

© О.Н. Мустафаев, С.К. Абилев,
В.А. Мельник, В.А. Тарасов

Институт общей генетики
им. Н.И. Вавилова РАН

✿ Исследовано влияние структурных особенностей молекул на антимутагенную активность флавоноидов. Для этого использован новый принцип описания зависимости биологической активности химических соединений от их структуры (SAR-анализ), в основе которого лежит использование компаундных дескрипторов. Установлено, что антимутагенный флавоноид содержит кето-группу, имеет только двойную связь между атомами С2–С3 и содержит гидроксильную группу или группы. При этом в структуре флавоноида, обладающего антимутагенной активностью, не могут быть амино- и нитрогруппы. Вместе с тем, использование компаундных дескрипторов хотя и повышает прогностическую эффективность SAR-анализа однородных выборок, но незначительно.

✿ **Ключевые слова:** SAR-анализ; антимутагенная активность; флавоноиды; компаундные дескрипторы

ЗАВИСИМОСТЬ АНТИМУТАГЕННОЙ АКТИВНОСТИ ФЛАВОНОИДОВ ОТ ИХ СТРУКТУРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ

ВВЕДЕНИЕ

Флавоноиды — гетероциклические соединения природного происхождения, содержащие атом кислорода в кольце.

В настоящее время известно более 4000 флавоноидов [1, 2]. Большой интерес исследователей к этой группе соединений связан с тем, что ряд флавоноидов проявляет противовирусные, антиаллергенные, антибактериальные, противоопухолевые и антиоксидантные свойства [3–7].

Антимутагенные свойства флавоноидов исследованы, главным образом, в экспериментах на микроорганизмах [8–10]. Немногочисленные исследования выполнены и на эукариотических клетках *in vitro* и *in vivo*. Они также показали способность ряда флавоноидов снижать уровень спонтанных и индуцированных мутаций [11, 12].

Известно, что коммерчески доступные флавоноиды, такие как кверцетин, дигидрокверцетин, галангин и другие, обладают антиоксидантной активностью и, соответственно, являются антимутагенами. Однако при определенных условиях эти же соединения могут выступать как индукторы свободных радикалов кислорода и в связи с этим проявлять мутагенную активность в клетках различных видов, включая клетки эукариот [1, 13].

Природное происхождение и наличие антимутагенной активности, по крайней мере у некоторых флавоноидов, определили интерес к исследованию механизмов их действия и возможностям практического использования. Исследования такого рода ведутся в течение нескольких десятков лет [2, 14]. При этом используются методы анализа зависимости активности от структуры (SAR — structure-activity relationships) [9].

Нами был разработан новый принцип описания активности химических соединений, основанный на использовании компаундных дескрипторов, который оказывает большую эффективность при анализе мутагенной и канцерогенной активности химических соединений по сравнению с традиционными методами [15, 16]. В случае канцерогенов и мутагенов анализируется гетерогенная выборка химических соединений. Традиционные методы SAR разработаны применительно к выборке близкородственных соединений. В этой связи возникает вопрос об относительной эффективности разработанной нами методологии SAR-анализа по сравнению с традиционным подходом в том случае, когда мы имеем дело с группой родственных соединений. В настоящей работе проведен анализ зависимости антимутагенной активности флавоноидов от их структурных особенностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выборка флавоноидов

При создании выборки использовали литературные данные о результатах исследования антимутагенной активности синтетических и выделенных из природных источников флавоноидов в различных тест-системах. Была создана база данных исследования 80 флавоноидов в тестах *in vitro* и *in vivo*. При оценке

активности соединения считалось антимуутагеном, если оно проявляло статистически значимую антимуутагенную активность хотя бы в одной тест-системе, вне зависимости от того проявляется ли активность *in vitro* или *in vivo*. В

результате выборка была поделена на 34 активных и 46 неактивных соединений (табл. 1).

Базовые структуры основных групп флавоноидов приведены на рис. 1. В зависимости от степени окис-

Таблица 1

Список флавоноидов, протестированных на наличие антимуутагенной активности

| № | Название | Акт. | № | Название | Акт. |
|----|-----------------------------------|------|----|-----------------------------------|------|
| 1 | Флаванон | + | 41 | 3,6-Динитрофлаван | - |
| 2 | Флаванон | + | 42 | 4',3,6-Тринитрофлаван | - |
| 3 | Фисетин | + | 43 | 2'-Метокси-3-нитрофлаван | - |
| 4 | Каэмферол | + | 44 | 3'-Метокси-3-нитрофлаван | - |
| 5 | Тектокрисин | + | 45 | 4'-Метокси-3-нитрофлаван | - |
| 6 | Крисин-5-метиловый эфир | + | 46 | 3',4'-Диметокси-3-нитрофлаван | - |
| 7 | Изальпинин | - | 47 | 3',4',5'-Триметокси-3-нитрофлаван | - |
| 8 | Галангин-5-метиловый эфир | - | 48 | 4'-Метокси-3',3-нитрофлаван | - |
| 9 | Кемферол | - | 49 | 2'-Хлор-3-нитрофлаван | - |
| 10 | Кверцетин-3-метиловый эфир | - | 50 | 3'-Хлор-3-нитрофлаван | - |
| 11 | Кверцетин-3,3-диметиловый эфир | - | 51 | 4'-Хлор-3-нитрофлаван | - |
| 12 | Пинокембрин | + | 52 | 4'-Хлор-5-метокси-3-нитрофлаван | - |
| 13 | Пинобаксин | + | 53 | 4'-Хлор-6-метокси-3-нитрофлаван | - |
| 14 | Пинобаксин-5-метиловый эфир | - | 54 | 4'-Хлор-7-метокси-3-нитрофлаван | - |
| 15 | Пинобаксин-3-ацетат | - | 55 | 4'-Хлор-8-метокси-3-нитрофлаван | - |
| 16 | Бавахин | + | 56 | 4'-Хлор-3,6-динитрофлаван | - |
| 17 | Морин | + | 57 | 4'-Хлор-6,8-дибромо-3-нитрофлаван | - |
| 18 | Нарингенин | + | 58 | 4',6-Дихлор-3-нитрофлаван | - |
| 19 | 3-Аминофлаван | - | 59 | 4'-Гидрокси-3-нитрофлаван | + |
| 20 | 2',3-Диаминофлаван | + | 60 | 3-Хлорофлаван | + |
| 21 | 3',3-Диаминофлаван | - | 61 | Галангин | + |
| 22 | 4',3'-Диаминофлаван | - | 62 | Кверцетин | + |
| 23 | 3,6-Диаминофлаван | - | 63 | Раментин | + |
| 24 | 4',3,6-Триаминофлаван | - | 64 | Тангеритин | + |
| 25 | 2'-Метокси-3-аминофлаван | - | 65 | Нобилетин | + |
| 26 | 3'-Метокси-3-аминофлаван | - | 66 | Нарингин | + |
| 27 | 4'-Метокси-3-аминофлаван | - | 67 | Гесперидин | + |
| 28 | 3',4'-Диметокси-3-аминофлаван | - | 68 | Апигенин | + |
| 29 | 3',4',5'-Триметокси-3-аминофлаван | - | 69 | Ороксиллин | + |
| 30 | 4'-Метокси-3',3-аминофлаван | - | 70 | Крисин | + |
| 31 | 2'-Хлор-3-аминофлаван | - | 71 | Интрикатол | + |
| 32 | 3'-Хлор-3-аминофлаван | - | 72 | Интрикатин | + |

Окончание таблицы 1

| № | Название | Акт. | № | Название | Акт. |
|----|---------------------------|------|----|---------------------|------|
| 33 | 4'-Хлор-3-аминофлаво | – | 73 | Фремонтон | + |
| 34 | 2'-Фтор-3-аминофлаво | – | 74 | Формононетин | + |
| 35 | 3'-Фтор-3-аминофлаво | – | 75 | Биоханин А | + |
| 36 | 2',6'-Дифтор-3-аминофлаво | – | 76 | Неоизобава-изофлаво | + |
| 37 | 3-Нитрофлаво | – | 77 | Бавахин | + |
| 38 | 2',3-Динитрофлаво | – | 78 | Дайдзеин | + |
| 39 | 3',3-Динитрофлаво | – | 79 | Акацетин | + |
| 40 | 4',3-Динитрофлаво | – | 80 | Рутин | + |

ления и гидроксирования пропанового скелета С6–С3–С6 и положения фенильного радикала флавоноиды делятся на несколько групп: флавоны — фенильная группа расположена во 2-м положении; изофлавоны — фенильная группа находится в 3-м положении; флавонолы — отличаются от флавонов наличием группы ОН в 3-м положении; флавононы — гидрированное производное флавона. В отличие от флавона, флавононы не имеют двойной связи между углеродами во 2-м и 3-м положениях. Все соединения приведенные в табл. 1, являются производными этих базовых структур.

При проведении расчетов значений апостериорной вероятности по формуле Байеса, значений информации и уровня доказанности использовались специально созданные в нашей лаборатории компьютерные программы с помощью языка VBA для Excel и Access, входящего в пакет Microsoft Office. Математическое обоснование этих показателей нами описано ранее [17–19]. При проведении дискриминантного анализа использовали пакет статистических программ «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Идентификация структурных дескрипторов, статистически значимо влияющих на антимутагенную активность флавоноидов

На первом этапе работы, используя дескрипторный блок программного комплекса NASAWIN [20], было получено более 600 структурных дескрипторов, которые встречались не менее чем в 4 соединениях анализируемой выборки. Затем из полученного набора был отобран 301 дескриптор, соответствующий пороговому значению χ^2 равному 3,84. Последующий дискриминантный анализ этих дескрипторов позволил выделить 3 статистически значимых дескриптора, характеристики которых представлены в табл. 2.

Видно, что дескрипторы Д2 и Д3 являются безусловными идентификаторами антимутагенной активности, и только один дескриптор Д1 встречается в 2 активных и 39 неактивных соединениях, следовательно, является биофобом. Наличие данного дескриптора в соединении характеризует отсутствие у него антимутагенной активности. Поэтому наличие Д1 в двух соединениях, показавших антимутагенную активность, ошибочно определяет их как неактивные. Таким образом, отобранные нами одиночные дескрипторы Д1–Д3 правильно определяют антимутагенную активность 30 соединений из 34 (88 %) и отсутствие ее у 39 из 46 (85 %) неантимутагенов. При этом надо иметь в виду, что при определении неактивных соединений единственный биофоб Д1 может 0,5 % неантимутагенов определить ошибочно как антимутагены.

Дескриптор Д1 является биофобом и означает присутствие в структуре соединения функциональной группы с атомом азота, то есть нитро- или аминогруппы. Данный дескриптор объединяет все нитро- и аминофлавоноиды, не проявляющие антимутагенную активность. Однако из этих групп два производных флавона — 4-гидрокси-3-нитрофлаво и 2,3-диаминофлаво — проявляют антимутагенную активность в тесте Эймса [8]. При SAR-анализе эти соединения оп-

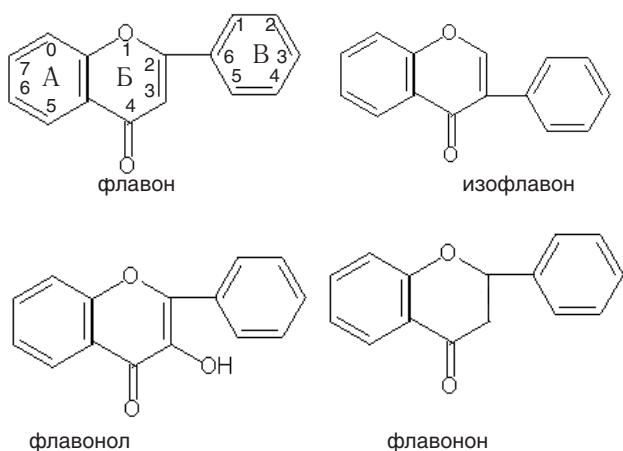
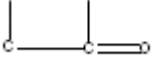
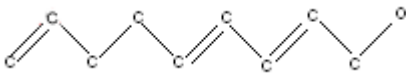


Рис. 1. Базовые структуры основных групп флавоноидов

Таблица 2

Характеристики отобранных первичных дескрипторов

| Код дескриптора | Структура дескриптора | Встречаемость | | |
|---|---|---------------|----|-----|
| | | N | Na | Nna |
| Д1 | N (атом азота) | 41 | 2 | 39 |
| Д2 |  | 6 | 6 | 0 |
| Д3 |  | 24 | 24 | 0 |
| Число соединений, не содержащих дескрипторы | | 9 | 2 | 7 |

Примечание: *N* — число соединений, содержащих данный дескриптор; *Na* и *Nna* — число антимутогенов и неантимутогенов, содержащих данный дескриптор.

ределяются как неантимутогены из-за присутствия в их структуре биофоба Д1.

Дескриптор Д2 является биофором и объединяет антимутогенные производные флавонона, которые отличаются от производных флавонола отсутствием двойной связи между С2 и С3 атомами.

Дескриптор Д3 — биофор и представляет собой фактически бензо-γ-пирон и объединяет антимутогенные производные флавонола и изофлавонола.

Нами ранее было показано, что прогностическая эффективность SAR-анализа может быть увеличена при использовании компаундных дескрипторов, представляющих собой всевозможные парные сочетания первичных структурных дескрипторов, являющихся различными фрагментами структуры молекул химических соединений [15, 16]. Этот же подход был использован и для SAR-анализа антимутогенной активности флавоноидов. Для этого были сгенерированы более 3000 двойных компаундных дескрипторов, из которых методом пошагового включения были отобраны 10 дескрипторов (табл. 3).

При формировании компаундных структурных дескрипторов общая выборка делится на четыре подвыборки по наличию или отсутствию в них двух одиночных дескрипторов. Исходя из этого, компаундные дескрипторы (двойные) можно разделить на три типа:

pp — наличие в структуре молекулы обоих фрагментов;

pq — наличие в структуре молекулы первого фрагмента при обязательном отсутствии второго;

qp — отсутствие в структуре молекулы первого фрагмента при обязательном наличии второго.

Дескриптор С1 представляет собой биофор типа *pq*, в котором присутствие кето-группы сочетается с обязательным отсутствием одинарной связи С2—С3. Характерен для 30 антимутогенных флавоноидов, в число которых входят флавонол, кверцетин, галангин, геспередин и др.

Дескриптор С2 — биофоб типа *pp*, в котором обязательно присутствие двух фрагментов структуры. Первый фрагмент представляет левую часть цикла В с кето-группой, второй — правую часть этого же цикла, которая связана с циклом В и имеет одинарную связь между С2 и С3 атомами.

Дескриптор С3 — биофоб типа *qp*. Первый фрагмент представляет собой иное описание отсутствия двойной связи между С2 и С3. Вторым фрагментом — присутствие функциональных групп нитро-, галоген- и метоксигрупп у циклов А и В.

Дескриптор С4 — биофоб типа *pq*, в котором наличие пентавалентного атома азота сочетается с отсутствием гидроксильной группы. Объединяет 22 нитрированных флавонола и его метокси- и галогенсодержащие производные (соединения 37–58).

Дескриптор С5 — биофоб типа *pP*. Первый фрагмент означает наличие в структуре метильной группы, второй — часть цикла В. Встречается преимущественно в структурах метоксипроизводных амино- и нитрофлавононов.

Дескриптор С6 — биофоб типа *pp*, означает одновременное наличие в структуре соединения галогена и амино- или нитрогруппы.

Дескриптор С7 — биофор типа *pq*, в котором наличие двойной связи между атомами С2 и С3 сочетается (фраг-

Таблица 3

Характеристики отобранных компаундных дескрипторов

| Код | Тип | Структура | | Встречаемость | | |
|-----|-----|------------|------------|----------------|-----------------|---|
| | | Фрагмент 1 | Фрагмент 2 | N _a | N _{на} | № соединений |
| C1 | pq | | | 30 | 0 | 1-6, 12, 16-18, 61-80 |
| C2 | pp | | | 0 | 24 | 10, 11, 15, 21, 23, 24, 26, 28-30, 32, 39, 41, 42, 44, 46-48, 50, 53, 54, 56-58 |
| C3 | qp | | | 0 | 23 | 7, 22, 24, 27-30, 33, 35, 40, 42, 45-48, 51-58 |
| C4 | pq | | | 0 | 22 | 37-58 |
| C5 | pp | | | 0 | 22 | 7, 8, 10, 11, 14, 15, 25-30, 43-48, 52-55 |
| C6 | pp | Hal | N | 0 | 16 | 31-36, 49-58 |
| C7 | pq | | N | 26 | 0 | 1-6, 16, 60-65, 68-80 |
| C8 | pp | | | 22 | 0 | 3-6, 16, 59, 61-63, 68-80 |
| C9 | pp | | | 0 | 14 | 19, 21-24, 26-30, 32, 33, 35, 36 |
| C10 | pq | | | 0 | 10 | 9-11, 24, 42, 53, 54, 56-58 |

Примечание: N_a и N_{на} — число антимутагенов и неантимутагенов, содержащих данный дескриптор; Hal — галоген.

мент 1) с обязательным отсутствием функциональной группы с атомом азота (нитро-, аминогруппа).

Дескриптор С8 представляет собой биофор типа *pp* и детализирует дескриптор С1, то есть выделяет подгруппу антимурагенов, содержащих гидроксильную группу или группы.

Дескриптор С9 — биофоб типа *pp*, главной особенностью которого является наличие аминогруппы (фрагмент 1). Объединяет все неантимутагенные аминоклавоны и их метокси- и галогенпроизводные.

Дескриптор С10 — биофоб типа *pq*. Наличие этого дескриптора означает отсутствие двойной связи между атомами С2 и С3. Данный дескриптор детализирует дескриптор С3.

Таким образом, дескрипторы С1, С7 и С8 представляют собой биофоры и присутствуют в молекулах антимурагенных соединений. Чаще всего эти дескрипторы встречаются все вместе и это означает, что антимурагенный флавоноид содержит кето-группу, имеет только двойную связь между атомами С2—С3 и содержит гидроксильную группу или группы. При этом в структуре флавоноида, обладающего антимурагенной активностью, не могут быть амино- и нитрогруппы.

Оценка эффективности описания антимурагенной активности

Как видно из табл. 4, три одиночных дескриптора, отобранных по критерию их встречаемости не менее чем в 4 соединениях, могут описывать активность 71 соединения из 80, в том числе 32 антимурагенов из 34 и 39 неантимутагенов из 46. В то же время, 10 компаундов описывают активность 78 соединений из 80, в том числе 32 антимурагенов из 34 и всех 46 неантимутагенов.

В качестве количественной меры эффективности SAR-анализа нами использовалась селективная информация о наличии либо отсутствии антимурагенной активности и уровень доказанности антимурагенной активности химических соединений, целесообразность использования которых была ранее нами обоснована для оценки эффективности биотестирования [17–19]. Селективная информация использовалась также и для оценки эффективности SAR-анализа мутагенной и канцерогенной активности химических соединений [15, 16]. Величина уровня доказанности является производной полной информации о наличии у соединения активности, в данном случае антимурагенной, в зависимости от наличия в его структуре одиночных или компаундных дескрипторов:

$$w_i = \frac{1 + I_n \text{ Sign}(p_{ai} - 0,5)}{2}$$

где w_i — уровень доказанности антимурагенной активности; I_n — полная информация о наличии антимурагенной активности.

В свою очередь, при выборе между альтернативными возможностями (антимураген—неантимураген) полная информация равна:

$$I_n = 1 - H_a, \text{ а } H_a = p_a \log_2 1/p_a + (1 - p_a) \log_2 1/(1 - p_a),$$

где H_a — апостериорная неопределенность; p_a — апостериорная вероятность наличия антимурагенной активности.

Видно, что значение уровня доказанности однозначно определяется апостериорной вероятностью, которая рассчитывалась в Байесовском приближении.

В табл. 4, наряду с долями правильно описанных соединений среди антимурагенной и неантимутагенных, приведены значения средней информации для каждой группы соединений и для всей выборки, рассчитанные на основе апостериорной вероятности наличия антимурагенной активности для каждого соединения в зависимости от наличия в его структуре одиночных или компаундных дескрипторов. Видно, что значения средней информации в случае антимурагенов при использовании одиночных (0,92) и компаундных дескрипторов (0,94) почти одинаковы. Однако эти значения существенно разнятся для неантимутагенов. При использовании одиночных дескрипторов средняя информация равна 0,71, тогда как при использовании компаундных дескрипторов она равна 1,00.

Вместе с тем, в случае одиночных дескрипторов, два биофора правильно описывают активность 88 % антимурагенов, тогда как 3 компаундных биофора — 94 % антимурагенов. Это свидетельствует о том, что компаундные биофоры хотя и превосходят одиночные

Таблица 4

Эффективность описания антимурагенной активности при использовании одиночных и компаундных дескрипторов

| Категория | Соединения, содержащие дескрипторы | | Из них правильно определенных | | Средняя информация |
|-------------------------|------------------------------------|------|-------------------------------|------|--------------------|
| | Число | Доля | Число | Доля | |
| Одиночные дескрипторы | | | | | |
| Антимурагены | 32 | 0,94 | 30 | 0,88 | 0,92 |
| Неантимутагены | 39 | 0,85 | 39 | 0,85 | 0,55 |
| Вся выборка | 71 | 0,89 | 69 | 0,86 | 0,71 |
| Компаундные дескрипторы | | | | | |
| Антимурагены | 32 | 0,94 | 32 | 0,94 | 0,94 |
| Неантимутагены | 46 | 1,00 | 46 | 1,00 | 1,00 |
| Вся выборка | 78 | 0,98 | 78 | 1,0 | 0,98 |

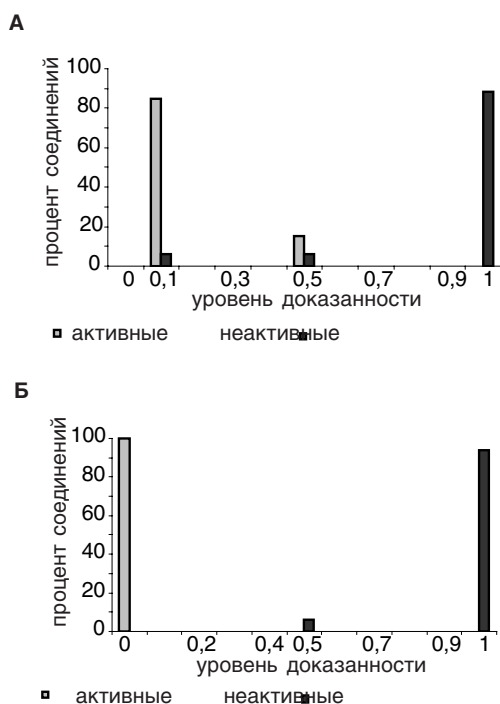


Рис. 2. Уровень доказанности антимуtagenной активности химических соединений при наличии в их структуре одиночных (А) и компаундных (Б) дескрипторов

своей эффективностью, но незначительно. Основная разница связана с описанием неантимутагенов. Один биофоб описывает 85 % неантимутагенов, тогда как 7 компаундных биофобов — 100 % неантимутагенов. При формализованном описании биофобы, особенно компаундные, дают приращение информации. Однако трудно понять и описать биологический смысл биофобов, поскольку они фактически указывают на отсутствие в структуре химического соединения тех или иных функциональных групп или особенностей, с которыми связана биологическая активность. Исследуемая биологическая активность определяется биофорами. Поэтому основной задачей SAR-анализа является поиск именно биофоров и определение их прогностической эффективности.

На рис. 2 представлено распределение химических соединений в зависимости от величины уровня доказанности наличия у них антимуtagenной активности в случае одиночных (А) и компаундных (Б) дескрипторов. Поскольку часть соединений, присутствующих в выборке, не содержит отобранных одиночных дескрипторов, информация об их активности равна нулю; значения апостериорной вероятности и уровня доказанности для них не изменяются в ходе анализа и остаются равными 0,5, то есть в области неопределенности. В данной области находится небольшая доля как антимуtagenов, так и не-

антимутагенов (рис. 1А). В случае использования для прогноза антимуtagenной активности компаундных дескрипторов — для основной массы антимуtagenов $\omega = 1$, тогда как для неантимутагенов $\omega = 0$ (рис. 1Б).

Таким образом, предложенный нами ранее подход к изучению зависимости структура—активность химических соединений, позволил выявить основные структурные особенности флавоноидов, которые определяют их антимуtagenную активность. При этом использование однозначных компаундных дескрипторов, хотя и повышает прогностическую эффективность SAR-анализа однородных выборок, но незначительно.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 02-04-49849 и Программы фундаментальных исследований РАН «Динамика генофондов растений, животных и человека» (Проект № 24П-ИОГ-0302004).

Литература

1. Cao G., Sofic E., Prior R.L. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: Structure-activity relationships // *Free Rad. Biol. Med.* — 1997. — Vol. 22. — P. 749–760.
2. Kuhnau J. The flavonoids. A class of semi-essential food components. Their role in human nutrition // *Word Rev. Nutr. Diet.* — 1976. — Vol. 24. — P. 117–191.
3. Takahashi T., Kokubo R., Sakaino M. Antimicrobial activities of eucalyptus leaf extracts and flavonoids from eucalyptus maculate // *Lett. Appl. Microbiol.* — 2004. — Vol. 39. — P. 60–64.
4. Du J., He Z.-D., Jiang R.-W., Ye W.-C., Xu H.-X., But P.P.-H. Antiviral flavonoids from the root bark of morus alba 1 // *Phytochem.* — 2003. — Vol. 62. — P. 1235–1238.
5. Zheng X., Cao J.-G., Meng W.-D., Qing F.-L. Synthesis and anticancer effect of b-ring trifluoromethylated flavonoids // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2003. — Vol. 13. — P. 3423–3427.
6. Basile A., Giordano S., Lopez-Saez J.A., Cobianchi R.C. Antibacterial activity of pure flavonoids isolated from mosses // *Phytochem.* — 1999. — Vol. 52. — P. 1479–1482.
7. Robak J., Gryglewski R.J. Flavonoids are scavengers of superoxide anion // *Biochem. Pharmacol.* — 1988. — Vol. 37. — P. 83–88.
8. Beudot C., De Meo M.P., Dauzonne D., Elias R., Laget M., Guiraud H., Balansard G., Dumenil G. Evaluation of the mutagenicity and antimutagenicity of forty-two 3-substituted flavones in the Ames test // *Mutat. Res.* — 1998. — Vol. 417. — P. 141–153.
9. Edenharter R., Rauscher R., Platt K.L. The inhibition by flavonoids of 2-amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline metabolic activation to a mutagen: a structure-activity relationship study-II. Mechanisms // *Mutat. Res.* — 1997. — Vol. 379. — P. 21–32.
10. Edenharter R., Tang X. Inhibition of the mutagenicity of 2-nitrofluorene, 3-nitrofluoranthene and 1-nitropyrene by flavonoids, coumarins, quinones and other phenolic compounds // *Food Chem. Toxicol.* — 1997. — Vol. 35. — P. 357–372.
11. Shimoi K., Masuda S., Shen B., Furugori M., Kinae N. Radioprotective effects of antioxidative plant flavonoids in mice // *Mutat. Res.* — 1996. — Vol. 350. — P. 153–161.
12. Park B.K., Heo M.Y., Park H., Kim H.P. Inhibition of tpa-induced cyclooxygenase-2 expression and skin inflammation in mice by wogonin, a plant flavone from scutellaria radix // *Eur. J. Pharmacol.* — 2001. — Vol. 425. — P. 153–157.
13. Choi E.J., Chee K.-M., Lee B.H. Anti- and prooxidant effects of chronic quercetin administration in rats // *Eur. J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 482. — P. 281–285.

14. Ong K.C., Khoo H.-E. Biological effects of myrecitin // *Gen. Pharmacol.* — 1977. — Vol. 29. — P. 121–126.
15. Тарасов В.А., Мустафаев О.Н., Абилев С.К., Мельник В.А. Увеличение эффективности QSAR-анализа при использовании компандных структурных дескрипторов // *Генетика.* — 2005. — Т. 41, № 7. — С.997–1005.
16. Тарасов А.В., Абилев С.К., Велибеков Р., Тарасов В.А. Увеличение эффективности QSAR-анализа при оценке канцерогенной активности галогенпроизводных углеводов // *Экол. генет.* — 2005. — Т. 3, № 2. — С.4–13.
17. Тарасов В.А., Асланян М.М., Абилев С.К. Принципы формализованной количественной оценки опасности химических соединений для человека // *Генетика.* — 1999. — Т. 35, № 10. — С. 1585–1599.
18. Тарасов В.А., Абилев С.К., Велибеков Р.М., Асланян М.М. Эффективность батарей тестов при оценке потенциальной мутагенной опасности химических соединений // *Генетика.* — 2003. — Т. 39, № 10. — С. 1406–1417.
19. Абилев С.К., Тарасов А.В., Тарасов В.А. Прогностическая эффективность краткосрочных тест-систем при оценке канцерогенной активности химических соединений // *Экол. генет.* — 2004. — Т. 2, № 4. — С.12–21.
20. Баскин И.И., Гальберштам Н.М., Палюлин В.А., Зефирова Н.С. NASAWIN — программный комплекс для изучения соотношения структура–свойство в химии // Тр. VII Всеросс. конф. «Нейрокомпьютеры и их применение» с международным участием. — М., 2001. — С. 419–422.

Structure-activity relationships of antimutagenic flavonoids

Mustafaev O.N., Abilev S.K., Melnik V.A., Tarasov V.A.

Vavilov Institute of General Genetics, Russian Academy of Sciences

✿ **SUMMARY:** Influence of structural features of molecules on antimutagenic activity of flavonoids is investigated. For this purpose the new principle of the description of dependence of biological activity of chemical compounds from their structure is used. It is based on use compound descriptors. It is established, that antimutagenic flavonoids contains C4 keto-group and double bond at positions C2 and C3, contains hydroxyl groups. Thus in structure of antimutagenic flavonoids can not be amino- and nitrogroups.

✿ **KEY WORDS:** structure-activity relationships; antimutagenic activity; flavonoids; compound descriptors