



Оригинальные работы / Original papers

© Коллектив авторов, 2025

УДК 547.587.22 : 615.322

<https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-103-115>

**И. А. Прокопьев^{1, 2*}, А. Г. Минасян³, О. С. Шемчук^{2, 3}, Н. В. Петухова^{2, 3}, У. А. Кременецкая⁴,
О. В. Миколайчук², О. Е. Молчанов², Д. Н. Майстренко², К. Н. Семенов^{3, 4}, В. В. Шаройко^{3, 4}**

¹ Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 2

² Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова

197758, Россия, Санкт-Петербург, поселок Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет

199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9

ЦИТОТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАНОРОВОЙ КИСЛОТЫ, ВЫДЕЛЕННОЙ ИЗ ЛИШАЙНИКА *PARMOTREMA TINCTORIUM*

Поступила в редакцию 14.11.2025 г.; принята к печати 14.01.2026 г.

Резюме

Широко распространенный на территории России лишайник *Parmotrema tinctorium* (Despr. ex Nyl.) Hale накапливает в сердцевинном слое таллома орцинольный депсид — леканоровую кислоту, потенциально обладающей биологической активностью. В настоящем исследовании мы выделили и охарактеризовали леканоровую кислоту и оценили ее цитотоксические свойства. Структура леканоровой кислоты была подтверждена на основе спектральных данных (ЯМР, МС и ИК). Цитотоксическая активность выделенных соединений была оценена в отношении раковых (Рапс-1, А549, Т98С, HeLa) и нормальной (НЕК293) линий клеток человека с помощью МТТ-теста. Показано, что леканоровая кислота проявила умеренную цитотоксичность в отношении линии карциномы шейки матки HeLa со значениями $IC_{50} = 121$ мкмоль. Результаты проведенного докинга и молекулярного моделирования указывают на потенциальное связывание леканоровой кислоты с белками АКТ1 и Р13К α . Эти результаты подчеркивают потенциал лишайникового депсида в качестве источника противораковых препаратов и требуют дальнейшего изучения механизмов его действия.

Ключевые слова: *Parmotrema tinctorium*, леканоровая кислота, депсиды, цитотоксичность, противораковая активность

Для цитирования: Прокопьев И. А., Минасян А. Г., Шемчук О. С., Петухова Н. В., Кременецкая У. А., Миколайчук О. В., Молчанов О. Е., Майстренко Д. Н., Семенов К. Н., Шаройко В. В. Цитотоксичность леканоровой кислоты, выделенной из лишайника *Parmotrema tinctorium*. Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2025;32(4):103–115. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-103-115>.

* Автор для связи: Илья Андреевич Прокопьев, ФГБУН «Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН», 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 2. E-mail: prokopiev@binran.ru.

**Ilya A. Prokopyev^{1, 2*}, Arman G. Minasyan³, Olga S. Shemchuk^{2, 3}, Natalia V. Petukhova^{2, 3},
Uliana A. Kremenetskaya⁴, Olga V. Mikolaichuk², Oleg E. Molchanov²,
Dmitrii N. Maistrenko², Konstantin N. Semenov^{3, 4}, Vladimir V. Sharoyko^{3, 4}**

¹ Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences

2, Professora Popova str., Saint Petersburg, Russia, 197022

² Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies

70, Leningradskaya str., Pesochny settlement, Saint Petersburg, Russia, 197758

³ Pavlov University

6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

⁴ St. Petersburg State University

7-9, Universitetskaya emb., Saint Petersburg, Russia, 199034

CYTOTOXICITY OF LECANORIC ACID ISOLATED FROM THE LICHEN *PARMOTREMA TINCTORIUM*

Received 14.11.2025; accepted 14.01.2026

Summary

The widespread in Russia lichen *Parmotrema tinctorium* (Despr. ex Nyl.) Hale accumulates orcinolic depsid — lecanoric acid in the core layer of the thallus, which potentially has biological activity. In the present study, we isolated and characterized

lecanoric acid and evaluated its cytotoxic properties. The structure of lecanoric acid was confirmed based on spectral data (NMR, MS, and IR). The cytotoxic activity of the isolated compounds was assessed against cancer (Panc-1, A 549, T98G, HeLa) and normal (HEK293) human cell lines using the MTT assay. It was shown that lecanoric acid exhibited moderate cytotoxicity against the HeLa cervical carcinoma cell line with IC_{50} values of 121 μmol . The results of the performed docking and molecular modeling indicate the potential binding of lecanoric acid to AKT 1 and PI3K α proteins. These results highlight the potential of lichen depside as a source of anticancer drugs and require further study of its mechanisms of action.

Keywords: *Parmotrema tinctorium*, lecanoric acid, depsides, cytotoxicity, anticancer activity

For citation: Prokopyev I. A., Minasyan A. G., Shemchuk O. S., Petukhova N. V., Kremenetskaya U. A., Mikolaichuk O. V., Molchanov O. E., Maistrenko D. N., Semenov K. N., Sharoyko V. V. Cytotoxicity of lecanoric acid isolated from the lichen *Parmotrema tinctorium*. *The Scientific Notes of Pavlov University*. 2025;32(4):103–115. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2025-32-4-103-115>.

* **Corresponding author:** Ilya A. Prokopyev, Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences, 2, Professora Popova str., Saint Petersburg, Russia, 197022. E-mail: prokopyev@binran.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что лишайники способны синтезировать большое число вторичных метаболитов, многие из которых специфичны и не найдены у других организмов [1, 2]. Орцинольные и β -орцинольные депсиды являются одной из самых крупных групп вторичных метаболитов лишайников, являющиеся продуктами ацетат-полималонатного пути биосинтеза [2, 3]. Всего для лишайников известно порядка 195 депсидов [4]. Многие депсиды проявляют антибактериальную, фунгицидную, цитотоксическую, проапоптотическую, противоопухолевую и другие виды биологической активности [5–7]. При этом та или иная биологическая активность описана только для менее чем 10 % от общего числа известных соединений данного типа [8].

Леканоровая кислота — бесцветное кристаллическое вещество, плохо растворимое в воде, является простейшим по структуре депсидом орцинольного типа, образованное путем объединения двух молекул орселлиновой кислоты посредством сложной эфирной связи (рис. 1). Данное соединение достаточно широко распространено среди лишайников и часто является основным метаболитом во многих семействах лишайников *Parmeliaceae*, *Umbilicariaceae* и др. [9]. В талломе широко распространенного лишайника *Parmotrema tinctorium* леканоровая кислота обычно локализована в медуллярном слое, где ее содержание может достигать до 25 % от сухой массы лишайника [10, 11]. Что делает этот вид лишайника перспективным источником данного депсидов.

Проводимые ранее исследования цитотоксической активности леканоровой кислоты носили противоречивый характер. Так, в работе D. Vogo et al. (2010) [12] оценили противораковую активность леканоровой кислоты в отношении клеточных линий карциномы гортани HEP-2, карциномы

молодой железы MCF7, карциномы почки человека 786-0 и мышинной меланомы B16-F10, полученные результаты сравнивались с нормальной клеточной линией эпителия почки обезьяны Vero. Выявлено, что значение IC_{50} было выше 50 мкг/мл (157 мкмоль) на всех клеточных линиях. Исследование цитотоксичности леканоровой кислоты с использованием резуринового метода выявляли высокую цитотоксичность (снижение жизнеспособности клеток до 5 % относительно контроля при концентрации 9 мкмоль) в отношении клеток карциномы шейки матки человека HeLa [13]. Однако в другом исследовании леканоровая кислота показала более низкую дозозависимую цитотоксическую активность в отношении клеточной линии HeLa ($IC_{50} = 389$ мкмоль) и отсутствие таковой в отношении клеток карциномы легкого человека A549 и клеток карциномы толстой кишки человека LS174 и нормальных клеток фибробласта легкого плода человека MRC5 ($IC_{50} > 600$ мкмоль) [14].

Выявлено, что леканоровая кислота не оказывала существенного влияния на активацию каспаз 3 и 7 в клетках HCT-116 после 24 часов инкубации, что может указывать на отсутствие проапоптотического эффекта изученного депсидов [13]. В этом же исследовании показано, что леканоровая кислота задерживала клеточный цикл в M фазе (значительно увеличивалось число клеток в G2-фазе при концентрации ЛК 0,9 мкмоль) в клетках HCT-116, что дополнительно подтверждалось морфологическими изменениями в клетках.

Цель исследования — оценка цитотоксической активности леканоровой кислоты в отношении линий раковых клеток — A549 (карцинома легких), PANC-1 (карцинома поджелудочной железы), HeLa (карцинома шейки матки), T98G (глиобластома человека) и HEK293 (линия клеток человека, полученная из эмбриональных клеток почек).

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ

Образец лишайника *Parmotrema tinctorium* (Despr. ex Nyl.) Hale был получен из гербария Ботанического института им. В. Л. Комарова РАН (Санкт-Петербург). Для выделения леканоровой кислоты 10 г предварительно измельченных воздушно-сухих талломов лишайника экстрагировали 150 мл ацетона в течение 24 часов при комнат-

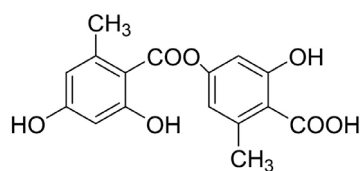


Рис. 1. Леканоровая кислота
Fig. 1. Lecanoric acid

ной температуре и постоянном перемешивании. Полученный экстракт упаривали на роторном испарителе до объема 9 мл.

Разделение проводили методом препаративной флеш-хроматографии на приборе Intepure-F100 (Hanbon, Китай). Подвижная фаза состояла из деионизированной воды (А) и метанола (В). Разделение проводили в градиентном режиме элюирования с возрастанием доли В от 10 до 100 % в течение 20 мин при скорости потока 15 мл·мин⁻¹. Для проведения хроматографического разделения использовался картридж размером 111×10 мм; в качестве сорбента использовался силикагель С18 с размером зерен 40 мкм. Объем вносимого экстракта составлял 3 мл. Синхронизированный с УФ-детектором коллектор фракций настраивали на автоматический отбор при увеличении более чем на 0,5 отн. ед. оптической плотности раствора, проходящего через кювету, при длине волны 250 нм. Далее из полученных фракций удаляли элюент на вакуумном концентраторе CentriVar (Labconco, США).

Чистоту выделенных фракций определяли методом ВЭЖХ-УФ на приборе Agilent 1290 Series с УФ-детектированием. Для хроматографического разделения использовали колонку Thermo Hypersil-Keystone С18 (150 × 2,1 мм × 5 мкм). Подвижная фаза состояла из (А) вода: ацетонитрил: муравьиная кислота (95:5:0.1 по объему) и (В) ацетонитрил:вода:муравьиная кислота (90:10:0.1 по объему). Анализ проводили при 30 °С и скорости потока 0,3 мл·мин⁻¹ в режиме градиентного элюирования, при этом процент фазы В программировали следующим образом: 5 % (2 мин) – 50 % (5 мин) – 70 % (15 мин) – 100 % (25 мин) – 100 % (35 мин). Объем вводимой пробы составлял 5 мкл. Спектры элюирующихся веществ регистрировали в УФ-области при 250 нм.

Идентификацию проводили методами ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Регистрацию спектров ¹H, ¹³C ЯМР проводили на спектрометре Bruker Avance (400 МГц, Германия), в качестве растворителя использовали DMSO-d₆. Выделенные вещества исследовали методом время-пролетной масс-спектрометрии на квадрупольном время-пролетном (qTOF) масс-спектрометре Agilent 6538 UHD (США) с ионизацией электроспреем (ESI), регистрацию ионов проводили в диапазоне 50-800 *m/z*. ИК-спектры регистрировались с таблеток KBr в диапазоне 3500 – 450 см⁻¹ на Фурье-спектрометре FSM-2202 (Infraspec, Россия).

Распределение в системе *n*-октанол/вода изучали с использованием термостатированного шейкера LAUDA ET 20 (частота встряхивания 80 Гц). Точность поддержания температуры составляет 0.1 К; время испытания – 8 часов. В эксперименте готовили раствор леканоровой кислоты (С = 100 мкмоль) в дистиллированной воде и добавляли к нему равный объем *n*-октанола (5 мл). По достижении

равновесия отбирали водную фазу. Количество леканоровой кислоты в водной фазе измеряли спектрофотометрически на спектрофотометре СФ-2000 (Россия) [15]. Значение коэффициента распределения LogP рассчитывали как десятичный логарифм отношения концентрации вещества в октанолу к концентрации вещества в воде.

Цитотоксичность оценивали с помощью МТТ-теста на линиях клеток А549, PANC-1, HeLa, Т98С и НЕК293. Линии клеток были выбраны исходя из их релевантности для изучения механизмов действия потенциальных противоопухолевых соединений. Линия клеток А549 была выбрана в связи с высокой частотой нарушений пути Р13К/АКТ при немелкоклеточном раке легкого, включая мутации в гене Р1К3СА и потерю экспрессии опухолевого супрессора РТЕН. Эта модель позволяет оценить эффективность потенциального противоопухолевого соединения в отношении агрессивных солидных опухолей с гиперактивацией сигналинга Р13К/АКТ [16]. Линия PANC-1 характеризуется высокой устойчивостью к стандартной терапии и частыми генетическими изменениями, приводящими к конститутивной активации пути Р13К/АКТ/mTOR. Тестирование цитотоксичности на этой модели важно для определения способности потенциального противоопухолевого соединения преодолевать резистентность раковых клеток [17]. Клетки HeLa, полученные из карциномы шейки матки, представляют интерес в контексте вирус-ассоциированных опухолей, поскольку онкогенные белки HPV E6/E7 опосредуют активацию Р13К/АКТ. Эта клеточная линия позволяет изучать действие потенциальных противоопухолевых соединений на опухоли с альтернативными механизмами активации данного сигнального пути [18]. Нормальные клетки эмбриональной почки человека НЕК293 используются в качестве контроля для оценки селективности тестируемого соединения. Поскольку путь Р13К/АКТ не гиперактивирован в нетрансформированных клетках, ожидается, что ингибиторы будут проявлять меньшую токсичность в этой клеточной линии по сравнению с опухолевыми клетками [19]. Это позволяет определить терапевтическое окно леканоровой кислоты и их потенциальную безопасность для нормальных тканей. Методика описана в ссылке [20]. Клетки в концентрации 5·10⁴ на лунку помещали в 96-луночный планшет и инкубировали в течение 12 часов в среде DMEM-F12, дополненной 10 % инактивированной нагреванием эмбриональной бычьей сывороткой, 1 % L-глутамина, 50 Ед·мл⁻¹ пенициллина и 50 мкг·мл⁻¹ стрептомицина. После культивирования в лунки добавляли свежую питательную среду, содержащую различные концентрации леканоровой кислоты, растворенной в ДМСО (конечная концентрация ДМСО в среде не превышала 5 %), затем планшет инкубировали при 37 °С во влажной атмосфере с содержанием СО₂ 5 %. Через 48 часов в лунки

добавляли 0,1 мл DMEM-F12 и 0,02 мл МТТ-реагента ($5 \text{ мг}\cdot\text{мл}^{-1}$) и инкубацию проводили в течение 1-3 часов. После удаления супернатанта кристаллы формазана, образовавшиеся при восстановлении МТТ жизнеспособными клетками, растворяли в 0,1 мл DMSO и измеряли оптическую плотность на планшет-ридере Allsheng AMR-100 (Китай) при $\lambda = 540 \text{ нм}$, вычитая фоновую оптическую плотность при $\lambda = 690 \text{ нм}$. Процент жизнеспособных клеток рассчитывали как отношение средних значений оптической плотности экспериментальных лунок и контрольных лунок (без препаратов). В качестве статистической меры дисперсии использовали стандартное отклонение. Для каждой клеточной линии определяли полумаксимальную ингибирующую концентрацию (IC_{50}) веществ.

Были проанализированы потенциальные молекулярные взаимодействия леканоровой кислоты с АКТ1 и изоформой Р1ЗК α *in silico*. Р1ЗК α является одной из наиболее часто мутирующих киназ при множестве солидных опухолей, таких как рак молочной железы, колоректальный рак и глиобластома. Ее гиперактивация напрямую связана с аномальным клеточным ростом и устойчивостью к терапии. Леканоровая кислота, будучи вторичным метаболитом лишайников, предположительно обладает полифармакологическим действием, и ее потенциальное взаимодействие с этой ключевой онкологической мишенью представляет первостепенный интерес. Что касается АКТ1, то это центральный нисходящий медиатор сигнального пути Р1ЗК. Ингибирование АКТ1 позволяет эффективно блокировать передачу сигнала даже в случаях, когда вышележащий Р1ЗК активирован мутациями или другими факторами, что делает его стратегически важной мишенью для прерывания всего каскада. Известны два сайта связывания, где может реализовываться механизм ингибирования АКТ за счет конформационных изменений белка: АТФ-конкурентный сайт и сайт аллостерического ингибирования [21], поэтому было принято решение оценить связывания в обоих сайтах АКТ1. В качестве шаблона была выбрана модель белка АКТ1 с селективным АТФ-конкурентным ингибитором AZD5363 (PDB ID 4GV1), наряду с моделью PDB ID 3O96, представляющей структуру АКТ1 с лигандом (3o96-specific) в сайте аллостерического ингибирования. Кристаллическая структура киназного белка Р1ЗК α с селективным ингибитором PF-06843195 была загружена из базы данных Protein Data Bank (PDB ID 7K6M). Все этапы моделирования белка, докинга, молекулярной динамики и аналитических расчетов были выполнены с использованием пакета молекулярного моделирования Schrödinger (версия 2021-1) (Schrödinger, LLC, Нью-Йорк, NY, 2021).

Структуры белков были подготовлены с использованием модуля Protein Preparation Workflow (PPW) и пакета молекулярного моделирования Maestro [22]. Обнаруженные проблемы (отсутст-

вующие атомы водорода, неверное число связей, альтернативными положениями, стерическими помехами и другие отклонения) были устранены в PPW. Отсутствующие петли и боковые цепи были проверены и достроены с помощью модуля Prime [23, 24], возможные состояния протонирования были сгенерированы с использованием пакета ЕР1К, энергетические штрафы состояний устанавливались с параметрами по умолчанию ($\text{pH } 7,0 \pm 2,0$) [25]. Дополнительно качество комплексов было проанализировано с использованием модуля Protein Reliability Report. Подготовленный белок подвергали минимизации энергии с использованием модуля OPLS4.

Структуру леканоровой кислоты подготовили для исследования докинга. Для АКТ1 в качестве референсных молекул были выбраны: AZD5363 (капивасертиб) в качестве АТФ-конкурирующего ингибитора [26] и аллостерические ингибиторы МК-2206 [27], 3o96-select, который находился в исходной кристаллической модели [28]. Ингибиторы Р1ЗК α , включая альпелисиб (селективный для изоформы Р1ЗК α), наряду с известными пан-ингибиторами Р1ЗК α (бимиралисиб, бупарлисиб и гедатолисиб), были загружены из Pubchem и служили контролем. Лиганды, используемые в молекулярном докинге, были подвергнуты структурной оптимизации с помощью LigPrep в Maestro. Модели молекул также были подготовлены путем оптимизации геометрии с помощью OPLS4 [29], возможные состояния ионизации были сгенерированы при $\text{pH } 7,0 \pm 2,0$ с помощью ЕР1К [25]. Также были выбраны опции обессоливания и генерации таутомеров, а вычисление стереоизомеров было настроено на сохранение заданной хиральности (с вариацией других хиральных центров) и генерацию не более 32 конформеров на лиганд.

Для докинга лигандов в белки использовали протокол Induced-Fit Docking (IFD) от Schrödinger [30], основанный на докинге в Glide и последующем уточнении полученного комплекса в Prime, что позволяет точно предсказывать режимы связывания лиганда и сопутствующие структурные изменения в белке-рецепторе. Связанную с лигандом молекулу рецептора выбирали для моделирования ячейки для докинга длиной не более 20 Å. Первоначальный докинг проводили без ограничений на рецептор, с выборкой кольцевых конформаций лигандов в пределах энергетического диапазона 2,5 ккал/моль и штрафами за неплоские конформации для каждого лиганда. При этом ван-дер-ваальсовый масштабный коэффициент как для рецептора, так и для лиганда был выбран равным 0,5. Количество генерируемых поз было установлено на 20. Далее проводили оптимизацию белка в Prime в пределах 5,0 Å от местоположения лиганда, что приводит к созданию структуры и конформации лиганда, индуцированных в соответствии со структурой рецептора. Наконец, повторный докинг

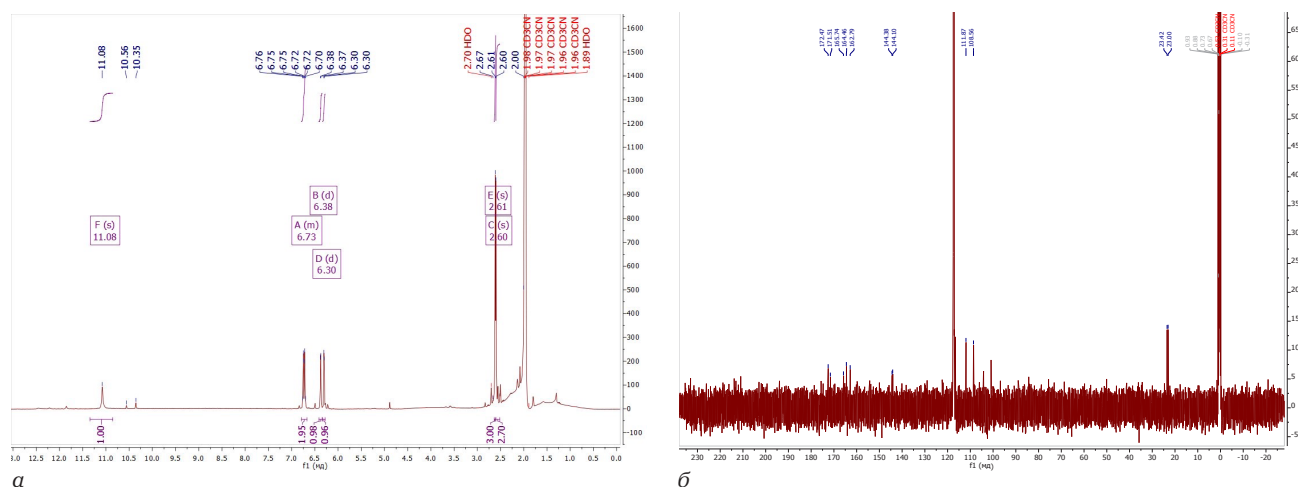


Рис. 2. ^1H (а) и ^{13}C (б) ЯМР спектры леканоровой кислоты
 Fig. 2. ^1H (a) and ^{13}C (b) NMR spectra of lecanoric acid

выполняли с помощью Glide XP для структур в пределах 30,0 ккал/моль для лучшей структуры. Лиганд тщательно встраивали в модель рецептора, в результате чего для каждой полученной позы рассчитывался показатель IFD score. Для проверки результатов докинга энергии связывания лиганда рассчитывали для всех полученных комплексов с использованием физического метода MM/GBSA [31, 32]. Свободная энергия связывания MM/GBSA (ΔG_{bind}) рассчитывается по уравнению: $\Delta G_{\text{bind}} = E_{\text{Complex}} - E_{\text{Ligand}} - E_{\text{Receptor}}$, где E_{Complex} , E_{Ligand} и E_{Receptor} – расчеты энергии, выполненные в простом MM/GBSA для оптимизированного комплекса, оптимизированного свободного лиганда и оптимизированного свободного рецептора. Расчеты выполняли с использованием OPLS4 и сольватационной модели VSGB. Лучшие позы с наименьшими значениями ΔG_{bind} и соответствующим XP-GScore были выбраны для дальнейшего анализа. Результаты докинга визуализировали в Maestro и анализировали с помощью панелей Interaction Fingerprints и Ligand Interaction Diagram для оценки лучших поз, их режима связывания с белком и основных контактов в пределах 4 Å вокруг докированного лиганда.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе препаративного флеш-хроматографического разделения из экстракта *P. tinctorium* были получены следующие фракции: $R_t = 10$ мин (101 мг) и 26 мин (39 мг). После удаления элюентов из полученных фракций сухой остаток очищался последовательной перекристаллизацией из бензола и ацетона. Степень чистоты выделенных веществ определяли методом ВЭЖХ, показано, что массовая доля основных компонентов составляла >95 %.

Данные идентификации лишайниковых веществ, полученные с использованием методов ИК, ЯМР и масс-спектрометрии, представлены ниже.

Леканоровая кислота. $R_t = 10$ мин, Выход: 101 мг (1,0 %), белый порошок. ^1H ЯМР (400 МГц, Ацетонитрил- d_3) δ 11,08 (s, 1H), 6,79–6,67 (m, 2H), 6,38 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 6,30 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,60 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (101 МГц, CDCl_3) δ 171,0 (C=O), 165,9 (C=O), 161,8 (C–OH), 159,8 (C–OH), 157,7 (C–OH), 155,5 (C–O–), 145,1 (C–CH₃), 141,7 (C–CH₃), 115,5 (CAr), 113,1 (CAr), 111,3 (CAr), 109,4 (CAr), 102,8 (CAr), 100,1 (CAr), 23,6 (CH₃), 22,8 (CH₃). МС (ESI), m/z : 317,0668 [$\text{M} - \text{H}$][–] (расчетные значения: 317,0768) (рис. 2, 3). Результаты согласуются с ранее полученными данными [33].

В ИК-спектре леканоровой кислоты (рис. 4) наблюдаются характерные полосы поглощения, соответствующие основным функциональным группам и структурным особенностям молекул. В области 3500–2500 cm^{-1} наблюдается широкая полоса, обусловленная валентными колебаниями связи O–H карбоксильной группы (–COOH), что указывает на наличие прочных водородных связей. Дополнительные пики около 2900 cm^{-1} соответствуют валентным колебаниям связи C–H в метильной (–CH₃–) и метиленовой (–CH₂–) группах. Интенсивная полоса в области 1720 cm^{-1} подтверждает наличие карбонильной группы (C=O) карбоновой кислоты. Валентные колебания связи C=C ароматических колец наблюдаются в области 1690–1550 cm^{-1} . В области 1300–1200 cm^{-1} наблюдаются валентные колебания связи C–O карбоксильной группы, а пики в диапазоне 1100–1000 cm^{-1} могут быть связаны с колебаниями связи C–O в сложноэфирных фрагментах (COOR). В области ниже 1000 cm^{-1} проявляются деформационные колебания ароматических колец (Ar–COOR) и другие скелетные моды. Таким образом, ИК-спектр подтверждает наличие карбоксильной группы, алифатических фрагментов и ароматических структур. Широкая полоса связи O–H и отсутствие четкого сигнала свободной гидроксильной группы характерны для карбоновых кислот с прочными водородными связями.

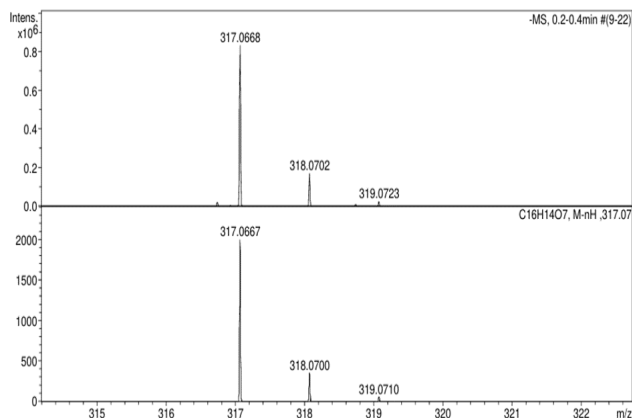


Рис. 3. Масс-спектр высокого разрешения леканоровой кислоты

Fig. 3. High-resolution mass spectrum of lecanoric acid

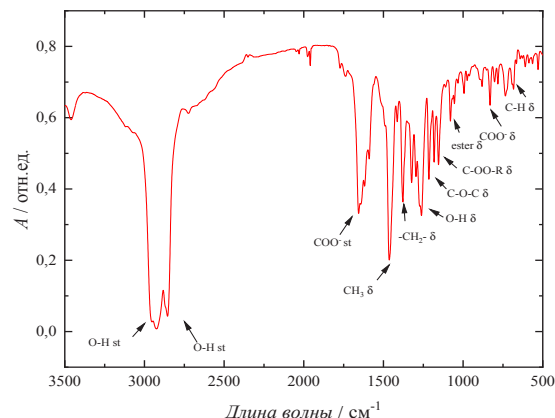


Рис. 4. ИК-спектр леканоровой кислоты

Fig. 4. IR spectrum of lecanoric acid

Таблица 1

Значения IC₅₀ (мкмоль) леканоровой кислоты и идедалисиба (контроль) в различных клеточных линиях после 72 часов инкубации

Table 1

IC₅₀ values (μmol) of lecanoric acid and idelalisib (control) in various cell lines after 72 hours of incubation

Соединение	A549	T98G	PANC-1	HeLa	HEK293
Леканоровая кислота	>200	>200	>200	121,0±2,4	>200
Идедалисиб	156,2±6,4	59,6±2,6	22,9±3,1	174,6±2,3	36,2±1,1

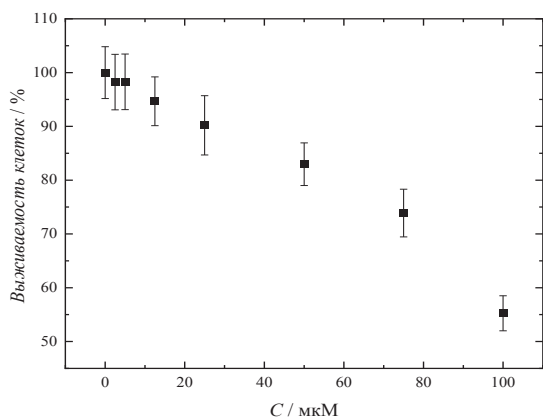


Рис. 5. Влияние леканоровой кислоты (C = 2,5 – 100 мкМ) на жизнеспособность клеточной линии HeLa после 72 часов инкубации

Fig. 5. Effect of lecanoric acid (C = 2.5 – 100 μM) on the viability of the HeLa cell line after 72 hours of incubation

Вторым идентифицированным соединением с $R_t = 26$ мин являлся атранорин. Однако свойства данного соединения уже были подробно нами рассмотрены ранее [34].

Рассчитанное значение коэффициента распределения (LogP) леканоровой кислоты в системе н-октанол/вода составило 3,7, что свидетельствует о большем сродстве леканоровой кислоты к липидной фазе, чем к водной. При этом прилученное значение LogP соответствует «правилу пяти» Липински (LogP < 5, молекулярная масса < 500 Да), что указывает на потен-

циально высокую биодоступность леканоровой кислоты [35].

В табл. 1 представлены значения IC_{50} леканоровой кислоты, протестированной на четырех линиях раковых и одной линии нормальных клеток: A549, PANC-1, T98G, HeLa и HEK293. В последней строке приведены данные для контрольного соединения (идедалисиб, клинически одобренный ингибитор ключевой мишени нашего исследования PI3K), использованного для сравнения эффективности. Показано, что леканоровая кислота проявляла умеренную активность в отношении линии HeLa со значениями $IC_{50} = 121$ мкмоль (рис. 5) и низкую цитотоксичность в отношении A549, PANC-1, T98G и HEK293. Причем цитотоксическая активность леканоровой кислоты в отношении HeLa была выше, чем у контрольного соединения. Таким образом, полученные нами данные подтверждают наличие цитотоксического эффекта леканоровой кислоты, указывая на перспективность дальнейших исследований, особенно на линии клеток HeLa.

Высокая липофильность в сочетании со слабыми кислотными свойствами может указывать на потенциальную протонифорность леканоровой кислоты. Известно, что протонифорные вещества способны проникать через митохондриальные мембраны и обратимо связывать, и высвобождать H^+ , нарушая протонный градиент ($\Delta\mu H^+$), что приводит к разобщению окислительного фосфорилирования, ингибированию синтеза АТФ, образованию активных форм кислорода (АФК) и раз-

Таблица 2

Результаты докинга и аффинность связывания полученных поз в белке АКТ1

Table 2

Docking results and binding affinity of the obtained positions in the protein AKT1

	АКТ1- аллостерический сайт		АКТ1-АТФ-конкурентный сайт	
	XP-GScore, kcal/mol	ΔG bind, kcal/mol	XP-GScore, kcal/mol	ΔG bind, kcal/mol
Зо96-select	– 10,9	– 83,1	– 2,7	– 39,1
AZD5363	– 10,7	– 72,9	– 11,0	– 70,8
МК-2206	– 11,4	– 67,1	– 4,1	– 38,6
Леканоровая кислота	– 11,2	– 35,2	– 6,4	– 24,7

Таблица 3

Результаты докинга и аффинность связывания полученных поз в белке PI3K α

Table 3

Docking results and the binding affinity of the obtained positions in the PI3K α protein

	PI3K α	
	XP-GScore, kcal/mol	ΔG bind, kcal/mol
Алпелисиб	– 11,7	– 46,2
Бимиралисиб	– 10,4	– 69,4
Бупарлисиб	– 10,7	– 67,1
Гедатолисиб	– 9,2	– 47,4
Леканоровая кислота	– 12,3	– 37,3

витию окислительного стресса [36]. Ранее в работе A. N. Abo-Khatwa et al. (1996) [37] были указаны протонаторные свойства некоторых лишайниковых веществ, в том числе депсида – атранорина.

Для оценки возможности того, что леканоровая кислота является онкоингибиторной молекулой, было проведено моделирование ее взаимодействия с ключевыми мишенями противораковых препаратов – белками АКТ1 и PI3K α *in silico*. Сродство лигандов к PI3K α на этапе докинга оценивали с использованием селективного к PI3K α ингибитора алпелисиба, а также панингибиторов бимиралисиба, бупарлисиба и гедатолисиба в качестве референсных препаратов. Контрольными молекулами для стыковки с белком АКТ1 служили АТФ-конкурирующий ингибитор AZD5363 и аллостерические ингибиторы МК-2206 и Зо96-select (со-кристаллизованные в модельной базе данных PDB Зо96). В результате докинга методом индуцированного соответствия все полученные позиции были отсортированы по рассчитанному значению ΔG_{bind} MM-GBSA, и проанализированы их фингерпринты взаимодействия с белками. Все позиции леканоровой кислоты и референсных ингибиторов образовали контакты с Asn54, Gln79, Trh80, Ile84, Ser205, Leu210, Thr211, Lys268, Val270, Val271, Tyr272, Asp274 и Asp292 аллостерического сайта АКТ1. В то же время леканоровая кислота теряла связи с Thr82, Leu264, Gly294, Cys296, Lys297, Glu298 и Tyr326, имеющиеся у референсных ингибиторов.

В АТФ-конкурирующем сайте АКТ1 паттерн взаимодействий, контактирующий со всеми лигандами, состоит из Leu156, Gly157, Lys158, Gly159, Val164, Ala177, Lys179, Glu234, Glu278, Met281, Thr291, Asp292, Phe438 и Phe442. Однако в отличие от референсных ингибиторов у леканоровой кислоты имелась дополнительная связь с Thr211, но терялось взаимодействие с Leu181, Lys163, Gly162, Thr291, Asn279 и Phe161. Взаимодействия белка PI2K α со всеми протестированными лигандами были сформированы остатками Arg770, Met772, Ser774, Trp780, Ile800, Lys802, Ile848, Val850, Ser854, Thr856, Gln859, Ser919, Met922, Ile932 и Asp933. В то же время леканоровая кислота не взаимодействовала с Glu849 и Val851 в отличие от референсных ингибиторов.

Для каждого лиганда были выбраны позиции с наименьшей энергией связывания, рассчитанной методом MM-GBSA (табл. 2, 3), которые были дополнительно визуализированы с помощью панели Ligand Interaction Diagram (рис. 6 – 8). Наибольшая аффинность лучших позиций леканоровой кислоты по оценке докинга была достигнута в аллостерическом сайте белка АКТ1 в отличие от относительно более низких значений для АТФ-конкурентного сайта (табл. 2). Удовлетворительная аффинность связывания леканоровой кислоты была получена при докинге в белок PI3K α – значения лучших позиций сопоставимы с таковыми для алпелисиба и гедатолисиба (табл. 3). Таким образом,

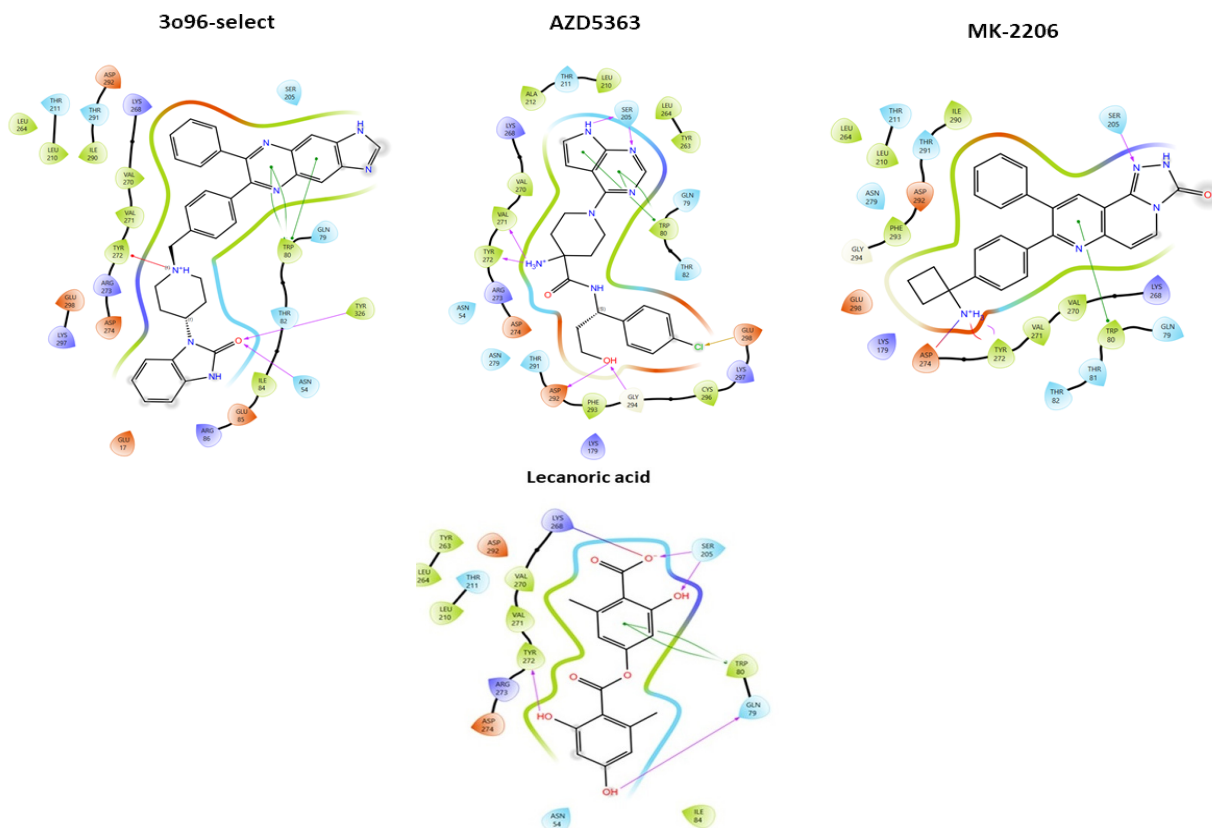


Рис. 6. Диаграмма взаимодействия лучших позиций лиганда в пределах аллостерического сайта белка АКТ1. Стрелки и линии обозначают установившиеся контакты в радиусе 4 Å вокруг лиганда
 Fig. 6. Diagram of the interaction of the best ligand positions within the allosteric site of the protein AKT1. Arrows and lines indicate established contacts within a radius of 4 Å around the ligand

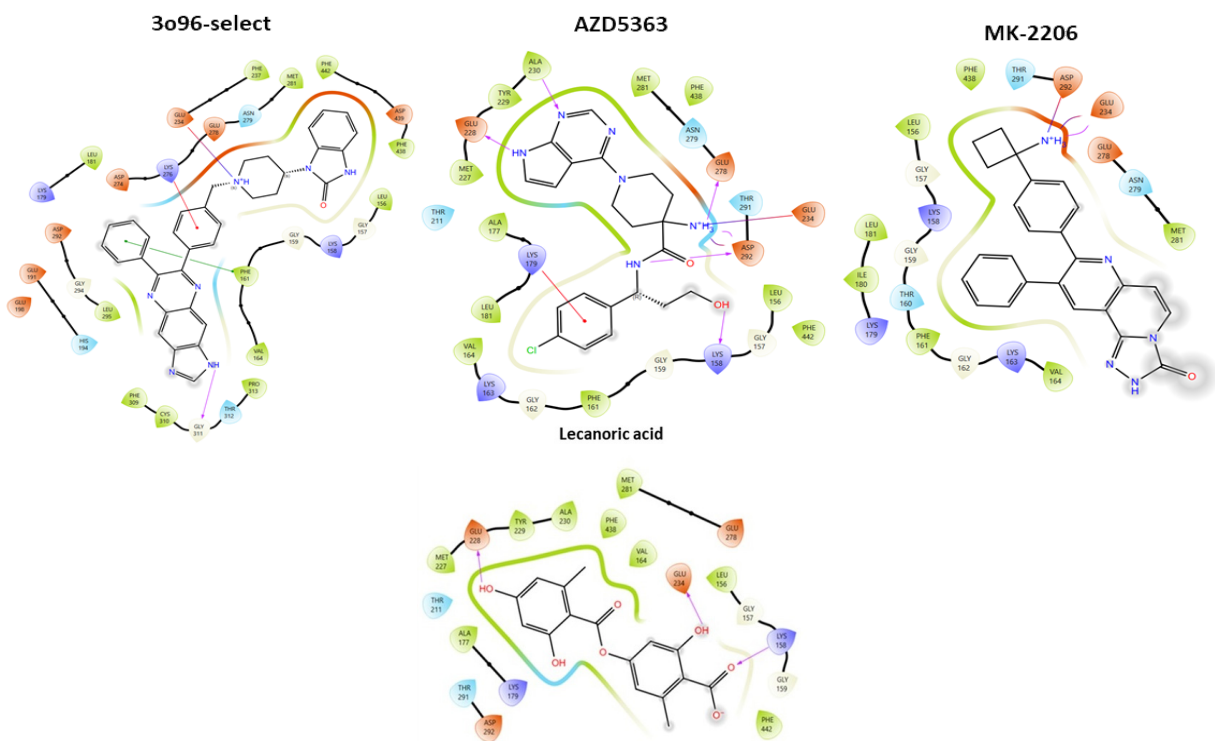


Рис. 7. Диаграмма взаимодействия лучших позиций лиганда в пределах АТФ-конкурентного сайта белка АКТ1. Стрелки и линии обозначают установившиеся контакты в радиусе 4 Å вокруг лиганда
 Fig. 7. Diagram of the interaction of the best ligand positions within the ATP-competitive site of the protein AKT1. Arrows and lines indicate established contacts within a radius of 4 Å around the ligand

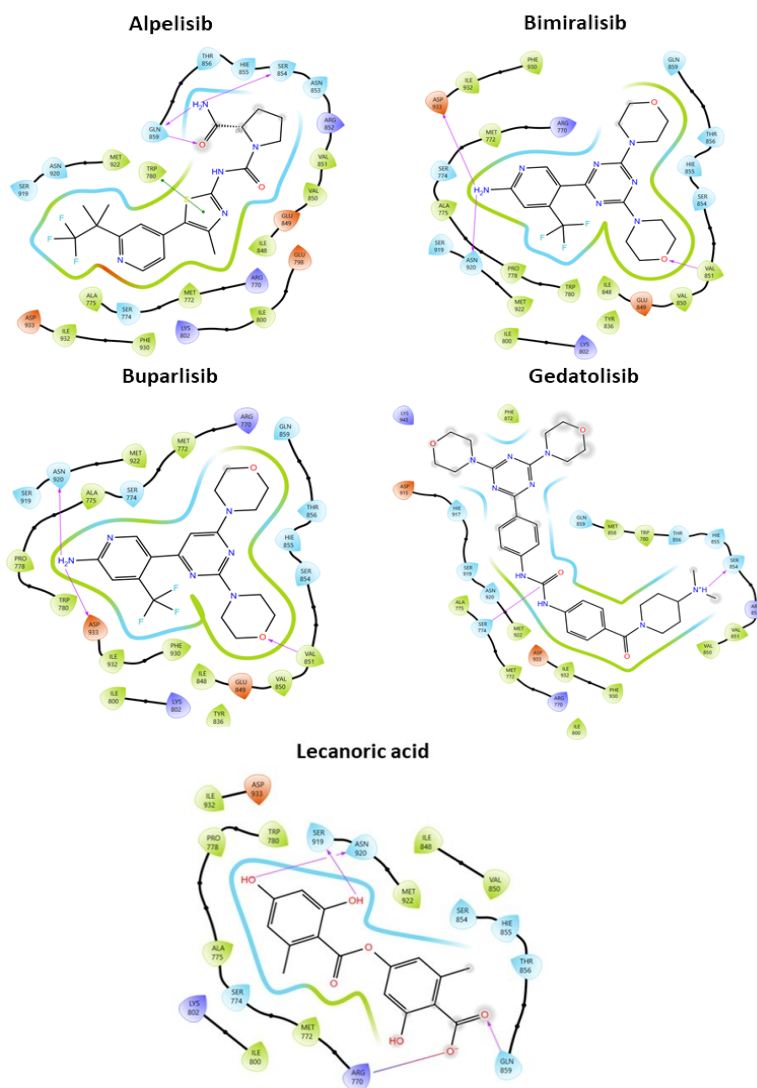


Рис. 8. Диаграмма взаимодействия лучших позиций лиганда в пределах сайта связывания белка PI3K α . Стрелки и линии обозначают установившиеся контакты в радиусе 4 Å вокруг лиганда
 Fig. 8. Diagram of the interaction of the best ligand positions within the binding site of the protein PI3K α . Arrows and lines indicate established contacts within a radius of 4 Å around the ligand

первичная оценка связывания с онкологическими мишенями позволяет предположить, что леканоровая кислота может служить предшественником новых ингибирующих молекул, которые следует дополнительно детально оценить с помощью моделирования молекулярной динамики вместе с дополнительными химическими модификациями молекулы для получения более специфического и длительного связывания.

ВЫВОДЫ

В ходе исследования из лишайника *P. tinctorium* была выделена и охарактеризована леканоровая кислота, относящаяся к группе депсидов орцинольного типа. Показано, что леканоровая кислота проявляла умеренную цитотоксическую активность в отношении линии клеток HeLa, со значениями IC_{50} сопоставимыми со стандартным химиотерапевтическим препаратом. Исследования молекулярного докинга показали, что леканоровая кислота

обладает сродством к ключевым онкологическим мишеням, включая АКТ1 и PI3K α , сопоставимым с известными ингибиторами, такими как МК-2206 и Alpelisib, что указывает на потенциал леканоровой кислоты в качестве аллостерического модулятора, что требует дальнейшего изучения. Полученные результаты подчеркивают ценность депсидов орцинольного типа как источника противораковых препаратов, в качестве перспективных кандидатов для разработки лекарственных средств.

Конфликт интересов

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

Authors declare no conflict of interest.

Соответствие нормам этики

Авторы подтверждают, что соблюдены права людей, принимавших участие в исследовании, включая получение информированного согласия в тех случаях, когда оно

необходимо, и правила обращения с животными в случаях их использования в работе. Подробная информация содержится в Правилах для авторов.

Compliance with ethical principles

The authors confirm that they respect the rights of the people participated in the study, including obtaining informed consent when it is necessary, and the rules of treatment of animals when they are used in the study. Author Guidelines contains the detailed information.

Благодарности

Авторы выражают благодарность кафедре общей и биоорганической химии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова за предоставленную возможность использования оборудования и проведения исследований на линиях клеток человека. Использовано оборудование следующих ресурсных центров Научного парка СПбГУ: Магнитно-резонансные методы исследования, Методы анализа состава вещества.

Acknowledgements

The authors express their gratitude to the Department of General and Bioorganic Chemistry of the Pavlov University for the opportunity to use the equipment and conduct research on human cell lines. The equipment of the following resource centers of the St. Petersburg State University Science Park was used: Magnetic resonance research methods, Methods for analyzing the composition of matter.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства здравоохранения Российской Федерации (государственное задание «Выделение и изучение противоопухолевой активности вторичных метаболитов (алифатических кислот, депсидов, депсидонов, дибензофуранов) растительного происхождения». Регистрационный номер ЕГИСУ: 1023022200057-2-3.2.21.).

Financing

The work was carried out with the financial support of the Ministry of Health of the Russian Federation (state assignment «Isolation and study of antitumor activity of secondary metabolites (aliphatic acids, depsides, depsidones, dibenzofurans) of plant origin». USHIS registration number: 1023022200057-2-3.2.21.).

ЛИТЕРАТУРА

1. Molnár K., Farkas E. Current Results on Biological Activities of Lichen Secondary Metabolites: a Review // *Zeitschrift für Naturforschung C*. – 2010. – Vol. 65, № 3–4. – P. 157–173.
2. Elix J. A., Stocker-Wörgötter E. *Biochemistry and secondary metabolites // Lichen Biology, Second Edition*. – Cambridge University Press, 2008. – P. 104–133.
3. Calcott M. J., Ackerley D. F., Knight A. et al. Secondary metabolism in the lichen symbiosis // *Chem Soc Rev*. – 2018. – Vol. 47, № 5. – P. 1730–1760.
4. Elix J. A. A catalogue of standardized chromatographic data and biosynthetic relationships for lichen substances. – Canberra, 2022.
5. Ureña-Vacas I., González-Burgos E., Divakar P. K. et al. Lichen Depsides and Tridepsides: Progress in Pharmacological Approaches // *Journal of Fungi*. – 2023. – Vol. 9. – P. 116.
6. Furmanek Ł., Czarnota P., Seaward M. R. D. The effect of lichen secondary metabolites on *Aspergillus* fungi // *Arch Microbiol*. – 2022. – Vol. 204, № 1. – P. 100.

7. Ibrahim S. R. M., Sirwi A., Eid B. G. et al. Fungal Depsides – Naturally Inspiring Molecules: Biosynthesis, Structural Characterization, and Biological Activities // *Metabolites*. – 2021. – Vol. 11, № 10. – P. 683.

8. Прокопьев И. А., Кременецкая У. А., Шемчук О. С. и др. Цитотоксическая и цитостатическая активность орциноловых депсидов лишайников // *Учёные записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова*. – 2024. – Т. 31, № 3. – С. 26–35. <https://doi.org/10.24884/1607-4181-2024-31-3-26-35>.

9. Вайнштейн Е. А., Равинская А. П., Шапиро И. А. *Справочное пособие по хемотаксономии лишайников*. – Л., 1990. – 152 с.

10. Ahmann G. B., Mathey A. Lecanoric Acid and Some Constituents of *Parmelia tinctorum* and *Pseudevernia intensa* // *The Bryologist*. – 1967. – Vol. 70, № 1. – P. 93.

11. Bungartz F., Spielmann A. A. The genus *Parmotrema* (Parmeliaceae, lecanoromycetes) in the Galapagos Islands // *Plant and Fungal Systematics*. – 2019. – Vol. 64, № 2. – P. 173–231.

12. Bogo D., de Matos M. F., Honda N. K. et al. In vitro Antitumour Activity of Orsellinates // *Zeitschrift für Naturforschung C*. – 2010. – Vol. 65, № 1–2. – P. 43–48.

13. Roser L. A., Erkoç P., Ingelfinger R. et al. Lecanoric acid mediates anti-proliferative effects by an M phase arrest in colon cancer cells // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 148. – P. 112734.

14. Ristić S., Ranković B., Kosanić M. et al. Phytochemical study and antioxidant, antimicrobial and anticancer activities of *Melanelia subaurifera* and *Melanelia fuliginosa* lichens // *J Food Sci Technol*. – 2016. – Vol. 53, № 6. – P. 2804–2816.

15. Mikolaichuk O. V., Popova E. A., Protas A. V. et al. A cytostatic drug from the class of triazine derivatives: Its properties in aqueous solutions, cytotoxicity, and therapeutic activity // *Journal of Molecular Liquids*. – 2022. – Vol. 356. – P. 119043.

16. Xie Y., Qi Y., Zhang Y. et al. Regulation of angiogenic factors by the PI3K/Akt pathway in A549 lung cancer cells under hypoxic conditions // *Oncol Lett*. – 2017. – Vol. 13, № 5. – P. 2909. <https://doi.org/10.3892/OL.2017.5811>.

17. Chen X., Liao J., Lu Y. B. et al. Activation of the PI3K/Akt pathway mediates bone morphogenetic protein 2-induced invasion of pancreatic cancer cells Panc-1 // *Pathology and Oncology Research*. – 2011. – Vol. 17, № 2. – P. 257–261. <https://doi.org/10.1007/S12253-010-9307-1>.

18. Chang H., Li X., Cai Q. et al. The PI3K/Akt/mTOR pathway is involved in CVB3-induced autophagy of HeLa cells // *Int J Mol Med*. – 2017. – Vol. 40, № 1. – P. 182. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2017.3008>.

19. Edwards S. R., Wandless T. J. The rapamycin-binding domain of the protein kinase mammalian target of rapamycin is a destabilizing domain // *Journal of Biological Chemistry*. – 2007. – Vol. 282, № 18. – P. 13395–13401. <https://doi.org/10.1074/JBC.M700498200>.

20. Sharoyko V. V., Shemchuk O. S., Meshcheriakov A. A. et al. Biocompatibility, antioxidant activity and collagen photoprotection properties of C60 fullerene adduct with L-methionine // *Nanomedicine*. – 2022. – Vol. 40. – P. 102500. <https://doi.org/10.1016/J.NANO.2021.102500>.

21. Shaw A. L., Parson M. A. H., Truebestein L. et al. ATP-competitive and allosteric inhibitors induce differential conformational changes at the autoinhibitory interface of Akt1 // *Structure*. – 2023. – Vol. 31, № 3. – P. 343–354. e3. <https://doi.org/10.1016/j.str.2023.01.007>.

22. Madhavi Sastry G., Adzhigirey M., Day T. et al. Protein and ligand preparation: Parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments // *J Comput Aided*

Mol Des. – 2013. – Vol. 27, № 3. – P. 221–234. <https://doi.org/10.1007/S10822-013-9644-8>.

23. Jacobson M. P., Friesner R. A., Xiang Z., Honig B. On the role of the crystal environment in determining protein side-chain conformations // *J Mol Biol.* – 2002. – Vol. 320, № 3. – P. 597–608. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(02\)00470-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(02)00470-9).

24. Jacobson M. P., Pincus D. L., Rapp C. S. et al. A hierarchical approach to all-atom protein loop prediction // *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics.* – 2004. – Vol. 55, № 2. – P. 351–367. <https://doi.org/10.1002/PROT.10613>.

25. Greenwood J. R., Calkins D., Sullivan A. P., Shelley J. C. Towards the comprehensive, rapid, and accurate prediction of the favorable tautomeric states of drug-like molecules in aqueous solution // *J Comput Aided Mol Des.* – 2010. – Vol. 24, № 6–7. – P. 591–604. <https://doi.org/10.1007/S10822-010-9349-1>.

26. Davies B. R., Greenwood H., Dudley P. et al. Pre-clinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: Pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background // *Mol Cancer Ther.* – 2012. – Vol. 11, № 4. – P. 873–887. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0824-T>.

27. Hirai H., Sootome H., Nakatsuru Y. et al. MK-2206, an allosteric akt inhibitor, enhances antitumor efficacy by standard chemotherapeutic agents or molecular targeted drugs in vitro and in vivo // *Mol Cancer Ther.* – 2010. – Vol. 9, № 7. – P. 1956–1967. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-1012>.

28. Wu W. I., Voegtli W. C., Sturgis H. L. et al. Crystal Structure of Human AKT1 with an Allosteric Inhibitor Reveals a New Mode of Kinase Inhibition // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5, № 9. – P. e12913. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0012913>.

29. Lu C., Wu C., Ghoreishi D. et al. OPLS4: Improving force field accuracy on challenging regimes of chemical space // *J Chem Theory Comput.* – 2021. – Vol. 17, № 7. – P. 4291–4300. https://doi.org/10.1021/ACS.JCTC.1C00302/SUPPL_FILE/CT1C00302_SI_002.ZIP.

30. Sherman W., Day T., Jacobson M. P. et al. Novel procedure for modeling ligand/receptor induced fit effects // *J Med Chem.* – 2006. – Vol. 49, № 2. – P. 534–553. https://doi.org/10.1021/JM050540C/SUPPL_FILE/JM050540C-SI20051104_093318.PDF.

31. Lyne P. D., Lamb M. L., Saeh J. C. Accurate prediction of the relative potencies of members of a series of kinase inhibitors using molecular docking and MM-GBSA scoring // *J Med Chem.* – 2006. – Vol. 49, № 16. – P. 4805–4808. https://doi.org/10.1021/JM060522A/SUPPL_FILE/JM060522A-SI20060503_061009.PDF.

32. Greenidge P. A., Kramer C., Mozziconacci J. C., Wolf R. M. MM/GBSA binding energy prediction on the PDBbind data set: Successes, failures, and directions for further improvement // *J Chem Inf Model.* – 2013. – Vol. 53, № 1. – P. 201–209. https://doi.org/10.1021/CI300425V/SUPPL_FILE/CI300425V_SI_001.PDF.

33. Rajendran K., Poornima S., Ponnusamy P. Antimicrobial and Antiproliferative Activities of Depside Compound Isolated from the Mycobiont Culture of *Parmotrema austrosinense* (Zahlbr.) Hale // *J Pure Appl Microbiol.* – 2020. – Vol. 14, № 4. – P. 2525–2541. <https://doi.org/10.22207/JPAM.14.4.29>.

34. Semenov K. N., Prokopyev I. A., Petukhova N. V. et al. Atranorin Is a Novel Potential Candidate Drug for Treating Myelodysplastic Syndrome // *Journal of Molecular Liquids.* – 2024. – Vol. 413. – P. 125743. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.125743>.

35. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Devel-

opment Settings // *Advanced Drug Delivery Reviews.* – 1997. – Vol. 23. – P. 3–25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1).

36. Kotova E. A., Antonenko Y. N. Fifty Years of Research on Protonophores: Mitochondrial Uncoupling As a Basis for Therapeutic Action // *Acta Naturae.* – 2022. – Vol. 14, № 1. – P. 4–13. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11610>.

37. Abo-Khatwa A. N., Al-Robai A. A., Al-Jawhari D. A. Lichen Acids as Uncouplers of Oxidative Phosphorylation of Mouse-Liver Mitochondria // *Nat Toxins.* – 1996. – Vol. 4, № 2. – P. 96–102. <https://doi.org/10.1002/19960402nt7>.

REFERENCES

1. Molnár K., Farkas E. Current Results on Biological Activities of Lichen Secondary Metabolites: a Review // *Zeitschrift für Naturforschung C.* 2010;65(3–4):157–173.

2. Elix J. A., Stocker-Wörgötter E. Biochemistry and secondary metabolites // *Lichen Biology*, Second Edition. Cambridge University Press, 2008, pp. 104–133.

3. Calcott M. J., Ackerley D. F., Knight A. et al. Secondary metabolism in the lichen symbiosis // *Chem Soc Rev.* 2018;47(5):1730–1760.

4. Elix J. A. A catalogue of standardized chromatographic data and biosynthetic relationships for lichen substances. Canberra, 2022.

5. Ureña-Vacas I., González-Burgos E., Divakar P. K. et al. Lichen Depsides and Tridepsides: Progress in Pharmacological Approaches // *Journal of Fungi.* 2023;9:116.

6. Furmanek Ł., Czarnota P., Seaward M. R. D. The effect of lichen secondary metabolites on *Aspergillus* fungi // *Arch Microbiol.* 2022;204(1):100.

7. Ibrahim S. R. M., Sirwi A., Eid B. G. et al. Fungal Depsides—Naturally Inspiring Molecules: Biosynthesis, Structural Characterization, and Biological Activities // *Metabolites.* 2021;11(10):683.

8. Prokopyev I. A., Kremenetskaya U. A., Shemchuk O. S. et al. Cytotoxic and cytostatic activity of orcinol dep-sides of lichens // *The Scientific Notes of Pavlov University.* 2024;31(3):26–34. (In Russ.).

9. Vainshtein E. A., Ravinskaya A. P., Shapiro I. A. Reference manual on chemotaxonomy. Leningrad, 1990. 152 p. (In Russ.).

10. Ahmann G. B., Mathey A. Lecanoric Acid and Some Constituents of *Parmelia tinctorum* and *Pseudevernia intensa* // *The Bryologist.* 1967;70(1):93.

11. Bungartz F., Spielmann A. A. The genus *Parmotrema* (Parmeliaceae, lecanoromycetes) in the Galapagos Islands // *Plant and Fungal Systematics.* 2019;64(2):173–231.

12. Bogo D., de Matos M. F., Honda N. K. et al. In vitro Antitumour Activity of Orsellinates // *Zeitschrift für Naturforschung C.* 2010;65(1–2):43–48.

13. Roser L. A., Erkoc P., Ingelfinger R. et al. Lecanoric acid mediates anti-proliferative effects by an M phase arrest in colon cancer cells // *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2022;148:112734.

14. Ristić S., Ranković B., Kosanić M. et al. Phytochemical study and antioxidant, antimicrobial and anticancer activities of *Melanelia subaurifera* and *Melanelia fuliginosa* lichens // *J Food Sci Technol.* 2016;53(6):2804–2816.

15. Mikolaichuk O. V., Popova E. A., Protas A. V. et al. A cytostatic drug from the class of triazine derivatives: Its properties in aqueous solutions, cytotoxicity, and therapeutic activity // *Journal of Molecular Liquids.* 2022;356:119043.

16. Xie Y., Qi Y., Zhang Y. et al. Regulation of angiogenic factors by the PI3K/Akt pathway in A549 lung cancer cells under hypoxic conditions // *Oncol Lett.* 2017;13(5):2909. <https://doi.org/10.3892/OL.2017.5811>.

17. Chen X., Liao J., Lu Y. B. et al. Activation of the PI3K/Akt pathway mediates bone morphogenetic protein 2-induced invasion of pancreatic cancer cells Panc-1 // *Pathology and Oncology Research*. 2011;17(2):257–261. <https://doi.org/10.1007/S12253-010-9307-1>.
18. Chang H., Li X., Cai Q. et al. The PI3K/Akt/mTOR pathway is involved in CVB3-induced autophagy of HeLa cells // *Int J Mol Med*. 2017;40(1):182. <https://doi.org/10.3892/IJMM.2017.3008>.
19. Edwards S. R., Wandless T. J. The rapamycin-binding domain of the protein kinase mammalian target of rapamycin is a destabilizing domain // *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(18):13395–13401. <https://doi.org/10.1074/JBC.M700498200>.
20. Sharoyko V. V., Shemchuk O. S., Meshcheriakov A. A. et al. Biocompatibility, antioxidant activity and collagen photoprotection properties of C60 fullerene adduct with L-methionine // *Nanomedicine*. 2022;40:102500. <https://doi.org/10.1016/J.NANO.2021.102500>.
21. Shaw A. L., Parson M. A. H., Truebestein L. et al. ATP-competitive and allosteric inhibitors induce differential conformational changes at the autoinhibitory interface of Akt1 // *Structure*. 2023;31(3):343–354.e3. <https://doi.org/10.1016/j.str.2023.01.007>.
22. Madhavi Sastry G., Adzhigirey M., Day T. et al. Protein and ligand preparation: Parameters, protocols, and influence on virtual screening enrichments // *J Comput Aided Mol Des*. 2013;27(3):221–234. <https://doi.org/10.1007/S10822-013-9644-8>.
23. Jacobson M. P., Friesner R. A., Xiang Z., Honig B. On the role of the crystal environment in determining protein side-chain conformations // *J Mol Biol*. 2002;320(3):597–608. [https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(02\)00470-9](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(02)00470-9).
24. Jacobson M. P., Pincus D. L., Rapp C. S. et al. A hierarchical approach to all-atom protein loop prediction // *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. 2004;55(2):351–367. <https://doi.org/10.1002/PROT.10613>.
25. Greenwood J. R., Calkins D., Sullivan A. P., Shelley J. C. Towards the comprehensive, rapid, and accurate prediction of the favorable tautomeric states of drug-like molecules in aqueous solution // *J Comput Aided Mol Des*. 2010;24(6–7):591–604. <https://doi.org/10.1007/S10822-010-9349-1>.
26. Davies B. R., Greenwood H., Dudley P. et al. Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: Pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background // *Mol Cancer Ther*. 2012;11(4):873–887. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-11-0824-T>.
27. Hirai H., Sootome H., Nakatsuru Y. et al. MK-2206, an allosteric akt inhibitor, enhances antitumor efficacy by standard chemotherapeutic agents or molecular targeted drugs in vitro and in vivo // *Mol Cancer Ther*. 2010;9(7):1956–1967. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-09-1012>.
28. Wu W. I., Voegtli W. C., Sturgis H. L. et al. Crystal Structure of Human AKT1 with an Allosteric Inhibitor Reveals a New Mode of Kinase Inhibition // *PLoS One*. 2010;5(9):e12913. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0012913>.
29. Lu C., Wu C., Ghoreishi D. et al. OPLS4: Improving force field accuracy on challenging regimes of chemical space // *J Chem Theory Comput*. 2021;17(7):4291–4300. https://doi.org/10.1021/ACS.JCTC.1C00302/SUPPL_FILE/CT1C00302_SI_002.ZIP.
30. Sherman W., Day T., Jacobson M. P. et al. Novel procedure for modeling ligand/receptor induced fit effects // *J Med Chem*. 2006;49(2):534–553. https://doi.org/10.1021/JM050540C/SUPPL_FILE/JM050540C-SI20051104_093318.PDF.
31. Lyne P. D., Lamb M. L., Saeh J. C. Accurate prediction of the relative potencies of members of a series of kinase inhibitors using molecular docking and MM-GBSA scoring // *J Med Chem*. 2006;49(16):4805–4808. https://doi.org/10.1021/JM060522A/SUPPL_FILE/JM060522A-SI20060503_061009.PDF.
32. Greenidge P. A., Kramer C., Mozziconacci J. C., Wolf R. M. MM/GBSA binding energy prediction on the PDBbind data set: Successes, failures, and directions for further improvement // *J Chem Inf Model*. 2013;53(1):201–209. https://doi.org/10.1021/CI300425V/SUPPL_FILE/CI300425V_SI_001.PDF.
33. Rajendran K., Poornima S., Ponnusamy P. Antimicrobial and Antiproliferative Activities of Depside Compound Isolated from the Mycobiont Culture of *Parmotrema austrosinense* (Zahlbr.) Hale // *J Pure Appl Microbiol*. 2020;14(4):2525–2541. <https://doi.org/10.22207/JPRAM.14.4.29>.
34. Semenov K. N., Prokopiev I. A., Petukhova N. V. et al. Atranorin Is a Novel Potential Candidate Drug for Treating Myelodysplastic Syndrome // *Journal of Molecular Liquids*. 2024;413:125743. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2024.125743>.
35. Lipinski C. A., Lombardo F., Dominy B. W., Feeney P. J. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings // *Advanced Drug Delivery Reviews*. 1997;23:3–25. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(96\)00423-1](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(96)00423-1).
36. Kotova E. A., Antonenko Y. N. Fifty Years of Research on Protonophores: Mitochondrial Uncoupling As a Basis for Therapeutic Action // *Acta Naturae*. 2022;14(1):4–13. <https://doi.org/10.32607/actanaturae.11610>.
37. Abo-Khatwa A. N., Al-Robai A. A., Al-Jawhari D. A. Lichen Acids as Uncouplers of Oxidative Phosphorylation of Mouse-Liver Mitochondria // *Nat Toxins*. 1996;4(2):96–102. <https://doi.org/10.1002/19960402nt7>.

Информация об авторах

Прокопьев Илья Андреевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, Ботанический институт им. В. Л. Комарова РАН (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8755-7140; **Шемчук Ольга Сергеевна**, аспирант, специалист по учебно-методической работе кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3060-2232; **Минасян Арман Гаврушевич**, соискатель кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия); **Кременецкая Ульяна Отчество**, студент биологического факультета, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0003-8585-2746; **Петухова Наталья Витальевна**, кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и биоорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0009-0001-8840-2455; **Миколайчук Ольга Владиславовна**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-0463-7725; **Молчанов Олег Евгеньевич**, доктор медицинских наук, руководитель отдела фундаментальных исследований, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова (Санкт-

Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-3330-6324; **Майстренко Дмитрий Николаевич**, доктор медицинских наук, директор, Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0001-8174-7461; **Семёнов Константин Николаевич**, доктор химических наук, профессор, зав. кафедрой общей и биорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0003-2239-2044; **Шаройко Владимир Владимирович**, доктор биологических наук, профессор кафедры общей и биорганической химии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), ORCID: 0000-0002-3717-0471.

Information about authors

Prokopyev Ilya A., Cand. of Sci. (Biol.), Senior Research Fellow, Komarov Botanical Institute of the Russian Academy of Sciences (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8755-7140; **Shemchuk Olga S.**, Postgraduate Student, Specialist in Educational and Methodological Work of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), Research Fellow of the Department of Fundamental Researches, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3060-2232; **Minasyan Arman G.**, Candidate of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia); **Kremenetskaya Uliana A.**, Student of the Faculty of Biology, St. Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0003-8585-2746; **Petukhova Natalia V.**, Cand. of Sci. (Biol.), Associate Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0009-0001-8840-2455; **Mikolaichuk Olga V.**, Cand. of Sci. (Chem.), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental Researches, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-0463-7725; **Molchanov Oleg E.**, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Fundamental Researches, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-3330-6324; **Maistrenko Dmitrii N.**, Dr. of Sci. (Med.), Director, Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0001-8174-7461; **Semenov Konstantin N.**, Dr. of Sci. (Chem.), Professor, Head of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0003-2239-2044; **Sharoyko Vladimir V.**, Dr. of Sci. (Biol.), Professor of the Department of General and Bioorganic Chemistry, Pavlov University (Saint Petersburg, Russia), ORCID: 0000-0002-3717-0471.