spontaneous mutagenesis in *Salmonella typhimurium* // *Вестник ЧНУ «Биологические системы»*. – 2011. – Т. 3, №1. – С. 3-7.

4. Bogorad-Kobelska O.S. Diphenyl derivatives: cytotoxicity, antiviral and IFN-inducing activities in vitro / O.S. Bogorad-Kobelska, N. M. Zholobak, O. V. Dolga [et al.] // *International Journal of Biomedicine.* – 2011. – Vol. 1, № 3. – P. 153-157.

5. Карпов А.В. Спектрофотометрическое изучение взаимодействия одноцепочечной РНК с тилороном (укр.) // *Укр. биохим. журн.* – 1997 – Т. 69, №3. – С. 122-125.

6. Zholobak N.M., Kavok N.S., Bogorad-Kobelska O.S. [et al.]. Effect of tilorone and its analogues on the change of mitochondrial potential of rat hepatocytes // *Физиологический журнал.* – 2012. – Т. 58, №2. – С. 39-43.

7. Seth R.B., Sun L., Ea C.-K., Chen Z. J. Identification and characterization of MAVS, a mitochondrial antiviral signaling protein that activates NF- κ B and IRF3 // *Cell.* – 2005. – Vol. 122, №5. – P. 669-682.

Information about author:

Olena Bogorad-Kobelska - Applicant, National Academy of Sciences of Ukraine, D.K. Zabolotny Institute of Microbiology and Virology; address: Ukraine, Kyiv city; e-mail: alenask-13@rambler.ru

Сведения об авторе:

Богорад-Кобельская Елена - соискатель степени канд. биол. наук, Институт микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины; адрес: Украина, Киев; электронный адрес: alenask-13@rambler.ru