Рекомендована д.ф.н., професором П.О.Безуглим

УДК 615.213:311.16

QSAR-АНАЛІЗ ПОХІДНИХ 1,2,3-ТРИАЗОЛУ(1Н), ЩО ПРОЯВЛЯЮТЬ ПРОТИСУДОМНУ АКТИВНІСТЬ

Л.О.Перехода

Національний фармацевтичний університет

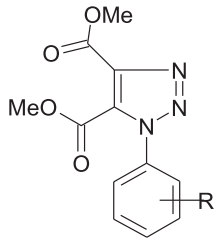
Здійснено QSAR-аналіз протисудомної активності похідних 1,2,3-триазолу (1Н), що може бути теоретичним підґрунтям для раціонального дизайну "лікоподібних молекул" з протисудомною дією. Одержано двопараметричну модель, точність, надійність та прогностична здатність якої підтверджена статистичними критеріями. Встановлено, що протисудомна дія сполук досліджуваного ряду зумовлена характерним поєднанням атомів у молекулярній структурі (топологією молекули).

Кореляційні співвідношення "структура — активність" (Quantitative Structure-Activity Relationship, QSAR) є дуже корисним інструментом для отримання кількісних оцінок біологічної активності різних видів. Якщо є експериментальні дані для ряду сполук, то за допомогою таких співвідношень можна розрахувати активність невивченої сполуки, зважаючи на те, що речовини подібної молекулярної будови ведуть себе однаково в однакових умовах. У кореляційних підходах для виявлення ступеня схожості молекулярних структур використовуються кількісні характеристики — молекулярні дескриптори. Такими дескрипторами можуть слугувати різноманітні фізико-хімічні величини, значення яких можна отримати експериментально або розрахувати, а також математичні конструкції — топологічні індекси та багато інших величин [5, 8]. Фрагментні дескриптори, значення яких дорівнюють кількості атомів або груп атомів певного типу, є простими та наочними молекулярними дескрипторами. Для кореляційного співвідношення вибирається проста математична форма у вигляді суми вкладів, і параметри співвідношення визначаються методами лінійної регресії. Для отримання кореляційної моделі необхідно провести відбір змінних, оскільки типів фрагментів і відповідних параметрів може бути багато, а кількість експериментальних точок, як правило, обмежена. Знання критеріїв відбору та особливо математичне визначення факторів, які впливають на досліджувану активність, надає змогу передбачати властивості елементів віртуальних комбінаторних бібліотек, що є привабливим як з економічної точки зору, так і в теоретичній площині [7]. Предметом наших досліджень стали диметилові естери 1-арил-1,2,3-триазол(1Н)-4,5-дикарбонової кислоти, що є перспективними антиконвульсантами [2, 3].

З метою дослідження здійснено моделювання кількісного зв'язку між параметрами молекул диметилових естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1Н)-4,5-дикарбонової кислоти, одержаними на основі квантово-хімічних розрахунків, та протисудомною активністю з метою виявлення ключових властивостей молекул, що зумовлюють антиконвульсивну дію, та створення моделі для подальшого спрямованого синтезу біологічно активних речовин протисудомної дії.

Матеріали та методи

Для проведення QSAR-досліджень відібрано 16 сполук — диметилових естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1Н)-4,5-дикарбонової кислоти (1-16) загальної формули:



Сполуки 1-16

де: R=H(1) 3-Cl (2), 4-Cl (3), 4-$CH(CH_3)_2$ (4), 4-Br (5), 2,4-$(OCH_3)_2$(6), 3,4-$(OCH_3)_2$ (7), 3,5-$(OCH_3)_2$(8), 2-OCH_3-5-CH_3 (9), 2-CH_3-5-Cl (10), 4-CH_3-3-Cl(11), 4-OCH_3(12), 4-OC_2H_5 (13), 2,3-$(CH_3)_2$(14), 3,4-$(CH_3)_2$ (15), 3,5-$(CH_3)_2$ (16)

Згідно з комп'ютерним прогнозом за програмою PASS всі сполуки цієї групи мають вірогідність прояву видів фармакологічної активності, що демонструють здатність чинити вплив на центральну нервову систему, зокрема виявляти протиепілептичну, протисудомну, антиневротичну, нейропротекторну, аналгетичну дію при нейрональних болях, та бути агоністом бенздіазепінових та ГАМК-рецепторів тощо (індекс протиепілептичної активності для всіх синтезованих сполук знаходиться в інтервалі від 0,575 до 0,841) [5, 7].

Проведений фармакологічний скринінг повністю підтвердив комп'ютерний прогноз та показав, що всі сполуки цього ряду (1-16) здатні повністю захищати тварин від загибелі та подовжувати тривалість латентного періоду на моделі коразолових судом на рівні препарату порівняння [3]. В якості препарату порівняння використовували вальпроєву кислоту у вигляді сиропу (препарат "Депакін", Sanofi, Франція). В результаті фармакологічного скринінгу встановлено, що синтезовані сполуки, які мають у своє-

му складі гідрофільні оксиметильні замісники (6, 7, 8, 9, 12), здатні скорочувати загальну тривалість судом менш ефективно в порівнянні з іншими сполуками [3]. Це узгоджується з даними літератури про те, що з метою проникнення крізь гемато-енцефалічний бар'єр і дії на центральну нервову систему синтезована сполука повинна мати певний показник ліпофільності. Вірогідно, зниження показника ліпофільності (введення в ароматичне кільце оксиметильного замісника знижує коефіцієнт розподілу на 0,02) призводить до зменшення протисудомної активності [6].

У попередніх дослідженнях кількісних співвідношень "структура — активність" в якості дескрипторів нами було обрано фізико-хімічні та фармакокінетичні параметри, що розраховувались або вивчались експериментально та порівнювались із розрахованими величинами [4]. Кореляційний та регресійний аналіз проводили, використовуючи програму Statistica 6.0 [1]. У результаті кореляційного аналізу було виділено дескриптори, що мали значущі кореляції з протисудомною активністю на рівні коефіцієнта кореляції 0,508-0,555.

Продовжуючи розвиток зазначеної тематики, ми провели регресійний аналіз з використанням в якості залежної змінної параметра середньої тривалості латентного періоду (Т) в балах та незалежних змінних — розрахованих дескрипторів [3]. Квантово-хімічними розрахунками, здійсненими в програмі HyperChem Professional 6.03 з використанням напівемпіричного методу розрахунків AM1 та алгоритму Полака-Рібера (спряжених градієнтів) з RMS градієнта 0,001 ккал/Е·моль було одержано більш ніж 1500 електронних та енергетичних індексів, а також оптимізовано геометрію молекул, яку було використано для розрахунку дескрипторів різних класів за допомогою он-лайн сервісу E-DRAGON. Надалі всі процедури здійснювались з використанням середовища математичної розробки MATLAB 20 [9, 10].

Результати та їх обговорення

Для максимального використання наявної інформації та отримання адекватної оцінки прогностичної здатності моделі необхідним є рівномірний як за структурами, так і за активністю розподіл сполук на навчальну та тестову вибірки. Після видалення константних та попарно корельованих (R>0,95) дескрипторів здійснювався розподіл сполук на навчальну (для побудови та відлагодження моделі, 67%) та тестову (для здійснення зовнішньої валідації, 33%) вибірки. З метою об'єктивного відображення загальної сукупності структур і навчальною, і тестовою вибірками здійснено кластерний аналіз на основі Евклідової відстані між молекулярними структурами, кожна з яких представлена точкою у N-вимірному просторі, координати якої задаються молекулярними дескрипторами. Кількість кластерів визначено як $\sqrt{n} = 4$. Відбір сполуки у тестову вибірку здійснювався таким чином: 1) з кожного кластера 33% сполук, вибраних випадковим чином, потрапляли у тестову вибірку; 2) якщо кластер містить 2 і менше сполуки, то жодна з них не потрапляє в тестову вибірку. Решта структур склали навчальну вибірку. З метою зменшення розміру аналізованої матриці дескрипторів процедуру видалення константних та попарно корельованих дескрипторів для сполук, що ввійшли до навчальної вибірки, проведено повторно. Побудова лінійних моделей здійснювалась методом покрокової регресії при послідовному впровадженні кожного з дескрипторів як стартового у моделі. Кількість дескрипторів, що залишились після видалення константних та попарно корельованих, склала 619. Статистично кількість досліджуваних сполук (N) та незалежних змінних (M), що використовуються у QSAR моделі, має відповідати співвідношенню $N / M \geq 5$. Тому апріорно нами встановлено обмеження щодо кількості незалежних змінних — модель повинна містити не більше двох дескрипторів (незалежних змінних). Таке обмеження дозволило без використання стохастичних алгоритмів вибору дескрипторів перевірити всі (C_2^{619}= 191271) можливі комбінації. Після цього проводився пошук "сполук-вискочок" (outliers) та визначення домену застосованості моделі, аналіз якого та пошук екстремальних значень не виявили жодної сполуки зі значним відхиленням від домену застосованості.

У результаті проведених досліджень одержано двопараметричну лінійну QSAR модель (1). Загалом визначалися наступні статистичні параметри моделі: розмір навчальної вибірки (N), квадрат коефіцієнта кореляції (R^2), приведений квадрат коефіцієнта кореляції (R^2adj), критерій Фішера (F), статистична значимість (p), похибка регресії (корінь середньоквадратичної похибки, $RMSE$). Моделлю з найкращими статистичними показниками є залежність показника середньої тривалості латентного періоду (Т) від автокореляційного дескриптора ATS6m'- (Broto-Moreau lag 6/weighted by atomic masses) в поєднанні з дескриптором G3m'3rd (component symmetry directional WHIM index / weighted by mass):

$$T = 26.04 - 21.43\,(G3m') - 3.1271(ATS6m') \quad (1)$$

$N = 16$, $F = 300$, $R^2 = 0{,}689$, $R^2adj = 0{,}716$, $p<10^{-15}$, $RMSE = 22{,}460$

Обидва дескриптори, що ввійшли до даної моделі, відносяться до групи топологічних [10]. Тобто наявність протисудомної активності для диметилових естерів 1-арил-1,2,3-триазол (1Н)-4,5-дикарбонової кислоти зумовлена саме характерним розташуванням атомів (топологією молекули). Валідація моделі здійснювалась як за допомогою тестової вибірки (зовнішня), так і перехресна (внутрішня). Внутрішня перехресна валідація проводилась методами *leave-one-out* та *leave-many-out (25%)*. Спочатку розраховували дескриптори для кожної з тест-структур, підставляли їх в QSAR-рівняння, потім розраховували значення активності та порівнювали їх з вже відомими експериментальними значеннями. Результати досліджень представлені на графіку (рис.).

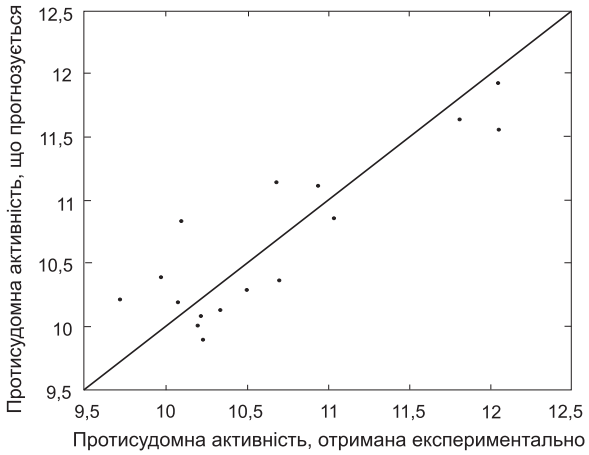


Рис. Валідація QSAR-моделі.

Як видно з графіка, для тестового набору структур спостерігається добре співпадання розрахункових та експериментальних значень. Таким чином, отриману QSAR-модель можна використовувати для передбачення властивостей нових, ще не синтезованих структур. За допомогою цього методу, маючи в арсеналі зовсім невелику кількість хімічних сполук з відомою активністю, можна передбачити необхідну структуру і тим самим різко звузити коло пошуку.

ВИСНОВКИ

1. У роботі досліджено зв'язок протисудомної активності нових сполук з групи диметилових естерів 1-арил-1,2,3-триазол(1Н)-4,5-дикарбонової кислоти з їх структурними характеристиками, одержаними на основі квантово-хімічних розрахунків.

2. Дослідження кореляцій між значеннями параметрів молекули диметилових естерів 1-арил-1,2, 3-триазол(1Н)-4,5-дикарбонової кислоти та їх протисудомною активністю дозволило отримати двопараметричну лінійну QSAR-модель з топологічними дескрипторами 'ATSR6m' і G3m'.

3. Отримані результати in silico дослідження можуть бути теоретичною платформою для синтезу de novo потенційних "лікоподібних молекул" з групи похідних 1,2,3-триазолу.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Боровиков В.П. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов. — С.Пб.: Питер, 2001. — 656 с.*
2. *Пат. на винахід №85891 Україна, МПК (2009.11) C 07 D 249/06, A 61 K 31/4192, A 61 P 25/08. Опубл.: 10.03.2009. — Бюл. №5. — 10 с.*
3. *Перехода Л.О., Георгіянц В.А., Плис С.В. та ін. // ЖОФХ. — 2007. — Т. 5, вип. 2(18). — С. 45-48.*
4. *Перехода Л.О., Георгіянц В.А., Рибальченко Т.Л. // Клінічна фармація. — 2009. — Т. 13, вип. 3. — С. 67-70.*
5. *Поройков В.В., Филимонов Д.А. Компьютерный прогноз биологической активности химических соединений как основа для поиска и оптимизации базовых структур новых лекарств. В сб.: Азотистые гетероциклы и алкалоиды. — М.: Иридиум-пресс, 2001. — Т. 1. — С. 123-129.*
6. *Eros D., Kelvesdi I., Orfi L. et al. // Curr. Med. Chem. — 2002. — Vol. 9, №20. — P. 1819-1829.*
7. *Guidance document on the validation of (guantitative) structure — activity relationships[(Q)SAR] models/ OECD Environment health and safety publications, series on testing and assessment [Електронний ресурс]. — 2007. — №69. — Режим доступу: http//www. oecd. org /document/ 4/03343. en_2649_34379_42926724_1_1_1_1.00 html*
8. *Poroikov V.V., Filimonov D.A., Ihlenfeldt W.-D. et al. PASS biological activity spectrum predictions in the enhanced open NCl database browser // J. Chem. Inf. Comput. Sci. — 2002. — Vol. 43, №1. — P. 228-236. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http//www. Ibmc.msk.ru/pass/passass.html*
9. *The MathWorks, Inc. MATLAB (R2008b) (The Language of Technical Computing), Version 7.7.0.471 [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http//www. mathworks.com*
10. *Todeschini R., Consonni V. Molecular Descriptors for Chemoinformatics. — Weinhelm (Cermany), Wiley-VCH. — 2009. — 1257 p. [Електронний ресурс]. — Режим доступу: http://www.talete.mi.it/products/dragon_molecular_descriptor_list.pdf*

УДК 615.213:311.16

QSAR-АНАЛИЗ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,3-ТРИАЗОЛА(1Н), КОТОРЫЕ ПРОЯВЛЯЮТ ПРОТИВОСУДОРОЖНУЮ АКТИВНОСТЬ

Л.А.Перехода

Проведен QSAR-анализ противосудорожной активности производных 1,2,3-триазола (1Н), который может стать теоретической основой для рационального дизайна "лекарствоподобных молекул" с противосудорожной активностью. Получена двухпараметрическая модель, точность, надежность и прогностическая значимость которой подтверждена статистическими критериями. Установлено, что противосудорожное действие веществ исследуемого ряда обусловлено характерным соединением атомов в молекулярной структуре (топологией молекулы).

UDC 615.213:311.16

QSAR-ANALYSIS OF 1,2,3-TRIAZOL(1H) DERIVATIVES REVEALING THE ANTICONVULSANT ACTIVITY

L.O.Perekhoda

QSAR-analysis of the anticonvulsant activity of 1,2,3-triazole (1H) derivatives has been carried out, it can become the theoretical basis for the rational design "drug-like molecules" with the anticonvulsant activity. The two-parameter model has been obtained, its accuracy, reliability, and prognostic value has been confirmed by statistical criteria. It has been found that the anticonvulsant effect of the substances investigated is caused by a number of typical binding of atoms in the molecular structure (topology of the molecule).