

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова

Хімічний факультет

Кафедра фармацевтичної хімії

## Дипломна робота

магістра

на тему: «Аналіз кількісного зв'язку "структура-антиоксидантна активність" в ряду похідних ксантину»

«Quantitative structure-antioxidant activity relationship of xanthine derivatives»

Виконав: студент денної форми навчання  
напряму підготовки 102 Хімія

**Лукашов Дмитро Володимирович**

Керівник к. б. н., доц. Кобернік А. О. \_\_\_\_

Рецензент: к.х.н., с.н.с. відділу

молекулярної структури та

хемоінформатики ФХІ імені О. В.

Богатського

Огніченко Л. М

Рекомендовано до захисту:  
протокол засідання кафедри  
№ \_\_\_\_ від \_\_\_\_ червня 2018 р.

Завідувач кафедри  
\_\_\_\_\_ академік, Андронаті С. А.  
(підпис)

Захищено на засіданні екзаменаційної  
комісії №\_\_ від «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_ 2018 р.  
Оцінка \_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
(за національною шкалою, за шкалою ECTS, бал)

Голова екзаменаційної комісії  
\_\_\_\_\_ к. х. н., доц. Чеботарьов О. М.  
(підпис)

**Одеса – 2018**

## РЕФЕРАТ

Дипломна робота виконана у відділі молекулярної структури та хемоінформатики Фізико-хімічного інституту ім. О. В. Богатського НАН України (зав. відділом член-кор. НАН України Кузьмін В. Є.) і присвячена проведенню аналізу кількісного зв'язку «структура-антиоксидантна активність» в ряду похідних ксантину.

Метою роботи було дослідження впливу структурних чинників похідних ксантину на прояв їх антиоксидантної активності за інгібуванням окислювальної модифікації білка (ОМБ) відносно альдегідфенілгідрозонів (АФГ) і кетонфенілгідрозонів (КФГ). На основі 2D QSAR моделей, побудованих методами часткових найменших квадратів (PLS) і Random Forest (RF), було визначено відносний вплив деяких фізико-хімічних чинників на антиоксидантну активність досліджуваних сполук, а також проведений аналіз деяких структурних фрагментів, що сприяють або перешкоджають прояву антиоксидантної активності.

Розроблені моделі можуть бути застосовані для попереднього скринінгу похідних ксантину як інгібіторів ОМБ.

*Ключові слова:* QSAR, симплексне представлення молекулярної структури, дескриптор, ксантин, антиоксидантна активність.

Дипломна робота складається з: 74 стор. машинописного тексту, 18 рис., 4 табл., 104 використаних джерел літератури, додатку.

## ЗМІСТ

	Стор.
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ</b> .....	5
<b>ВСТУП</b> .....	6
<b>РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b> .....	8
<b>1.1. Загальні відомості про ОМБ</b> .....	8
<b>1.2. Джерела клітинних оксидантів</b> .....	9
<b>1.3. Незворотні ОМБ</b> .....	10
<i>1.3.1. Білкові карбоніли</i> .....	10
<i>1.3.2. Білковий нітротирозин</i> .....	11
<b>1.4. Зворотні ОМБ: модифікації білкового цистеїну</b> .....	11
<i>1.4.1. Хімія білкових залишків цистеїну</i> .....	11
<i>1.4.2. Утворення сульфенової кислоти (S-сульфенування)</i> .....	13
<i>1.4.3. S-нітрозилування білка</i> .....	14
<i>1.4.4. S-глутатіонилування білка</i> .....	15
<i>1.4.5. Утворення дисульфідів</i> .....	16
<b>1.5. ОМБ та ішемічна толерантність</b> .....	16
<b>1.6. Визначення маркерів ОС і стану антиоксидантної системи</b> .....	18
<i>1.6.1. Визначення маркерів ОМБ</i> .....	20
<b>1.7. Механізми відновлення окислених білків та їхньої функції</b> .....	21
<b>РОЗДІЛ 2. ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА</b> .....	26
<b>2.1. Об'єкти дослідження</b> .....	26
<b>2.2. Матеріали і методи – 2D QSAR моделювання</b> .....	28
<i>2.2.1. Симплексне представлення молекулярної структури (СПМС)</i> .....	28
<i>2.2.2. Методи встановлення зв'язку «структура-активність»</i> .....	33

2.2.2.1. Метод PLS.....	33
2.2.2.2. Метод Random Forest.....	35
2.2.3. Побудова та валідація 2D QSAR моделей.....	36
2.2.3.1. PLS моделі.....	36
2.2.3.2. RF моделі .....	38
2.3. Результати та їх обговорення.....	39
2.3.1. Аналіз PLS і RF моделей .....	39
2.3.2. Аналіз внесків фізико-хімічних чинників .....	44
2.3.3. Аналіз внесків структурних фрагментів .....	45
<b>ВИСНОВКИ .....</b>	<b>49</b>
<b>ЛІТЕРАТУРА.....</b>	<b>50</b>
<b>ДОДАТКИ.....</b>	<b>61</b>

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ОМБ	Окислювальна модифікація білків
ОС	Окислювальний стрес
АФК	Активні форми кисню
АФА	Активні форми азоту
АФГ	Альдегідфенілгідрозон
КФГ	Кетонфенілгідрозон
CoMFA	Comparative Molecular Field Analysis (метод порівняльного аналізу молекулярних полів)
nD	Рівень деталізації молекулярної структури (n-dimension)
HQSAR	Hologram QSAR (голограмний QSAR)
PLS	Partial Least Squares (метод часткових найменших квадратів)
$Q^2$	Коефіцієнт детермінації, обчислений в рамках процедури ковзного контролю
QSAR	Quantitative Structure-Activity Relationship (кількісний зв'язок «структура-активність»)
QSPR	Quantitative Structure-Property Relationship (кількісний зв'язок «структура-властивість»)
$R^2$	Коефіцієнт детермінації для навчальної вибірки
$R^2_{\text{test}}$	Коефіцієнт детермінації для тестової вибірки
ВРО	Вільнорадикальне окислення
СД	Симплексні дескриптори
СПМС	Симплексне представлення молекулярної структури (метод)
RF	Random Forest (метод «випадкового лісу»)
ООВ	Out-Of-Bag (метод оцінки прогнозуючої здатності)
$R^2_{(\text{oob})}$	Коефіцієнт детермінації для вибірки Out-Of-Bag

## ВСТУП

Згідно з даними сучасної біомедицини та фармакології, процеси вільнорадикального окислення (ВРО) біомолекул, що призводять до ушкодження мембранних структур і ядерного хроматинового апарату клітин, відіграють значну роль у патогенезі багатьох хвороб і патологічних станів, що визначають структуру смертності та інвалідизації населення, зокрема серцево-судинних (атеросклероз, артеріальна гіпертензія, ішемічні ураження мозку).

ОМБ структур мембрани нейрону в умовах ішемії призводить до порушення генерації і провідності нервового імпульсу, десенситації рецепторів, утворенню пор, і, як наслідок, ініціації апоптозу та формуванню когнітивного дефіциту. Одним із ключових механізмів дії багатьох відомих антиоксидантів-нейропротекторів є їх здатність гальмувати процеси ОМБ і накопичення маркерів – АФГ і КФГ.

Лікарські засоби, що за механізмом основної фармакологічної дії є антиоксидантами, тобто інгібіторами процесів ВРО біомолекул, нині посіли важливе місце в експериментальній і клінічній медицині. Разом з тим, слід визнати, що для клінічного застосування до сьогодні запропоновано вкрай недостатню кількість лікарських засобів з антиоксидантним механізмом дії. Крім того, добре відомо, що класичні антиоксиданти фенольного типу, зокрема природна сполука токоферол (вітамін Е) і синтетичний іонол (дibuнол) мають цілий ряд негативних властивостей – це жиророзчинні речовини, що обмежує шляхи їх терапевтичного використання та створення певних фармацевтичних форм, до того ж, вони характеризуються відстроченим розвитком основного фармакологічного ефекту та є достатньо токсичними для вищих організмів (дibuнол), особливо за умови тривалого застосування [1].

Фармакологічне застосування також знайшли речовини антиоксидантної дії, що за хімічною природою є похідними N- та S-вмісних природних і синтетичних гетероциклів. У цьому плані особливої уваги заслуговують похідні

пурину і ксантину – конденсованих гетероциклів, що здатні гальмувати процеси окислювальної модифікації білків [2].

Тому пошук нових біологічно активних речовин, що здатні інгібувати ОМБ, є безсумнівно актуальним і перспективним.

В науковій літературі вже є деякі дані по дослідженням кількісного зв'язку «структура-активність» (QSAR) похідних 3-бензилксантину [3]. Проте результати QSAR аналізу похідних ксантину, які досліджуються у даній роботі, ще ніде не було представлено.

Метою роботи було дослідження впливу структурних чинників похідних ксантину на прояв їх антиоксидантної активності за інгібуванням ОМБ відносно АФГ і КФГ.

Для досягнення мети було поставлено ряд завдань:

- Формування навчальних вибірок досліджуваних сполук відносно інгібуючої дії на ОМБ (маркери – АФГ і КФГ);
- Побудова 2D QSAR моделей «структура-антиоксидантна активність» та їх валідація методами PLS і Random Forest;
- Аналіз структурних чинників, що визначають прояв антиоксидантної активності досліджуваних сполук.

## ВИСНОВКИ

1. Використовуючи методи PLS і RF були побудовані 2D QSAR моделі для всіх досліджуваних концентрацій відносно маркерів ОМБ - АФГ і КФГ й підтверджена їх надійність (інтервали показників:  $R^2 = 0.71-0.74$  і  $0.77-0.86$ ,  $Q^2 = 0.65-0.67$  і  $0.50-0.79$ ,  $R^2_{(scr)} = 0.10-0.12$  і  $0.08-0.13$ ,  $Q^2_{(scr)} = 0.04-0.05$  і  $0.03-0.05$  для PLS моделей;  $R^2 = 0.94-0.96$  і  $0.89-0.96$ ,  $R^2_{(oob)} = 0.53-0.69$  і  $0.43-0.78$  для RF моделей). Найбільш адекватні моделі були побудовані для концентрації  $10^{-7}$  моль/л, оскільки при цій концентрації значення активності краще диференційовані ( $R^2 = 0.74$  і  $0.80$ ,  $Q^2 = 0.67$  і  $0.77$ ,  $R^2_{(scr)} = 0.12$  і  $0.08$ ,  $Q^2_{(scr)} = 0.04$  і  $0.03$  для PLS моделей;  $R^2 = 0.95$  і  $0.96$ ,  $R^2_{(oob)} = 0.67$  і  $0.69$  для RF моделей).
2. При концентрації  $10^{-7}$  моль/л досліджуваних сполук відносно АФГ і КФГ найбільший внесок мають електростатичні чинники (46% і 41%).
3. На підставі аналізу структурних фрагментів в положеннях R1, R2 і R3, було визначено, що характер впливу замісників в відносно обох маркерів в положенні R1 ідентичний, а в R3 – подібний. В положенні R2 ряд фрагментів суттєво відрізняється, що може свідчити про різницю у механізмах інгібування ОМБ досліджуваними сполуками.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Беленичев И. Ф. Рациональная нейропротекция / И. Ф. Беленичев, В. И. Черний, Ю. М. Колесник – Донецк, 2009. – 268 с.
2. Luo Y. Preparation, Properties, Reactions, and Adenine Receptor Affinities of Sulfonylphenylxanthine Nitrophenyl Esters: Toward the Development of Sulfonic Acids Prodrugs with Peroral Bioavailability / Y. Luo, C. E. Müller // *J. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 47 (10). – P. 1031-1043.
3. Александрова К. В. (3-бензилксантинил-8)метилгіоацетати: антиоксидантна дія в умовах модельованого нітрозуючого стресу *in vitro* / К. В. Александрова, І. Ф. Беленічев, Н. В. Бухтіярова, О. С. Шкода, С. В. Левіч // *Запорозький медичинський журнал.* – 2011. – т. 13, № 5. – С. 137-139.
4. Walsh C. T. Posttranslational modification of proteins: Expanding nature's inventory / C. T. Walsh. – Eaglewood, Colorado: Robert and Company Publishers, 2006 – 576 p.
5. Fedorova M. Reversible and irreversible modifications of skeletal muscle proteins in a rat model of acute oxidative stress / M. Fedorova, N. Kuleva, R. Hoffmann // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – 1792. – P. 1185-1193.
6. Yan L. J. Analysis of oxidative modification of proteins / L. J. Yan // *Curr. Protoc. Protein Sci.* – 2009. – Chapter 14. – Unit 144.
7. Yan L. J. Chemical probes for analysis of carbonylated proteins: A review / L. J. Yan, M. J. Forster // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2011. – 879. – P. 1308-1315.
8. Knoefler D. Quantitative *in vivo* redox sensors uncover oxidative stress as an early event in life / D. Knoefler, M. Thamsen, M. Koniczek, N. J. Niemuth, A. K. Diederich, U. Jakob // *Mol. Cell.* – 2012. – 47. – P. 767-776.
9. Love N. R. Amputation-induced reactive oxygen species are required for successful *Xenopus* tadpole tail regeneration / N. R. Love, Y. Chen, S. Ishibashi, P. Kritsiligkou et al. // *Nat. Cell Biol.* – 2013. – Vol. 15 (2). – P. 222-228.

10. Kaneko Y. S. Regulation of oxidative stress in long-lived lipopolysaccharide-activated microglia / Y. S. Kaneko, A. Ota, A. Nakashima, K. Mori, I. Nagatsu, T. Nagatsu // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2012. – 39. – P. 599-607.
11. Bhagatte Y. Mitochondrial ROS production and subsequent ERK phosphorylation are necessary for temperature preconditioning of isolated ventricular myocytes / Y. Bhagatte, D. Lodwick, N. Storey // *Cell Death Dis.* – 2012. – 3. – P. 1-11.
12. Leonard S. E. Chemical ‘omics’ approaches for understanding protein cysteine oxidation in biology / S. E. Leonard, K. S. Carroll // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2011. – 15. – P. 88-102.
13. Thamsen M. The redoxome: Proteomic analysis of cellular redox networks / M. Thamsen, U. Jakob // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2011. – 15. – P. 113-119.
14. Poole L. B. Discovering mechanisms of signaling-mediated cysteine oxidation / L. B. Poole, K. J. Nelson // *Curr. Opin. Chem. Biol.* – 2008. – 12. – P. 18-24.
15. Drose S. Molecular mechanisms of superoxide production by the mitochondrial respiratory chain / S. Drose, U. Brandt // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2012. – 748. – P. 145-169.
16. Manea A. NADPH oxidase-derived reactive oxygen species: involvement in vascular physiology and pathology / A. Manea // *Cell Tissue Res.* – 2010. – 342. – P. 325–339.
17. Agarwal A. Xanthine oxidoreductase: a journey from purine metabolism to cardiovascular excitation-contraction coupling / A. Agarwal, A. Banerjee, U. C. Banerjee // *Crit. Rev. Biotechnol.* – 2011. – 31. – P. 264-280.
18. Ambrus A. Inhibition of the alpha-ketoglutarate dehydrogenase-mediated reactive oxygen species generation by lipoic acid / A. Ambrus, L. Tretter, V. Adam-Vizi // *J. Neurochem.* – 2009. – 109(Suppl 1). – P. 222-229.
19. Pollegioni L. New biotech applications from evolved D-amino acid oxidases / L. Pollegioni, G. Molla // *Trends Biotechnol.* – 2011. – 29. – P. 276-283.

20. Zhang Q. Dihydrolipoamide dehydrogenase and cAMP are associated with cadmium-mediated Leydig cell damage / Q. Zhang, P. Zou, H. Zhan et al. // *Toxicol. Lett.* – 2011. – 205. – P. 183-189.
21. Tennyson A. G. Generation, translocation, and action of nitric oxide in living systems / A. G. Tennyson, S. J. Lippard // *Chem. Biol.* – 2011. – 18. – P. 1211-1220.
22. Hendgen-Cotta U. B. Nitrite reductase activity of myoglobin regulates respiration and cellular viability in myocardial ischemia-reperfusion injury / U. B. Hendgen-Cotta, M. W. Merx, S. Shiva, J. Schmitz, S. Becher, J. P. Klare, H. J. Steinhoff, A. Goedecke, J. Schrader, M. T. Gladwin, M. Kelm, T. Rassaf // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2008. – 105. – P. 10256-10261.
23. Li H. Characterization of the magnitude and kinetics of xanthine oxidase-catalyzed nitrate reduction: evaluation of its role in nitrite and nitric oxide generation in anoxic tissues / H. Li, A. Samouilov, X. Liu, J. L. Zweier // *Biochemistry.* – 2003. – 42. – P. 1150-1159.
24. Sarti P. Cytochrome c oxidase and nitric oxide in action: molecular mechanisms and pathophysiological implications / P. Sarti, E. Forte, D. Mastronicola, A. Giuffre, M. Arese // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – 1817. – P. 610-619.
25. Huang B. Detection of protein S-nitrosation using irreversible biotinylation procedures (IBP) / B. Huang, C. Chen // *Free Radic. Biol. Med.* – 2010. – 49. – P. 447-456.
26. Nossaman V. E. Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease / V. E. Nossaman, B. D. Nossaman, P. J. Kadowitz // *Cardiol. Rev.* – 2010. – 18. – P. 190–197.
27. Poderoso J. J. The formation of peroxynitrite in the applied physiology of mitochondrial nitric oxide / J. J. Poderoso // *Arch. Biochem. Biophys.* – 2009. – 484. – P. 214-220.
28. Castro L. Mitochondrial protein tyrosine nitration / L. Castro, V. Demicheli, V. Tortora, R. Radi // *Free Radic. Res.* – 2011. – 45. – P. 37-52.

29. Prokai L. Mass spectrometry-based survey of age-associated protein carbonylation in rat brain mitochondria / L. Prokai, L. J. Yan, J. L. Vera-Serrano, S. M. Stevens, M. J. Forster // *J. Mass Spectrom.* – 2007. – 42. – P. 1583-1589.
30. Guidi F. Plasma protein carbonylation and physical exercise / F. Guidi, F. Magherini, T. Gamberi, L. Bini, M. Puglia, R. Marzocchini, F. Ranaldi, P. A. Modesti, M. Gulisano, A. Modesti // *Mol. Biosyst.* – 2011. – 7. – P. 640-650.
31. Serviddio G. Brief hypoxia before normoxic reperfusion (postconditioning) protects the heart against ischemia-reperfusion injury by preventing mitochondria peroxyde production and glutathione depletion / G. Serviddio, N. Di Venosa, A. Federici, D. D'Agostino, T. Rollo, F. Prigigallo, E. Altomare, T. Fiore, G. Vendemiale // *Faseb J.* – 2005. – 19. – P. 354–361.
32. Webster R. P. Protein nitration in placenta - functional significance / R. P. Webster, V. H. Roberts, L. Myatt // *Placenta.* – 2008. – 29. – P. 985-994.
33. Horvath E. M. Nitrate stress and poly(ADP-ribose) polymerase activation in healthy and gestational diabetic pregnancies / E. M. Horvath, R. Magenheim, E. Kugler, G. Vacz, A. Szigethy, F. Levardi, M. Kollai, C. Szabo, Z. Lacza // *Diabetologia.* – 2009. – 52. – P. 1935-1943.
34. Roos G. Understanding the pK(a) of Redox Cysteines: The Key Role of Hydrogen Bonding / G. Roos, N. Foloppe, J. Messens // *Antioxid. Redox Signal.* – 2013. – 18. – P. 94-127.
35. Broniowska K. A. The chemical biology of S-nitrosothiols / K. A. Broniowska, N. Hogg // *Antioxid. Redox Signal.* – 2012. – 17. – P. 969-980.
36. Lim J. C. A low pKa cysteine at the active site of mouse methionine sulfoxide reductase / J. C. Lim, J. M. Gruschus, G. Kim, B. S. Berlett, N. Tjandra, R. L. Levine // *A. J. Biol. Chem.* – 2012. – 287. – P. 25596-25601.
37. Antoine M. Characterization of the amino acids from *Neisseria meningitidis* MsrA involved in the chemical catalysis of the methionine sulfoxide reduction step / M. Antoine, A. Gand, S. Boschi-Muller, G. Branlant // *J. Biol. Chem.* – 2006. – 281. – P. 39062-39070.

38. Sengupta S. Albumin thiolate anion is an intermediate in the formation of albumin-S-S-homocysteine / S. Sengupta, H. Chen, T. Togawa, P. M. DiBello, A. K. Majors, B. Budy, M. E. Ketterer, D. W. Jacobsen // *J. Biol. Chem.* – 2001. – 276. – P. 30111-30117.
39. Alvarez B. Formation and reactions of sulfenic acid in human serum albumin / B. Alvarez, S. Carballal, L. Turell, R. Radi // *Methods Enzymol.* – 2010. – 473. – P. 117-136.
40. Riederer B. M. Oxidation proteomics: The role of thiol modifications / B. M. Riederer // *Current Proteomics.* – 2009. – 6. – P. 51-62.
41. Go Y. M. Reactive aldehyde modification of thioredoxin-1 activates early steps of inflammation and cell adhesion / Y. M. Go, P. J. Halvey, J. M. Hansen, M. Reed, J. Pohl, D. P. Jones // *Am. J. Pathol.* – 2007. – 171. – P. 1670-1681.
42. Biswas S. Redox modifications of protein-thiols: emerging roles in cell signaling / S. Biswas, A. S. Chida, I. Rahman // *Biochem. Pharmacol.* – 2006. – 71. – P. 551-564.
43. Wang Y. Redox sensing by proteins: oxidative modifications on cysteines and the consequent events / Y. Wang, J. Yang, J. Yi // *Antioxid. Redox Signal.* – 2012. – 16. – P. 649-657.
44. Poole L. B. Protein sulfenic acids in redox signaling / L. B. Poole, P. A. Karplus, A. Claiborne // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2004. – 44. – P. 325-347.
45. Charles R. L. Protein sulfenation as a redox sensor: proteomics studies using a novel biotinylated dimedone analogue / R. L. Charles, E. Schroder, G. May, P. Free, P. R. Gaffney, R. Wait, S. Begum, R. J. Heads, P. Eaton // *Mol. Cell Proteomics.* – 2007. – 6. – P. 1473-1484.
46. Yan L. J. Reversible inactivation of dihydrolipoamide dehydrogenase by mitochondrial hydrogen peroxide / L. J. Yan, N. Sumien, N. Thangthaeng, M. J. Forster // *Free Radic. Res.* – 2013. – 47. – P. 123-133.
47. Seo Y. H. Quantification of protein sulfenic acid modifications using isotope-coded dimedone and iododimedone / Y. H. Seo, K. S. Carroll // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2011. – 50. – P. 1342-1345.

48. Kaiserova K. Redox activation of aldose reductase in the ischemic heart / K. Kaiserova, S. Srivastava, J. D. Hoetker, S. O. Awe, X. L. Tang, J. Cai, A. Bhatnagar // *J. Biol. Chem.* – 2006. – 281. – P. 15110-15120.
49. Michalek R. D The requirement of reversible cysteine sulfenic acid formation for T cell activation and function / R. D. Michalek, K. J. Nelson, B. C. Holbrook, J. S. Yi, D. Stridiron, L. W. Daniel, J. S. Fetrow, S. B. King, L. B. Poole, J. M. Grayson // *J. Immunol.* – 2007. – 179. – P. 6456-6467.
50. Murakami T. Post-translational modification is essential for catalytic activity of nitrile hydratase / T. Murakami, M. Nojiri, H. Nakayama, M. Odaka, M. Yohda, N. Dohmae, K. Takio, T. Nagamune, I. Endo // *Protein Sci.* – 2000. – 9. – P. 1024-1030.
51. Foster M. W. Protein S-nitrosylation in health and disease: a current perspective / M. W. Foster, D. T. Hess, J. S. Stamler // *Trends Mol. Med.* – 2009. – 15. – P. 391-404.
52. Sun J. Protein S-nitrosylation and cardioprotection / J. Sun, E. Murphy // *Circ. Res.* – 2010. – 106. – P. 285-296.
53. Duan S. S-nitrosylation/denitrosylation and apoptosis of immune cells / S. Duan, C. Chen // *Cell Mol. Immunol.* 2007. – 4. – P. 353-358.
54. Yan L. J. Reversible inactivation of dihydrolipoamide dehydrogenase by Angeli's salt / L. J. Yan, L. Liu, M. J. Forster // *Acta Biophysica Sinica.* – 2012. – 28. – P. 341-350.
55. Sheng H. Pharmacologically augmented S-nitrosylated hemoglobin improves recovery from murine subarachnoid hemorrhage / H. Sheng, J. D. Reynolds, R. L. Auten, I. T. Demchenko, C. A. Piantadosi, J. S. Stamler, D. S. Warner // *Stroke.* – 2011. – 42. – P. 471-476.
56. Penna C. Post-ischemic early acidosis in cardiac postconditioning modifies the activity of antioxidant enzymes, reduces nitration, and favors protein S-nitrosylation / C. Penna, M. G. Perrelli, F. Tullio, F. Moro, M. L. Parisella, A. Merlino, P. Pagliaro // *Pflugers Arch.* – 2011. – 462. – P. 219-233.

57. Pastore A. S-Glutathionylation signaling in cell biology: progress and prospects / A. Pastore, F. Piemonte // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2012. – 46. – P. 279-292.
58. Zweier J. L. S-glutathionylation reshapes our understanding of endothelial nitric oxide synthase uncoupling and nitric oxide/reactive oxygen species-mediated signaling / J. L. Zweier, C. A. Chen, L. J. Druhan // *Antioxid. Redox Signal.* – 2011. – 14. – P. 1769-1775.
59. Kim Y. J. 3rd S-glutathionylation of cysteine 99 in the APE1 protein impairs abasic endonuclease activity / Y. J. Kim, D. Kim, J. L. Illuzzi, S. Delaplane, D. Su, M. Bernier, M. L. Gross, M. M. Georgiadis, D. M. Wilson // *J. Mol. Biol.* – 2011. – 414. – P. 313-326.
60. Cooper A. J. Reversible and irreversible protein glutathionylation: biological and clinical aspects / A. J. Cooper, J. T. Pinto, P. S. Callery // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* - 2011. – 7. – P. 891-910.
61. Rasmussen H. H. Reversible oxidative modification: implications for cardiovascular physiology and pathophysiology / H. H. Rasmussen, E. J. Hamilton, C. C. Liu, G. A. Figtree // *Trends Cardiovasc. Med.* 2010. – 20. – P. 85-90.
62. Sakai J. Reactive oxygen species-induced actin glutathionylation controls actin dynamics in neutrophils / J. Sakai, J. Li, K. K. Subramanian et al. // *Immunity.* – 2012. – 37. – P. 1037-1049.
63. Pfefferie A. Glutathionylation of UCP2 sensitizes drug resistant leukemia cells to chemotherapeutics / A. Pfefferie, R. J. Mailloux, C. N. Adjeitey, M. E. Harper // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2013. – 1833. – P. 80-89.
64. Queiroga C. S. Glutathionylation of adenine nucleotide translocase induced by carbon monoxide prevents mitochondrial membrane permeabilization and apoptosis / C. S. Queiroga, A. S. Almeida et al. // *J. Biol. Chem.* – 2010. – 285. – P. 17077-17088.
65. O'Brian C. A. Post-translational disulfide modifications in cell signaling--role of inter-protein, intra-protein, S-glutathionyl, and S-cysteaminy disulfide

- modifications in signal transmission / C. A. O'Brian, F. Chu // *Free Radic. Res.* 2005. – 39. – P. 471-480.
66. Depuydt M. How proteins form disulfide bonds / M. Depuydt, J. Messens, J. F. Collet // *Antioxid. Redox Signal.* – 2011. – 15. – P. 49-66.
67. Cumming R. C. Protein disulfide bond formation in the cytoplasm during oxidative stress / R. C. Cumming, N. L. Andon, P. A. Haynes, M. Park, W. H. Fischer, D. Schubert // *J. Biol. Chem.* – 2004. – 279. – P. 21749-21758.
68. Savitsky P. A. Redox regulation of Cdc25C / P. A. Savitsky, T. Finkel // *J. Biol. Chem.* – 2002. – 277. – P. 20535-20540.
69. Li X. H. Generation of the oxidized form protects human brain type creatine kinase against cystine-induced inactivation / X. H. Li, Z. Chen, Y. S. Gao, Y. B. Yan, F. Zhang, F. G. Meng, H. M. Zhou // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2011. – 48. – P. 239-242.
70. Wakabayashi N. Protection against electrophile and oxidant stress by induction of the phase 2 response: fate of cysteines of the Keap1 sensor modified by inducers / N. Wakabayashi, A. T. Dinkova-Kostova, W. D. Holtzclaw, M. I. Kang, A. Kobayashi, M. Yamamoto, T. W. Kensler, P. Talalay // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – 101. – P. 2040-2045.
71. Li M. H. Peroxynitrite induces HO-1 expression via PI3K/Akt-dependent activation of NF-E2-related factor 2 in PC12 cells / M. H. Li, Y. N. Cha, Y. J. Surh // *Free Radic. Biol. Med.* – 2006. – 41. – P. 1079-1091.
72. Eaton P. Ischemic preconditioning: a potential role for protein S-thiolation? / P. Eaton, R. M. Bell, A. C. Cave, M. J. Shattock // *Antioxid. Redox Signal.* – 2005. – 7. – P. 882-888.
73. Stetler R. A. Ischemic tolerance as an active and intrinsic neuroprotective mechanism / R. A. Stetler, F. Zhang, C. Liu, J. Chen // *Handb. Clin. Neurol.* – 2009. – 92. – P. 171-195.
74. Penna C. Cardioprotection: a radical view Free radicals in pre and postconditioning / C. Penna, D. Mancardi, R. Rastaldo, P. Pagliaro // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – 1787. – P. 781-793.

75. Nistico R. Neuroprotective effect of hydrogen peroxide on an in vitro model of brain ischaemia / R. Nistico, S. Piccirilli, M. L. Cucchiaroni et al. // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – 153. – P. 1022-1029.
76. Zhao H. The protective effect of ischemic postconditioning against ischemic injury: from the heart to the brain / H. Zhao // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2007. – 2. – P. 313-318.
77. Pignataro G. Post-ischemic brain damage: effect of ischemic preconditioning and postconditioning and identification of potential candidates for stroke therapy / G. Pignataro, A. Scorziello, G. Di Renzo, L. Annunziato // *Febs J.* – 2009. – 276. – P. 46-57.
78. Hausenloy D. J. Ischemic preconditioning targets the reperfusion phase / D. J. Hausenloy, A. M. Wynne, D. M. Yellon // *Basic Res. Cardiol.* – 2007. – 102. – P. 445-452.
79. Muller B. A. Mechanisms of the beneficial actions of ischemic preconditioning on subcellular remodeling in ischemic-reperfused heart / B. A Muller, N. S. Dhalla // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2010. – 6. – P. 255-264.
80. Murillo D. Nitrite as a mediator of ischemic preconditioning and cytoprotection / D. Murillo, C. Kamga, L. Mo, S. Shiva // *Nitric Oxide.* – 2011. – 25. – P. 70-80.
81. Чекман И. С. Антиоксиданты: клинико-фармакологический аспект / И. С. Чекман, И. Ф. Беленичев, Н. А. Горчакова, Н. В. Бухтиярова // *Украинский медицинский часопис.* – 2014. - № 1 (99) – С.22-28.
82. Нейропротекция и нейропластичность / [И.Ф. Беленичев, В.И. Черний, Н.В. Бухтиярова и др.]. – Киев: Логос, 2015. – 512 с.
83. Губский Ю.И. Продукты свободнорадикального перекисного окисления и методы их идентификации / Ю.И. Губский, И.Ф. Беленичев, Е.Л. Левицкий // *Совр. пробл. токсикол.* – 2002. – № 4. – С. 9-14.
84. Halliwell B. *Molecular Biology of Free Radicals in Human* / B. Halliwell. – St. Lucia London: OICA Int., 1999. – 352 p.
85. Lou M. F. Redox regulation in the lens / M. F. Lou // *Prog. Retin. Eye Res.* – 2003. – 22. – P. 657-682.

86. Holmgreen A. Thioredoxin and glutaredoxin systems / A. Holmgreen // *J. Biol. Chem.* – 1989. – 264. – P. 13963–13966.
87. Vogt W. Oxidation of methionyl residues in proteins: tools, targets, and reversal / W. Vogt // *Free Radic. Biol. Med.* – 1995. – 18. – P. 93-105.
88. Kregel K. C. Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress responses and acquired thermotolerance / K. C Kregel // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – 92. – P. 2177-2186.
89. Roe S. M. The mechanism of Hsp90 regulation by the protein kinase-specific cochaperone p50(cdc37) / S. M. Roe, M. M. Ali, P. Meyer, C. K. Vaughan, B. Panaretou, P. W. Piper, C. Prodromou and L. H. Pearl // *Cell.* – 2004. – 116. – P. 87-98.
90. Biteau B. ATP-dependent reduction of cysteine-sulphinic acid by *S. cerevisiae* sulphiredoxin / B. Biteau, J. Labarre and M. B. Toledano // *Nature.* – 2003. – 425. – P. 980-984.
91. Woo H. A. Reversing the inactivation of peroxiredoxins caused by cysteine sulfinic acid formation / H. A. Woo, H. Z. Chae, S. C. Hwang, K. S. Yang, S. W. Kang, K. Kim and S. G. Rhee // *Science.* – 2003. – 300. – P. 653-656.
92. Kuz'min V. E. Hierarchic system of QSAR models (1D-4D) on the base of simplex representation of molecular structure / V. E. Kuz'min, A. G. Artemenko, P. G. Polischuk et al. // *J. Mol. Mod.* – 2005. – No 11. – P. 457-467.
93. Virtual screening and molecular design based on hierarchical QSAR technology. In *Recent Advances in QSAR Studies* / [V. E. Kuz'min, A. G. Artemenko, E. N. Muratov et al., Eds. T. Puzyn, J. Leszczynski, M. Cronin]. – Springer, London: 2010. – P. 127-176, 422 p.
94. Ванин А. Ф. Динитрозольные комплексы железа и S-нитротиолы – две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах / А. Ф. Ванин // *Биохимия.* – 1998. – Т. 63, Вып. 7. – С. 924-938.
95. Seel M. HQSAR – a highly predictive QSAR technique based on molecular holograms / M. Seel, D. B. Turner and P. Willett // *QSAR.* – 1999. – Vol. 18. – P. 245-252.

96. Doweyko A. M. The hypothetical active site lattice. An approach to modeling active sites from data on inhibitor molecules / A. M Doweyko // J. Math. Chem. – 1988. – Vol. 31. – P. 1396-1406 .
97. Cramer R. D. Comparative molecular field analysis (CoMFA). 1. Effect of shape binding to carrier proteins / R. D. Cramer, D. I. Patterson and J. D. Bunce // J. Am. Chem. Soc. – 1988. – Vol. 110. – P. 5959-5967.
98. Klebe G. Molecular similarity indeces in comparative anaysis (CoMSIA) of molecules to correlate and predict their biological activity/ G. Klebe, U. Abraham and T. Mietzner // J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 37. – P. 4130-4146.
99. Böhm M. Three-Dimensional Qauntitative Structure-Activity Relationship Analyses Using Comparative Molecular Field Analysis and Comparative Molecular Similarity Indeces Anaysis To Elucidate Selectivity Differences of Inhibitors Binding to Trypsin, Thrombin, and Factor Xa / M. Böhm, J. Stürzenbecher, G.Klebe // J. Med. Chem. – 1999. – Vol. 42. – P. 458-477.
100. Rannar S. A PLS kernel algorithm for data sets with many variables and fewer objects. Part 1: Theory and algorithm / S. Rannar, F. Lindgren, P. Geladi and S. Wold // J. Chemometrics. – 1994. – No 8. – P. 111-125.
101. Hasegawa K. GA strategy for variable selection in QSAR studies: GA-based PLS analysis of calcium channel antagonists / K. Hasegawa, Y. Miyashita and K. Funatsu // J.Chem. Inf. Comput. Sci. – 1997. – Vol. 37. – P. 306-310.
102. Чистяков С. П. Случайные леса (обзор) / С. П. Чистяков // Труды Карельского научного центра РАН. – № 1. – 2013. – С. 117-136.
103. Breiman L. Random forests / L. Breiman // Machine Learning. – 2001. – Vol. 45, No 1. – P. 5-32.
104. Tetko I. V. Virtual computational chemistry laboratory – design and description / I. V. Tetko, J. Gasteiger, R. Todeschini et al. // J. Comput. Aid. Mol. Des. – 2005. – Vol. 6. – P. 453-463.