

МОДЕЛЮВАННЯ ТОКСИЧНОСТІ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ПОХІДНИХ ПІРИДИНКАРБОКСАМІДІВ

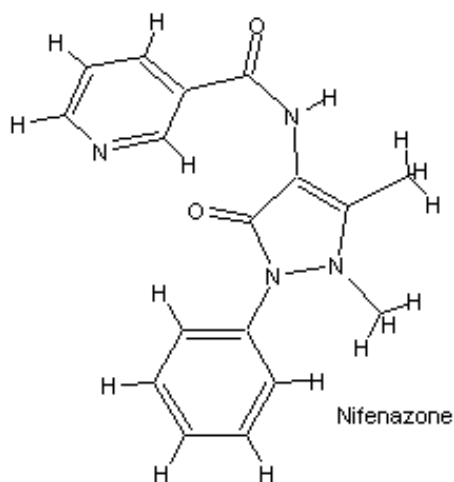
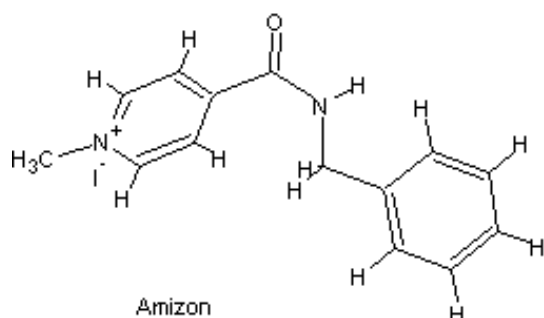
Ключові слова: моделювання, токсичність, піридинкарбоксаміди, «структура–токсичність»

Під час визначення стратегії синтезу та біологічних досліджень важливо на рівні з цільовим ефектом оцінювати токсикологічну дію, зокрема гостру токсичність – LD_{50} [1, 3, 6]. Стратегія «розумного тестування» на основі використання комп'ютерних моделей (QSAR) та інших підходів (фізико-хімічні моделі, культури клітин тощо) передбачає заощадження до 1,2 млрд. євро (за підрахунками Європейського бюро з хімічних речовин) та може врятувати від 1,3 до 1,9 млн. тварин [9]. Саме тому актуальним є моделювання токсичності сполук на основі методів QSAR. Такі методи застосовують дослідники різних країн (США, Канади, Німеччини, Росії тощо), для виділення пріоритетних речовин та визначення обсягу експериментальних досліджень [1, 6, 8, 10–12]. Безперервні пошуки новітніх, ефективніших і безпечніших лікарських речовин серед похідних піридину здійснюють і в цей час практично для всіх областей хіміотерапії [7]. Зокрема, із 1 500 найвідоміших лікарських препаратів 73 є похідними піридину, серед яких пропірам, фенірамідол, флупіртин з анагетичною активністю, клоніхін, ніфлурил, нікобоксил, нікотафурил, ніфеназон, піроксикам – з протизапальною [7]. Пошук нових біологічно активних сполук передбачає необхідність інформації про закономірності зв'язку між будовою молекул та проявом токсичних властивостей [8, 10, 12]. Для характеристики будови молекул розроблено програмні пакети, такі як

Dragon, Codessa, Oasis, здатні розраховувати до $2 \cdot 10^3$ параметрів [3]. Коли для побудови моделей QSAR десятка споріднених молекул розраховують близько 10^3 дескрипторів, вірогідність того, що декілька з них дадуть тісний взаємозв'язок з активністю, дуже висока [3, 13]. Тому завдання роботи полягало у пошуку комплексу структурних особливостей (дескрипторів) похідних піридину, для яких виявлена анагетична активність, з метою моделювання та прогнозу гострої токсичності як основи подальшої до експериментальної оптимізації цілеспрямованого синтезу нових біологічно активних речовин (БАР).

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження є похідні піридину, одержані у відділі синтезу фізіологічно активних речовин ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України», на основі яких сформовано навчальну та тестову вибірку сполук (табл. 1), до якої увійшли структурні аналоги активних сполук препаратів амізон та ніфеназон – похідних 3-(4)-піридинкарбоксамідів:



Як характеристику токсичності використовували середнє значення ЛД₅₀ для мишей за внутрішньом'язового введення [2].

Дескриптори, що характеризують структури молекул, було обчислено за допомогою програми E-Dragon (>1 600 дескрипторів) після попередньої оптимізації геометрії молекул [13]. Окрім того, вилучено попарно корельовані дескриптори ($|r| \geq 0,75$).

Т а б л и ц я 1

Структура, аналгетична активність та гостра токсичність похідних піридинкарбоксамідів загальної формули R-NHCO-C₅H₄N

Шифр	R	Аналгетична активність, %	ЛД ₅₀ , мМ/кг
Навчальна вибірка			
F36	4-C ₆ H ₅ -	26,2±5,4	5,044874
F34	3-C ₆ H ₅ CH ₂ -	103,1±3,7	1,884597
F19	4-[2-HOOC-C ₆ H ₄ -]	128,1±14,8	4,128308
F20	4-[3-HOOC-C ₆ H ₄ -]	166,6±18,5	4,128308
F17	3-[3-HOOC-C ₆ H ₄ -]	70,4±7,3	1,651323
F18	3-[4-HOOC-C ₆ H ₄ -]	70,6±7,6	1,651323
F8	3-[2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -]	38,6±6,2	4,819340
F5	4-[2-CH ₃ O-CO-C ₆ H ₄ -]	69,7±9,8	1,490691
F6	4-[4-CH ₃ O-CO-C ₆ H ₄ -]	82,0±6,4	5,073032
F1	3-[2-CH ₃ O-CO-C ₆ H ₄ -]	47,8±7,1	2,712121
F28	2-CH ₂ =CH-CH ₂ -	95,4±8,7	1,522915
Тестова вибірка			
F16	3-[2-HOOC-C ₆ H ₄ -]	58,2±7,6	2,476985
F11	4-[2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -]	47,0±6,1	3,154477
F12	4-[3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -]	53,8±7,6	1,927736
F13	4-[4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -]	30,2±4,9	2,339571
F2	3-[3-CH ₃ O-CO-C ₆ H ₄ -]	112,7±18,5	2,926749
F3	3-[4-CH ₃ O-CO-C ₆ H ₄ -]	52,9±5,5	2,926749
F27	3-CH ₂ =CH-CH ₂ -	119,6±8,9	3,452762

Математичні моделі зв'язку між залежною змінною (гостра токсичність) та лінійною комбінацією незалежних змінних (дескрипторів) виконували за допомогою методу покрокової регресії та оцінювали статистичними критеріями, отриманими в процесі їх створення [4].

Важливим етапом статистичного прогнозування є верифікація прогнозів, тобто оцінювання їх точності та обґрунтованості [4]. Похибку прогнозу можна визначити як різницю фактичного y_i і прогнозного Y_i рівнів: $e_i = y_i - Y_i$. Узагальнюючою оцінкою точності прогнозу слугує середня похибка:

$$\begin{aligned} \text{абсолютна } \bar{e} &= \frac{\sum |e_i|}{n}, \\ \text{квадратична } s &= \sqrt{\frac{\sum e_i^2}{n}}, \end{aligned} \quad (1, 2)$$

де n – кількість сполук навчальної вибірки.

Для порівняння точності прогнозів, визначених за різними моделями, використовують похибку апроксимації (%):

$$\bar{A} = 100 \frac{\sum \left| \frac{e_i}{y_i} \right|}{n}. \quad (3)$$

Якщо результат оцінювання точності прогнозу задовольняє визначені критерії точності, то прогнозу модель вважають прийнятною і рекомендують для практичного використання.

Під час оцінювання та порівняння точності прогнозів використовують також коефіцієнт розбіжності Г. Тейла, який дорівнює нулю за відсутності похибок прогнозу і не має верхньої межі [4]:

$$V = \frac{\sqrt{\sum (y_i - Y_i)^2}}{\sqrt{\sum y_i^2}}, \quad (4)$$

де y_i – фактичний рівень активності/токсичності;
 Y_i – прогнозований рівень.

Якість прогнозів на основі QSAR моделей оцінювали за величиною коефіцієнту детермінації – для зовнішньої тестової вибірки (R^2_{test}), перехресного контролю (Q^2).

$$Q^2 \text{ або } R^2_{test} = 1 - \frac{\sum (y_{obs} - y_{pred})^2}{\sum (y_{obs} - y_{mean})^2} \quad (5)$$

де R^2_{test} – коефіцієнт детермінації для зовнішньої тестової вибірки;
 y_{obs} – експериментальне значення для i -ої сполуки тестової вибірки;
 y_{pred} – прогнозоване значення для i -ої сполуки тестової вибірки;
 y_{mean} – середнє значення токсичності для всіх сполук навчальної вибірки;
 Q^2 – коефіцієнт детермінації перехресного контролю.

Результати дослідження та обговорення

Для моделювання гострої токсичності похідних 3-(4)-піридинкарбоксамідів кращі комбінації виявлено серед 3D-дескрипторів (MoRSE – The 3D Molecule Representation of Structure based on Electron diffraction, WHIM – Weighted Holistic Invariant Molecular Descriptors), що зважені за атомною поляризованістю та молекулярною масою (табл. 2). Залежність гострої токсичності від структури похідних 3-(4)-піридинкарбоксамідів описується комбінацією дескрипторів Mor30m; Mor30p; G1p (рівняння 6, 7).

$$\text{LD}_{50}(\text{мМ/кг}) = -6.2542 + 36.7922 \text{ Mor30p} + 50.4601 \text{ G1p} - 11.5305 \text{ Mor30m}, \quad (6)$$

$R = 0.9503, R^2 = 0.9031, F = 21.750, p < 0.00063, \text{ Std. Error of estimate: } 0.57212, \text{ Std. Error Pred. Val: } 0.335200, n = 11.$

$$\text{LD}_{50}(\text{мМ/кг}) = -7.16317 + 21.13958 \text{ Mor30p} + 51.99842 \text{ G1p}, \quad (7)$$

$R = 0.936, R^2 = 0.876, F = 28.196, p < 0.00024, \text{ Std. Error of estimate: } 0.60602, \text{ Std. Error Pred. Val: } 0.306652, n = 11,$

де Mor30p, Mor30m – це 3D-MoRSE-сигнали 30 / зважені за поляризованістю атомів та за атомною масою відповідно;

G1p – 1-а складова симетричності направленою WHIM індексу / зважена за поляризованістю атомів.

Аналіз моделей 6, 7 свідчить, що зменшення гострої токсичності досліджуваних сполук спостерігається у разі зростання величин дескрипторів Mor30p та G1p. Порівняння експериментальних даних гострої токсичності похідних піридинкарбоксамідів із значеннями, отриманими за рівняннями 6 та 7, наведено в табл. 2.

Оцінка точності прогнозу становить за середньою похибкою (абсолютною) $\hat{e} = 0,3689$ та $0,4606$ та (квадратичною) $s = 0,0425$ та $0,1389$ для моделей 6 та 7, відповідно. Порівняння точності прогнозів, визначених за моделями 6 та 7, за похибкою апроксимації становить 14,6 та 15,5%, відповідно.

Т а б л и ц я 2

3D-дескриптори (MoRSE, WHIM) молекул піридинкарбоксамідів та прогнозована гостра токсичність за рівняннями 6, 7

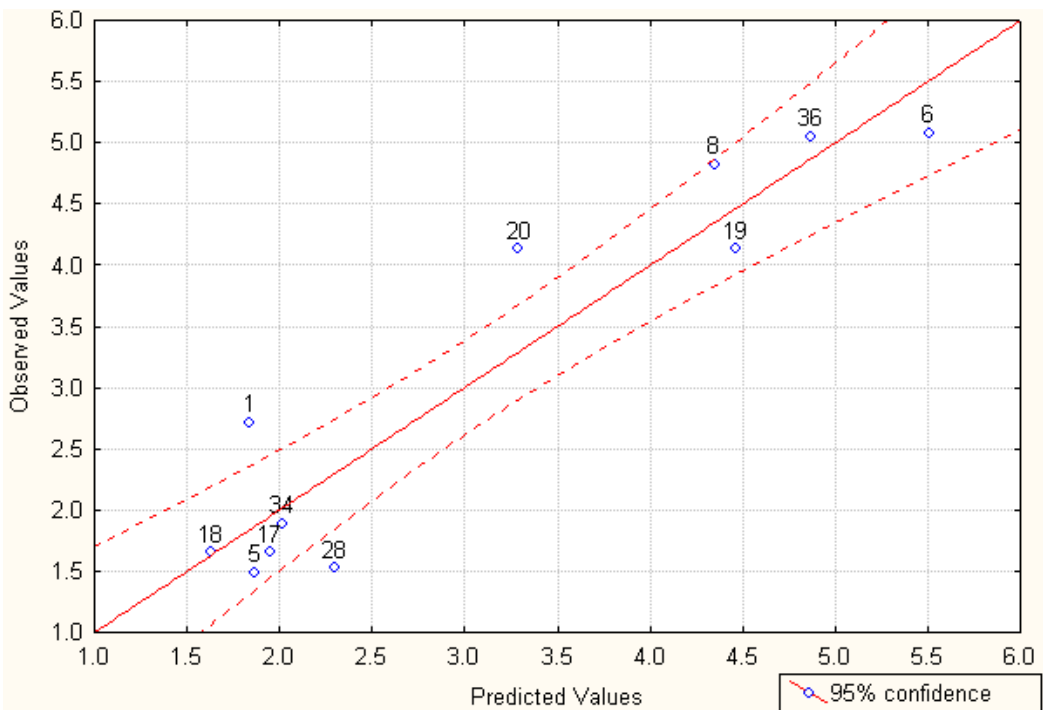
Шифр	Mor30m	Mor30p	G1p	LD ₅₀ (прогноз за рівнянням 6)	LD ₅₀ (прогноз за рівнянням 7)
Навчальна вибірка					
F36	0,139	0,073	0,201	4,971377	4,831701
F34	0,035	-0,002	0,172	1,947793	1,738279
F19	0,174	0,105	0,172	4,281817	4,000214
F20	0,089	0,025	0,193	3,378197	3,401014
F17	0,099	0,016	0,172	1,872101	2,118791
F18	0,113	0,012	0,172	1,563506	2,034233
F8	0,128	0,068	0,19	1,760831	1,783960
F5	0,072	0,01	0,168	5,577098	5,908119
F6	0,242	0,119	0,203	2,054641	2,058774

Шифр	Mor30m	Mor30p	G1p	LD ₅₀ (прогноз за рівнянням 6)	LD ₅₀ (прогноз за рівнянням 7)
F1	0,088	0,023	0,16	4,359191	4,154021
F28	0,014	-0,013	0,183	2,340280	2,077726
Тестова вибірка					
F16	0,189	0,085	0,172	3,37301	3,577423
F11	0,116	0,071	0,171	3,649185	3,22947
F12	0,085	0,036	0,171	2,718904	2,489585
F13	0,045	0,009	0,171	2,186734	1,918816
F2	0,086	0,075	0,168	3,990889	3,158033
F3	0,126	0,03	0,168	1,87402	2,206752
F27	0,033	0,015	0,183	3,151375	2,669635
R ² test				0,95	0,77

Під час оцінювання та порівняння точності прогнозів моделей використовують також коефіцієнт розбіжності Г. Тейла (y) [4], який для моделей 6 та 7 становить 0,13 та 0,15, відповідно (за $y = 0$ похибка прогнозу відсутня, верхньої межі немає). За отриманими критеріями модель 6 є більше прийнятною для практичного використання.

Графік залежності між експериментальним та прогнозованими значеннями ЛД₅₀ сполук навчальної та тестової вибірки наведено на рисунку.

a)



б)

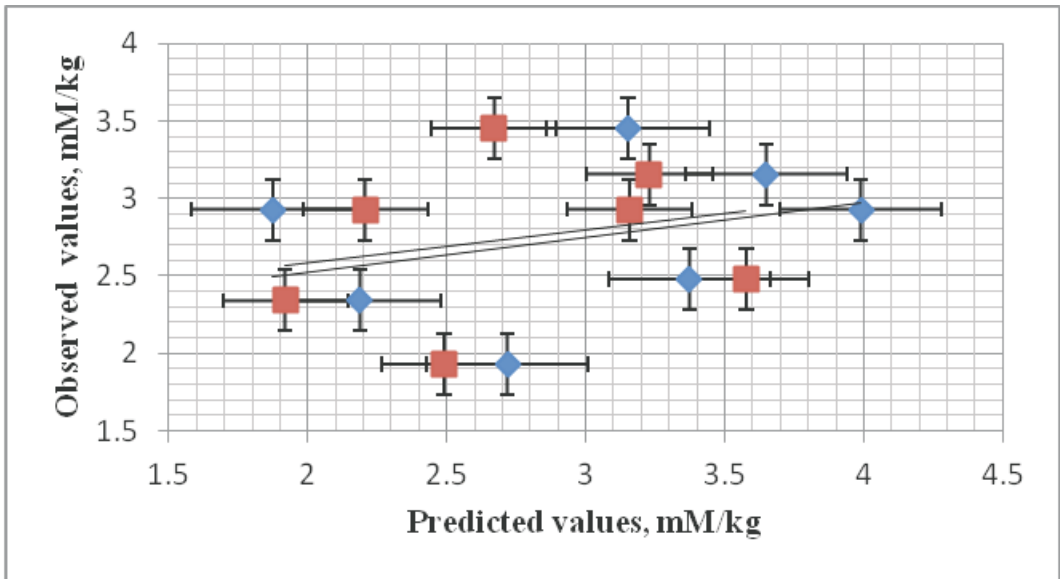


Рис. Залежність між експериментальним та прогнозованими значеннями LD_{50} :
навчальна вибірка (а, рівняння 6) тестова вибірка (б, рівняння 6 – ромби, рівняння 7 – квадрати)

Залежність гострої токсичності від дескрипторів Mor30m, Mor30p, G1p в ряду похідних 3-(4)-піридинкарбоксамідів (n = 22) описується рівнянням (8), а вилучення дескриптору Mor30m (вклад якого найменший) – до рівняння (9):

$$LD_{50}(\text{mM/kg}) = -9.29325 + 2.25229 \text{ Mor30m} + 13.94442 \text{ Mor30p} + 63.67095 \text{ G1p}, \quad (8)$$

R=0.861, R²=0.741, F=17.161, p<0.00002, Std.Error of estimate: 0.67504, Std.Error Pred.Val: 0.279, n=22.

$$LD_{50}(\text{mM/kg}) = -9.44907 + 16.75460 \text{ Mor30p} + 65.11250 \text{ G1p}, \quad (9)$$

R=0.859, R²= 0.738, F=26.725, p<0.000001, Std.Error of estimate: 0.66107, n=22.

Оцінювання якості регресійних рівнянь 6–9 проведено крос-валідацією за методом Leave-one-out (табл. 3.)

Т а б л и ц я 3

Прогнозована гостра токсичність піридинкарбоксамідів за рівняннями 6–9 та коефіцієнт детермінації перехресного контролю Q²

	LD ₅₀ (екс)	LD ₅₀ (рівняння 6)*	LD ₅₀ (рівняння 7)*	LD ₅₀ (рівняння 8)	LD ₅₀ (рівняння 9)
F2	2,926749	3,990889	3,158033	2,642998	2,746425
F1*	2,712121	2,054633	2,058775	1,922393	1,875186
F3	2,926749	1,87402	2,206752	2,105591	1,992468
F5*	1,490691	1,760823	1,78396	1,705079	1,657376
F6*	5,073032	5,577091	5,908119	5,836393	5,762565

	ЛД ₅₀ (екс)	ЛД ₅₀ (рівняння 6)*	ЛД ₅₀ (рівняння 7)*	ЛД ₅₀ (рівняння 8)	ЛД ₅₀ (рівняння 9)
F8*	4,81934	4,359185	4,154021	4,040744	4,061618
F11	3,154477	3,649185	3,22947	2,845802	2,874744
F12	1,927736	2,718904	2,489585	2,287926	2,288333
F13	2,339571	2,186734	1,918816	1,821335	1,835959
F16	2,476985	3,37301	3,577423	3,269112	3,174421
F17*	1,651323	1,872093	2,118792	2,104241	2,018354
F18*	1,651323	1,563497	2,034233	2,079995	1,951335
F19*	4,128308	4,281811	4,000214	3,514216	3,509513
F20*	4,128308	3,37819	3,401015	3,544308	3,536508
F26	1,880522	2,680732	2,246843	2,311335	2,382745
F27	3,452762	3,151375	2,669635	2,642026	2,717837
F28*	1,522915	2,340273	2,077726	2,208788	2,248708
F29	1,206234	3,305905	2,700981	2,384577	2,455879
F30	1,411688	3,495575	2,598685	2,159074	2,279202
F33	2,443082	3,650325	3,054523	2,282806	2,305885
F34*	1,884597	1,947785	1,738279	1,709095	1,716771
F36*	5,044874	4,971371	4,831702	4,835622	4,861628
Q ²		0,99	0,60	0,97	0,74

Примітка: * – сполуки навчальної вибірки (рівняння 6, 7).

Таким чином, до рівняння 6–9 входять 3D-дескриптори структур молекул 3-(4)-піридинкарбоксамідів–MoRSE, WHIM, що містять 3D-геометричну інформацію як про загальну молекулярну трансформу (інтенсивність кутового розсіювання електронів, обчисленого для кожної пари атомів в молекулі за характеристиками атому, таких як, поляризованість, атомна маса, відстані між атомами), так і про симетрію молекули.

Пошук молекулярних дескрипторних характеристик, які забезпечують ефективну класифікацію гострої токсичності біологічно активних похідних 3-(4)-піридинкарбоксамідів було проведено також методом дискримінантного аналізу (ДА) з використанням послідовних покрокових процедур. Навчальну вибірку, що містила 11 піридинкарбоксамідів, поділили на дві групи. До першої групи увійшли сполуки, що характеризуються значеннями ЛД₅₀ у діапазоні від 5,045 до 2,712 мМ/кг, а до другої – від 1,885 до 1,491 мМ/кг. За результатами ДА було відібрано кращі комбінації молекулярних дескрипторів та вираховано відповідні класифікаційні функції, які з високою точністю (100%) дають змогу здійснювати класифікацію гострої токсичності піридинкарбоксамідів (табл. 2).

Аналіз результатів дає можливість порівняти ефективність комбінацій молекулярних дескрипторів різних типів у разі оцінювання токсичності 3-(4)-піридинкарбоксамідів. Кращі комбінації було отримано із об'єднаного масиву 2D- та 3D-дескрипторів, як незважених, так і зважених за атомною електронегативністю, атомною поляризованістю, ван-дер-ваальсовим об'ємом та молекулярною масою (4–8, табл. 2). Зокрема, молекулярні дескриптори, обчислені за функціями радіального розподілу (RDF), дифракції електронів (Mog), матрицею Бурдена (VEN, BEL) та інші, з високою

точністю (100%) дають змогу розподілити сполуки за визначеними групами гострої токсичності.

В цілому, якщо окремо розглядати результати дискримінантного аналізу для кожного класу дескрипторів, 3D-дескриптори є ефективнішими, ніж 2D-дескриптори. Статистичні показники (критерій Фішера, рівень значимості) дають можливість порівняти знайдені групи дескрипторів, розмістивши їх в ряд за спаданням їх ефективності: Бурден коефіцієнти > GETAWAY > 3D MORSE > WHIM > Молекулярні > Топологічні > Геометричні (табл. 4).

Т а б л и ц я 4

Класифікаційні функції гострої токсичності піридинкарбоксамідів за молекулярними дескрипторами різних класів*

№ з/п	Клас дескрипторів (кількість дескрипторів)	Класифікаційні функції	P	F
1	Геометричні (5)	Група 1: -4350.03-808.89G(N...N)-6.81HOMT+ +28.17SEig-57.11DISPv+11782.92SPH; Група 2: -4193.48-757.41G(N...N)-10.02HOMT+ +25.53SEig-52.56DISPv+11241.77SPH;	< 0,0634	4,4526
2	Топологічні (5)	Група 1: -10078.1+693.T(N...N)+818.1PJI2- -1.1ww+51338.5PW3+75.9SOK; Група 2: -10580.7+717.0.T(N...N)+819.6PJI2- -1.1ww+52539.5PW3+78.1SOK;	< 0,0439	5,3996
3	Молекулярні (5)	Група 1: -589.97 - 0.92Qmean-4806.83qnmax- -4439.35LDI+3.69TRSA(NO)+0.03Qpos; Група 2: -722.27- 1.06Qmean-5380.28qnmax- -5203.81LDI+4.61TRSA(NO)+0.04Qpos;	< 0,0405	5,6313
4	WHIM (5)	Група 1: -448.89+1266.06L3u- 2850.95G1u+221.50G3u++2125.99E2u+352.81E3u; Група 2: -357.51+910.20L3u-1854.07G1u+157.69G3 u++1740.65E2u+277.32E3u;	< 0,0147	9,1902
5	WHIM (5)	Група 1: -724.16+3876.09E2v+548.53L3e+6363.43 G2v- -1846.43E1v-64.58G3v; Група 2: -554.54+3194.88E2v+455.97L3e+5275.30 G2v- -1402.63E1v-48.38G3v;	< 0,0115	10,278
6	3D MORSE (3)	Група 1: -13.74-69.68Mor30p+109.49Mor19p+ +0.12Mor10p; Група 2: -8.03-76.76Mor30p+50.91Mor19p+ +0.04Mor10p;	< 0,0053	10,684
7	GETAWAY (4)	Група 1: -217.63+3774.93H6v-1040.68H4v+ +1175.16H1v-96.26HTv; Група 2: -339.07+4843.49H6v-1385.26H4v+ +1479.60H1v-120.19HTv;	< 0,0034	13,958
8	Б у р д е н коефіцієнти (4)	Група 1: -3469.21+1616.41BELe3-4825.87BELe6+ +10139.37BELe5+506.01BELe8; Група 2: -3027.41+1520.70BELe3-4478.70BELe6+ +9435.64BELe5+457.22BELe8;	< 0,0028	14,973

П р и м і т к а: * – коректність розподілу по групам 100%.

Отже, за результатами проведеного дискримінантного аналізу одержано комбіновані набори молекулярних дескрипторів, що дають змогу з високою точністю (100%) розподілити аміді піридинкарбонових кислот за групами гострої токсичності в діапазонах ЛД₅₀ від 5,045 до 2,712 мМ/кг (перша група) та від 1,885 до 1,491 мМ/кг (друга група).

В и с н о в к и

1. Проведено багатофакторний лінійний регресійний аналіз, який показав, що опис гострої токсичності похідних 3-(4)-піридинкарбоксамідів здійснюється комбінацією 3D-дескрипторів, що характеризують 3D-геометрію молекул за інтенсивністю кутового розсіювання електронів та осью симетрії атомів у молекулі.

2. За результатами дискримінантного аналізу одержано комбіновані набори молекулярних дескрипторів, що дають змогу з високою точністю (100%) розподілити аміді піридинкарбонових кислот за групами гострої токсичності в діапазонах ЛД₅₀ від 5,045 до 2,712 мМ/кг (перша група) та від 1,885 до 1,491 мМ/кг (друга група).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Бобкова Л. С., Чекман І. С., Яворовський О. П. та ін. Застосування методу QSAR в токсикології // Совр. пробл. токс. – 2008. – № 2. – С.78–86.
2. Бухтиарова Т. А. Экспериментальное обоснование направлений поиска и изучение новых неопиоидных анальгетиков в ряду производных азотистых гетероциклов. Дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05 – фармакология / Ин-т фармакологии и токсикологии. – К., 1998. – 330 с.
3. Головка Ю. С., Ивашкевич О. А., Матулис В. Э., Гапоник П. Н. Основные направления компьютерного моделирования биологической активности молекул // Химические проблемы создания новых материалов и технологий: Сб. ст. – 2008. – вып. 3. – С. 144–164. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://elib.bsu.by/handle/123456789/12720/>
4. Єріна А. М. Статистичне моделювання та прогнозування. – К.: КНЕУ, 2001. – 170 с.
5. Затрудина Р. Ш., Корнаухова М. А. Конформационный и изомерный анализ амидов пиридинкарбоновых кислот // Вестн. ВолГУ. – 2012. – Сер. 10, Вып. 6. – С. 57–61.
6. Каркищенко Н. Н. Classic and alternative models in drug toxicology // Биомедицина. – 2006. – № 4. – С. 5–23.
7. Лукевиц Э. Производные пиридина в арсенале лекарственных средств (обзор) // Химия гетероцикл. соед. – 1995. – № 6. – С. 723–734.
8. Сыроешкин А. В., Степанова Н. А., Попов П. И. и др. Прогнозирование токсичности химических соединений группы противотуберкулезных лекарственных средств методом количественных корреляций структура-активность // Судебно-медицинская экспертиза. – 2009. – 5 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.fesmu.ru/elib/Article>
9. Тестирование на животных. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.ecowiki.ru/index.php?title=Тестирование_на_животных.
10. Тиньков О. В., Полищук П. Г., Артеменко А. Г. и др. Исследование острой токсичности сложных эфиров на основе 2D-симплексного представления молекулярной структуры // J. Siberian Federal University. Chemistry 1. – 2013. – N 6. – P. 65–75.
11. Cho C. W., Ranke J., Arning J. et al. In silico modelling for predicting the cationic hydrophobicity and cytotoxicity of ionic liquids towards the Leukemia rat cell line, *Vibrio fischeri* and *Scenedesmus vacuolatus* based on molecular interaction potentials of ions // SAR QSAR Environ. Res. – 2013. – V. 24, N 10. – P. 863–882.
12. Kim J., Kim S., Schaumann G. E. Development of QSAR-based two-stage prediction model for estimating mixture toxicity // SAR QSAR Environ. Res. – 2013. – V. 24, N 10. – P. 841–861.
13. Todeschini R., Consonni. V. Handbook of molecular descriptors. – Wiley-VCH: Weinheim, 2000.

Надійшла до редакції 05. 03. 2014.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ТОКСИЧНОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНКАРБОКСАМИДОВ

Ключевые слова: моделирование, токсичность, пиридинкарбоксамиды, «структура–токсичность»

А Н Н О Т А Ц И Я

В настоящее время особое внимание уделяется направленному поиску эффективных и наименее токсичных биологически активных соединений. Для поиска эффективных препаратов с заданными свойствами требуется осуществить углубленный анализ и теоретические исследования первичных экспериментальных данных с использованием современных информационно-компьютерных технологий и методов математического моделирования. В связи с этим актуальными являются исследования на основании теоретической оценки особенностей взаимосвязи «структура–токсичность».

Цель работы – исследование комплекса структурных характеристик (дескрипторов) производных пиридина, для которых выявлена анальгезирующая активность, с целью моделирования острой токсичности как основы доэкспериментальной оптимизации направленного синтеза новых биологически активных соединений.

Объектом исследования являются структурные аналоги активных соединений препаратов амизон и нифеназон – производных 3-(4)-пиридинкарбоксамидов. Использовали методы регрессионного и дискриминантного анализа. Дескрипторы, характеризующие структуры молекул, рассчитаны с помощью программы E-Dragon (>1 600 дескрипторов) после предварительной оптимизации геометрии молекул.

С использованием методов регрессионного и дискриминантного анализов проведено исследование зависимости острой токсичности от 2D- и 3D-дескрипторов пиридинкарбоксамидов. Зависимость острой токсичности от структуры производных пиридинкарбоксамидов описывается комбинацией дескрипторов $Mog30m$; $Mog30p$; $G1p$ ($R= 0.9503$, $R^2=0.9031$). По результатам дискриминантного анализа найдены комбинации молекулярных дескрипторов, которые позволяют с высокой точностью (100%) распределять пиридинкарбоксамиды по группам в диапазонах LD_{50} от 5,045 до 2,712 мМ/кг (первая группа) и от 1,885 до 1,491 мМ/кг (вторая группа). Полученные в результате проведенного исследования данные о закономерностях связи «структура–токсичность», могут быть применены для доэкспериментальной оценки токсичности и оптимизации поиска и целенаправленного синтеза новых биологически активных безопасных соединений.

MODELLING TOXICITY BIOLOGICALLY ACTIVE DERIVATIVES
AMIDES OF PYRIDINE CARBOXYLIC ACIDS

Key words: modeling, toxicity, amides of pyridine carboxylic acids, «structure–toxicity»

ABSTRACT

At the present time attention is directed search for effective and non- toxic biologically active compounds. For search effective substances with the set properties requires thorough analysis and theoretical studies of primary experimental data with the use of modern information, computer technologies and mathematical modeling methods. In this regard, relevant studies are based on a theoretical evaluation of the peculiarities of interrelation «structure–toxicity».

A in of invention: The study of structural characteristics (descriptors) derivatives of pyridine, for which revealed analgesic activity for the modelling of acute toxicity as the basis to optimization of directional synthesis of new biologically active compounds.

Object of research are structural analogues of active compounds drugs Amizon and Nifenazon - derivatives of 3-(4)-pyridinecarboxylic acid amides. We used the methods of regression and discriminant analysis. Descriptors what characterizing patterns of molecules calculated using the programs E-Dragon (> 1 600 descriptors) after pre-optimize the geometry of molecules.

Using regression and discriminant analysis we studied interrelation on acute toxicity from 2D and 3D descriptors of pyridinecarboxylic acid amides. The dependence of acute toxicity from the structure of the derivatives pyridinecarboxylic acid amides described by a combination of descriptors Mor30m; Mor30p; G1p ($R= 0.9503$, $R^2=0.9031$). According to the results of the discriminant analysis we found a combination of molecular descriptors, which allows with a high accuracy (100 %) to distribute pyridinecarboxylic acid amides in groups ranges LD50 from 5,045 to 2,712 mm/kg (the first group) and from 1,885 to 1,491 mm/kg (second group). Obtained one research data on the patterns of relationships between structure and toxicity, can be applied for evaluation of toxicity and search optimization and purposeful synthesis of new biologically active secure connections.

Електронна адреса для листування з авторами: ift-bobkova@rambler.ru