

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Уфимский университет науки и технологий»

На правах рукописи



МАРТЫНОВА ЮЛИЯ ЗАЙНИТДИНОВНА

**СВЯЗЬ «СТРУКТУРА-СВОЙСТВО» В РЯДУ НЕКОТОРЫХ АЗОТ-,  
КИСЛОРОД- И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ИНГИБИТОРОВ  
ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ**

1.4.4. Физическая химия

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Научный руководитель:  
доктор химических наук, доцент,  
Хайруллина В.Р.

Уфа – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	11
1.1. QSAR/QSPR-моделирование .....	11
1.1.1. Дескрипторы, как часть методологии QSAR/QSPR, и их разновидность .....	15
1.1.2. 2D-QSAR метод, использованных в исследовании QSAR/QSPR .....	17
1.1.3. Программа GUSAR2019 .....	25
1.1.4. Идеология расчета дескрипторов в программе GUSAR2019 .....	27
1.1.5. Идеология отбора дескрипторов в итоговые регрессионные уравнения в программе GUSAR .....	29
1.2. Ингибиторы с выраженными антиокислительными и противовоспалительными свойствами .....	31
1.2.1. Ингибиторы с выраженным антиокислительными свойствами в процессе радикально-цепного окисления.....	31
1.2.2. Ингибиторы фермента 15-липогсигмогеназы .....	34
1.2.3. Ингибиторы фермента циклооксигеназы-2.....	36
ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ.....	40
2.1. Методика эксперимента.....	40
2.2. Формирование обучающих и тестовых выборок для QSAR/QSPR- моделирования антиокислительной и противовоспалительной активности....	40
2.3. Построение консенсусных QSAR/QSPR-моделей.....	46
2.4. Оценка описательной и прогностической способности QSAR/QSPR- моделей .....	47
ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	53
3.1. Критерии для оценки описательной и прогностической способности QSAR/QSPR-моделей .....	53
3.2. Моделирование количественной взаимосвязи «структура-свойство».....	55
3.3. Оценки описательной и прогностической способности консенсус- моделей QSAR/QSPR.....	62
3.4. Структурный анализ биологически активных веществ .....	68

3.4.1. Структурный анализ эффективных антиоксидантов.....	68
3.4.2. Структурный анализ ингибиторов 15-ЛОГ .....	76
3.4.3. Структурный анализ ингибиторов ЦОГ-2.....	80
3.5. Виртуальный скрининг ингибиторов ЦОГ-2 структур хитов, полученные в результате скрининга базы данных ChEMBL .....	86
3.6. Физико-химические и биологические испытания соединений-хитов.	93
3.6.1. Экспериментальное определение констант скорости ингибирования $k_7$ и прогноз параметров $lgk_7$ для соединений АОI – АОV	Ошибка! Закладка не определена.
3.6.2. Прогноз параметров $pIC_{50}$ для ингибиторов 15-ЛОГ .....	103
3.7. Исследование стерической комплементарности в активных центрах 15-ЛОГ, ЦОГ-1 и ЦОГ-2 .....	106
3.7.1. Оценка стерической комплементарности соединений с шифрами АОI – АОV в активном центре 15-ЛОГ .....	108
3.7.2. Оценка стерической комплементарности соединений с шифрами АОI – АОV и ингибиторов ЦОГ-2, отобранных по результатам виртуального скрининга из базы данных ChEMBL, с активными центрами изоформ ЦОГ .....	112
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	126
ВЫВОДЫ.....	128
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	129
ПРИЛОЖЕНИЕ .....	141
Список используемых сокращений.....	145

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования.**

Изучение количественной взаимосвязи между структурой органического соединения и его физико-химическими свойствами является важным разделом в современной физической химии. Создание и разработка новых подходов для моделирования связи «структура-свойство» позволяет раскрыть взаимодействия микро- и макрообъектов термодинамических систем в процессе жизнедеятельности. Физико-химические свойства исследуемых веществ часто изменяются под воздействием внешних факторов, таких как солнечная радиация, температура и многие другие. Одним из важнейших процессов, приводящих к ухудшению характеристик органических соединений, является их окисление атмосферным кислородом. Этот процесс протекает по радикально-цепному механизму, в результате чего органический субстрат подвергается термоокислительной деструкции и теряет свои функциональные свойства. [1-4].

Для подавления нежелательных процессов свободно-радикального окисления широко используются незначительные добавки веществ, называемых антиоксидантами (АО). Это группа разных классов органических соединений, способных вступать в химические реакции с продуктами радикального и перекисного окисления. В результате происходит замедление свободно-радикальных процессов в различных системах, способных к окислению [2-3]. Для эффективного и направленного действия АО необходимо количественное определение их характеристик в виде констант скорости стадий механизма, ответственных за ингибирующий эффект. Механизм радикально-цепного окисления органических соединений в присутствии добавок АО очень сложен и требует значительного времени, а зачастую уникальных и дорогостоящих методов физико-химического эксперимента. В то же время, известны методы математического моделирования, использование которых позволяет получить необходимые значения количественных характеристик скорости реакции без проведения экспериментальных исследований. Одним из таких методов является моделирование

QSAR/QSPR (Quantitative Structure–Activity/Property Relationship), который широко используется при разработке соединений-лидеров и потенциальных лекарственных средств на основе биологически активных соединений.

Его концепция основана на предположении, что свойства химических веществ определяются их структурой. Суть методов QSAR/QSPR заключается в описании структур моделируемых соединений с помощью правильно подобранных дескрипторов и использовании этих дескрипторов в сочетании с математическими и статистическими методами для построения валидных моделей QSAR/QSPR, направленных на достоверное количественное предсказание различных видов биологической активности и физико-химических свойств органических соединений, соответственно. Кроме того, изучение связи «структура-свойство» в ряду различных биологически активных соединений позволяет целенаправленно проводить их модификацию для усиления/ослабления целевого свойства.

Определяющее место среди различных стратегий выбора направлений химической модификации биологически активных веществ занимает рациональный дизайн и синтез этих соединений с использованием современных методов виртуального скрининга, включая QSAR/QSPR-моделирование, поиск фармакофоров и молекулярный докинг. Выбор одного из этих методов зависит в основном от целей исследования. Если конечной целью синтеза является получение биологически активных веществ для дальнейших исследований в условиях *in vitro* без привлечения ферментативных систем, то наиболее предпочтительным в этом случае будет выбор одного из методов 2D-QSAR.

Одной из современных программ для моделирования количественной связи «структура-свойство», которая реализует 2D-подход, является GUSAR 2019 (General Unrestricted Structure Activity Relationships). Эта программа разработана в Институте биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН и хорошо зарекомендовала себя при моделировании различных видов биологической активности и токсичности органических соединений. Отмечается, что по

точности и предсказательной способности модели, построенные с использованием программы GUSAR, не уступают другим программным пакетам, включая те, которые реализуют методы 3D-QSAR (CoMFA, CoMSIA и др.). Благодаря этому данное программное обеспечение может успешно применяться для решения множества задач QSAR/QSPR. [5-7].

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 19-73-20073 «Разработка новых лекарственных средств полифункционального (противовоспалительного, противоопухолевого, противовирусного и т. д.) действия на основе производных пиримидина и других азот- и кислородсодержащих соединений», выполняемого в рамках Президентской программы исследовательских проектов, реализуемых ведущими учеными, в том числе молодыми учеными.

**Цель диссертационной работы.** Установление количественной связи «структура-свойство» в ряду азот-, кислород- и серосодержащих соединений в качестве перспективных биологически активных веществ, обладающих антиокислительными и противовоспалительными свойствами, с помощью метода QSAR/QSPR-моделирования и молекулярного докинга.

**Задачи работы:**

1. Установление количественной взаимосвязи «структура-свойство» в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих антиоксидантов, ингибиторов 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2, а также построение QSPR/QSAR-моделей на их основе;
2. Виртуальный скрининг базы данных ChEMBL, локальных библиотек биологически активных соединений, составленных на основе анализа научной литературы с использованием моделей QSAR/QSPR, и определение среди них соединений-хитов с потенциально выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами;
3. Экспериментальное и теоретическое (с использованием метода QSPR) исследование антиокислительной активности производных хроман-6-ола;

4. Оценка термодинамических характеристик связывания лигандов, отобранных на основе QSAR/QSPR-моделей, с активными центрами 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 с использованием метода молекулярного докинга.

**Научная новизна.** Построены валидные статистически значимые модели QSAR/QSPR на основе структурно разнородных органических соединений, ориентированных на количественный прогноз константы скорости в виде  $\lg k_7$  для антиоксидантов и параметра  $pIC_{50}$  для ингибиторов 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2. В результате структурного анализа в ряду различных классов азот-, кислород- и серосодержащих соединений, проведенного с использованием консенсус-моделей QSAR/QSPR, выявлены структурные фрагменты, позволяющие регулировать антиокислительную активность изученных соединений, а также их ингибиторную активность в отношении 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2. В результате виртуального скрининга (с использованием методологии QSAR/QSPR) предложены соединения-хиты среди различных классов органических веществ с потенциально выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Для 19 из них выраженные антиокислительные свойства и ингибиторный эффект в отношении 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 подтверждены экспериментально независимыми исследованиями, а также выполненными лично исследованиями соискателя. С помощью методов химической кинетики получены количественные характеристики антиокислительной активности в виде констант скорости  $\lg k_7$  для пяти производных хроман-6-ол, которых в пределах погрешности совпадают с их предсказанными значениями по построенным в данной работе методам QSPR.

**Практическая значимость.** Набор моделей для количественного прогноза антиокислительной активности и эффективности ингибирующего действия азот-, кислород- и серосодержащих соединений в отношении 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 можно использовать для скрининга базы данных ChEMBL, а также других виртуальных библиотек, с целью поиска новых

соединений с выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами среди структурных аналогов изученных классов соединений. Результаты структурного анализа антиоксидантов и ингибиторов 15-липоксиогеназы и циклооксигеназы-2 могут быть использованы для молекулярного дизайна активных компонентов известных противовоспалительных и противоопухолевых препаратов с целью повышения их терапевтического действия. Найденные кинетические характеристики производных хроман-6-ола могут быть использованы для поиска новых эффективных ингибиторов окисления в ряду изученного класса соединений.

**Методы исследования.** Моделирование различных видов биологической активности, а также виртуальный скрининг, с целью поиска соединений с выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами среди разных классов органических соединений базировался на методологии QSAR/QSPR, реализованной в программе GUSAR2019. С помощью этой программы были построены консенсус-модели QSAR/QSPR, которые могут быть успешно использованы для отбора в виртуальные базы данных новых потенциально эффективных антиоксидантов, противовоспалительных и противоопухолевых лекарственных препаратов в виртуальных базах данных, а также, для прогноза численных значений  $k_7$  и  $IC_{50}$  для перспективных к синтезу соединений.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

- комплекс моделей количественного прогноза параметра  $lgk_7$  при моделировании антиокислительной активности;
- комплекс моделей количественного прогноза параметра  $pIC_{50}$  для ингибиторов 15-липоксиогеназы и циклооксигеназы-2 в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих соединений с выраженными противовоспалительными свойствами;
- результаты структурного анализа в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих соединений в отношении антиокислительной активности;



– экспериментальное исследование антиокислительной активности с присутствием добавок АОI-AOV, в качестве ингибиторов в реакции инициированного окисления 1,4-диоксана манометрическим методом;

– результаты молекулярного докинга соединений с шифрами АОI – AOV и ингибиторов циклооксигеназы-2 по результатам виртуального скрининга структур-хитов в активных центрах 15-липоксигеназы и изоформ циклооксигеназ;

– соединения-хиты с выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами.

**Достоверность и обоснованность результатов исследований.** Достоверность полученных результатов, теоретических и экспериментальных исследований, обеспечивается корректностью используемых методов компьютерного моделирования, в соответствии с поставленными задачами. Валидность QSAR/QSPR-моделей подтверждается их умеренной прогностической способностью в отношении антиокислительной активности и ингибиторов 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 для соединений обучающих и тестовых выборок. В частности, надежность молекулярного докинга обеспечивается удовлетворительным совпадением расчетных и нативных положений тестовых лигандов. Общие выводы и конкретные результаты эквивалентны результатам, полученным другими исследователями.

**Апробация работы.** Результаты диссертационной работы представлены на всероссийских и международных конференциях: Markovnikov Congress on Organic Chemistry (Moscow-Kazan, 2019 г.); IX Международной молодежной научно-практической конференции «Математическое моделирование процессов и систем» (Стерлитамак, 2019 г.); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные достижения химико-биологических наук в профилактической и клинической медицине» (Санкт-Петербург, 2020 г.); Шестой Междисциплинарной конференции «Молекулярные и Биологические аспекты Химии, Фармацевтики и Фармакологии» (Нижний

Новгород, 2020 г.); XXIII Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2020); XXVII Симпозиум «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств» (Москва, 2021 г.); XII International Conference on Chemistry for Young Scientists «Mendeleev 2021» (Saint Petersburg, 2021); 5-й Российской конференции по медицинской химии с международным участием «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2021 г.); XXVIII symposium "Bioinformatics and computeraided drug discovery" (Moscow, 2022); XI международного симпозиума «Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты» (Москва, 2022 г.), I Региональная научная студенческая конференция с международным участием, посвященную 195-летию А.М. Бутлерова «Актуальные вопросы химии 21 Века» (Казань, 2023 г.) и др.

**Публикации.** Соискателем опубликовано 25 научных работ, из них по теме диссертационной работы опубликованы 10 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованном ВАК, 3 статьи в журналах, индексируемых в Web of Science и Scopus, и 12 тезисов докладов в сборниках Всероссийских и Международных конференций.

**Личный вклад автора.** Автором диссертационной работы самостоятельно проведены все расчеты. Результаты экспериментов, под руководством научного руководителя были обработаны, обсуждены и оформлены в виде научных публикаций. Диссертация написана автором самостоятельно.

**Объем и структура работы.** Диссертация изложена на 146 страницах и включает 37 таблиц, 37 рисунков и 8 приложений. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора, экспериментальной части и обсуждения результатов, заключения, выводов и списка использованных источников (119 наименования).

## ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

### 1.1. QSAR/QSPR-моделирование

На сегодняшний день QSAR/QSPR (Quantitative Structure–Activity/Property Relationship) моделирование представляет собой инструмент *in silico* для разработки прогностических моделей и является одним из наиболее интенсивно развивающихся направлений в области компьютерной химии. Оно позволяет установить количественную зависимость в отношении различных свойств и активностей исследуемых химических соединений и информации о молекулярной структуре. После разработки и валидации, такие модели используются для прогнозирования и поиска новых и неиспытанных потенциально эффективных соединений с необходимым набором свойств. Благодаря установлению взаимосвязи "структура- свойство" с привлечением компьютерной химии для решения многих задач оптимизации в свою очередь снижаются затраты, направленные на синтез этих веществ. Кроме того, такой подход позволяет проводить анализ состава молекулярных баз данных.

Учитывая широкое применение различных типов химических веществ в жизни человека, моделирование QSAR/QSPR является полезным инструментом для прогнозирования биологической активности и физико-химических свойств. Дескрипторы играют решающую роль в разработке любой модели QSAR/QSPR, поскольку они количественно представляют закодированную химическую информацию. Они не только помогают в выводе математической корреляции между информацией о химической структуре и интересующих свойствах, но и позволяют исследовать механический аспект, связанный с биохимическим процессом.

Анализ QSAR/QSPR в основном направлен на количественную оценку химической информации с последующей разработкой подходящей интерпретационной взаимосвязи, учитывающей данный ответ. Извлеченная химическая или физико-химическая информация может быть использована для модифика-

ции химических структур, приводящей к "тонкой настройке" свойств и биологической активности, например, к снижению липофильности, повышению активности и снижению токсикологических проявлений. Таким образом, математика здесь служит инструментом для получения подходящей взаимосвязи «структура – свойство» [8-9]. В гораздо более широкой перспективе исследования QSAR/QSPR охватывают области химии и физики, учитывающие внутреннюю молекулярную природу, математику и статистику для моделирования и расчета, а также биологию, охватывающую биохимическое взаимодействие. Таким образом, разрабатываются прогностические математические модели, использующие знания химии и биологии рациональным способом для удовлетворения желаемой потребности в химических веществах. Для получения прогностических QSAR/QSPR-моделей, которые могут быть использованы для прогнозирования химических веществ, неявно используются различные концепции и перспективы математики. Можно предположить, что роль математики в QSAR/QSPR-анализе заключается в обеспечении абстрактной основы для разработки характерных корреляций между физической и органической химией изучаемых химических веществ.

Исследования с использованием методологии QSAR/QSPR фактически состоят из трех простых шагов, а именно: подготовки данных, обработки данных и интерпретации данных по набору химических веществ. Количественные данные состоят из двух основных компонентов, а именно: 1) зависимой переменной (в научной литературе ее иногда называют «биологическим откликом» или «конечной точкой»); 2) набора независимых переменных, именуемых дескрипторами (т. е. переменных, определяющих химические свойства).

Первый шаг, т. е. подготовка данных, включает в себя упорядочение и преобразование данных в подходящую форму.

Одним из важных методов обработки моделируемой переменной или моделируемого параметра (переменной ответа) является логарифмическое преобразование этих величин, позволяющее преобразовывать широкий диапазон данных (активность/свойство/токсичность) в меньший масштаб. Можно отметить,

что корректный набор данных по химическим веществам, подвергнутым анализу QSAR/QSPR, будет обладать достаточно широким диапазоном, охватывающим по меньшей мере 3-4 логарифмических единицы. Моделируемые переменные обычно получают из экспериментальных наблюдений, которые включают различные физико-химические измерения, а также данные теоретических расчетов. Теоретические расчеты включают в себя рассмотрение химических теорий, которые могут быть дополнены подходящим алгоритмом кодирования. Наконец, готовится матрица данных, в которой строки представляют различные химические вещества в наборе данных, в то время как моделируемые переменные (переменная ответа) и несколько независимых переменных-предикторов представлены в столбцах. После подготовки данных разработчику модели необходимо обработать их для последующего построения математического уравнения или модели. Можно отметить, что этап обработки данных обычно включает в себя несколько операций предварительной обработки перед разработкой модели, таких как удаление взаимосвязанных признаков и разделение набора данных на обучающие и тестовые выборки. На основе матрицы данных, состоящей из ответов и дескрипторов, можно строить модели линейного и нелинейного вида в зависимости от выбранного алгоритма.

Исследования QSAR/QSPR используют вычисление нескольких статистических показателей и метрик для характеристики качества, стабильности и валидации моделей. Заключительная операция, то есть интерпретация разработанной модели, очень важна, и она требует глубоких знаний о биохимических аспектах молекул в отношении моделируемых свойств. Можно отметить, что моделирование QSAR/QSPR в конечном итоге пытается установить химическую основу для конкретных явлений, таких как активность, свойства или токсичность, путем разработки подходящего корреляционного уравнения или модели.

Валидные модели QSAR/QSPR могут быть использованы в двух направлениях исследований: 1) прогнозирование активности для существующих и новых химических веществ; 2) проектирование и разработка совершенно новых химических веществ, обладающих необходимой активностью.

Использование математических алгоритмов делает метод QSAR/QSPR надежным и рациональным инструментом для разработки новых соединений с требуемым комплексом свойств [8-10]. Кодирование химических признаков в анализе QSAR/QSPR выполняется с использованием подходящего математического алгоритма. Цель кодирования - провести определенную диагностику особенностей химических признаков с последующим выводом их в виде чисел, также известных как "дескрипторы". Эти дескрипторы несут явную структурную информацию и используются для установления корреляции с интересующей активностью. Следовательно, в простой терминологии дескрипторы обеспечивают основу для количественного описания химической структуры, так как являются числами, полученными в результате подходящей математической обработки химической информации. Теперь, учитывая математическую основу, связанную с количественной оценкой химической информации, дескрипторы могут отображать размерность соответствующего метода QSAR/QSPR. Поскольку извлечение химической информации включает в себя несколько гипотетических предположений, исследование QSAR/QSPR может быть рассмотрено с точки зрения измерения. Однако, основываясь на математическом алгоритме, используемом для поиска количественной корреляции, методы QSAR/QSPR можно классифицировать по двум категориям: 1) регрессию и 2) классификацию. Первый тип анализа явно включает количественные значения зависимой переменной (ответов), в то время как в случае классификации можно выполнить разбивку данных по заранее определенным группам или классам. Подобная классификация с примерами изображена на рисунке 1.1.

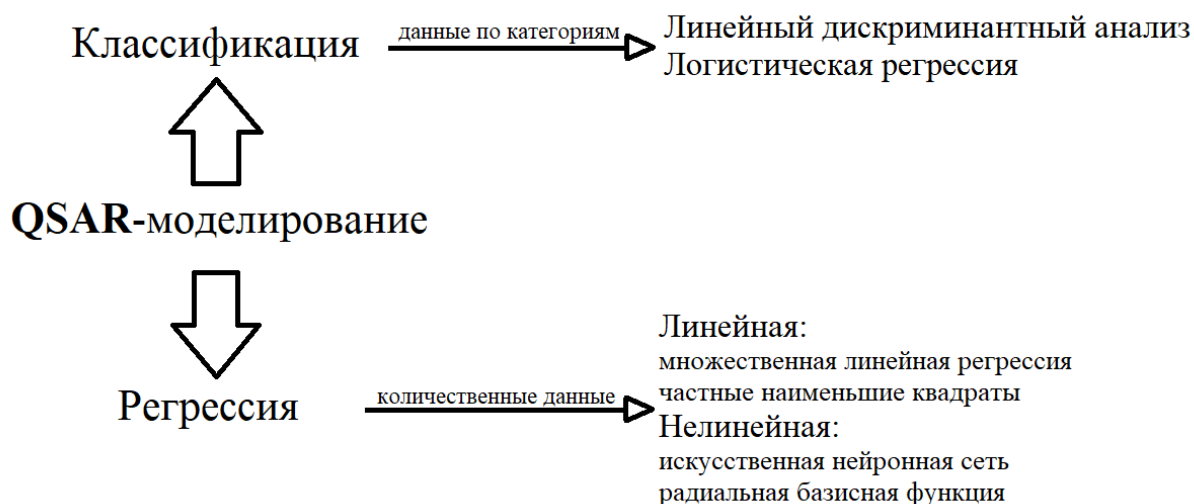


Рисунок 1.1. Методы QSAR-моделирования на основе используемого математического алгоритма разработки корреляции

### 1.1.1. Дескрипторы, как часть методологии QSAR/QSPR, и их разновидность

Модель QSAR/QSPR может быть выражена в виде простого математического уравнения, в которое могут входить различные типы экспериментально определенных и теоретически рассчитанных дескрипторов: физико-химических/биологических/токсикологических. Дескрипторы, как правило, коррелируют с экспериментально установленными моделируемыми параметрами. Молекулярные дескрипторы отражают конкретную информацию об изучаемой молекуле. «Это» числовые значения, используемые для корреляции химической структуры с различными физическими свойствами, химической или биологической активностью. Разработанное уравнение должно дать обоснованное представление о важных структурных характеристиках молекул, которые вносят вклад в биологический ответ исследуемых молекул [11].

Идеальный дескриптор должен обладать следующими характеристиками для построения надежной модели QSAR/QSPR:

1. Дескриптор должен относиться к широкому классу соединений.
2. Дескриптор должен быть соотнесен с изучаемыми биологическими реакциями, и в то время же лишь незначительно коррелировать с другими дескрипторами.

3. Вычисление дескриптора должно быть быстрым и независимым от экспериментальных свойств.
4. Дескриптор должен выдавать различные значения для структурно непохожих молекул, даже если структурные различия невелики.
5. Дескриптор должен обладать физической интерпретируемостью.

На рисунке 1.2. схематично представлены этапы машинного анализа химической структуры, вычисления дескрипторов с последующей разработкой на их основе модели QSAR/QSPR.

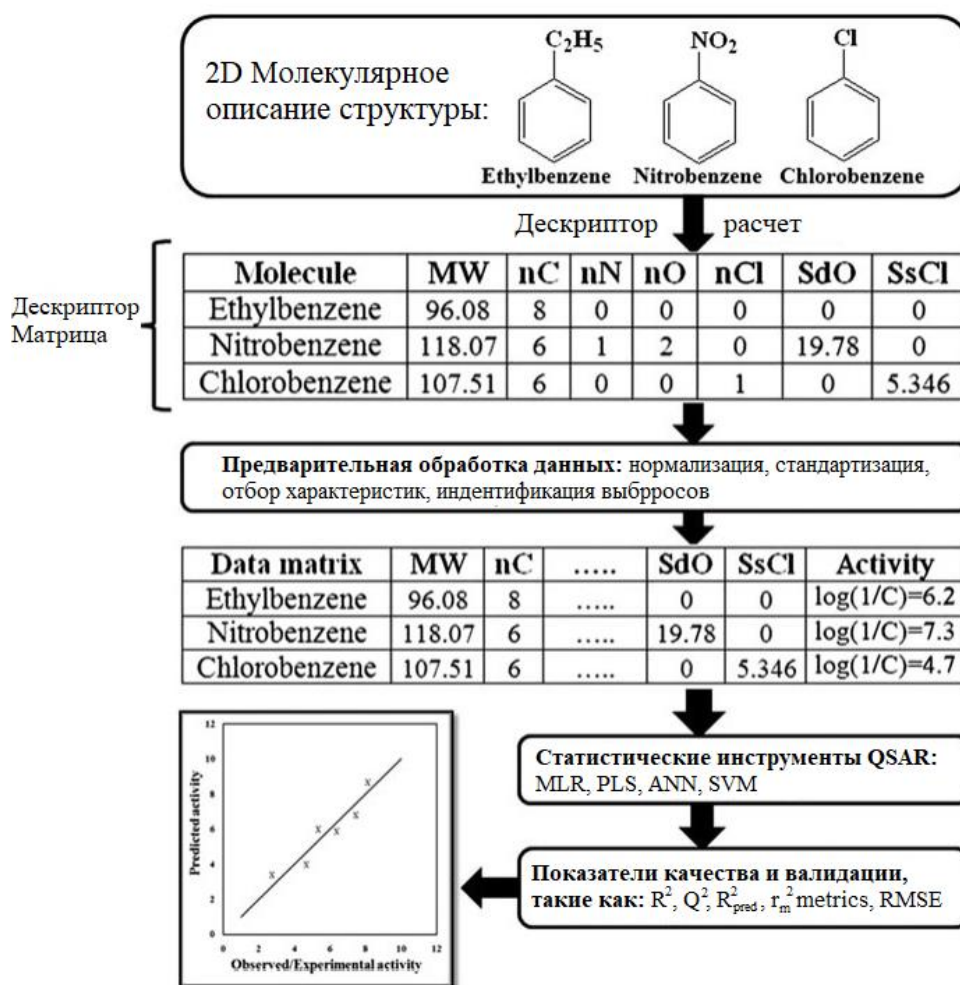


Рисунок 1.2. Последовательность этапов машинного обучения, процесс вычисления дескрипторов на основе каждой химической структуры с последующей разработкой QSAR/QSPR-моделей



Дескрипторы делятся на несколько различных типов в зависимости от подхода их вычисления: электронные, структурные, физико-химические, топологические, геометрические или простые параметры индикаторные переменные. В более широкой перспективе дескрипторы (в частности, физико-химические дескрипторы) их можно разделить на основные группы такие, как (1) константы заместителей и (2) целые молекулярные дескрипторы [12-13]. Константы заместителей – это в основном физико-химические дескрипторы, разработанные на основе факторов, которые управляют физико-химическими свойствами химических объектов. Многие из этих дескрипторов могут быть получены как теоретически, так и экспериментальным путем.

Дескрипторы также могут быть классифицированы на основе измерений. Рисунок 1.3 дает полезную иллюстрацию часто используемых молекулярных дескрипторах, основанных на измерениях. Отметим, что в данной таблице представлены только 0D-, 1D-, 2D- и 3D-QSAR методы хотя также доступны методы расчета дескрипторов более высоких рангов [8].



Рисунок 1.3. Классификация QSAR/QSPR методов и используемых для их построения дескрипторов.

### 1.1.2. 2D-QSAR метод, использованных в исследовании QSAR/QSPR

**Топология.** Топологические дескрипторы рассчитываются на основе графического представления молекул, поэтому они не требуют оценки каких-

либо физико-химических свойств и не нуждаются в строгих расчетах, связанных с выводом квантово-химических дескрипторов. Теоретико-графическое определение молекулярной структуры включает вершины, символизирующие атомы, и ковалентные связи, представляющие ребра [14]. В таблице 1.1 кратко представлены наиболее часто используемые топологические дескрипторы вместе с идеологией их расчета. Эти дескрипторы широко используются при разработке моделей QSAR/QSPR.

Таблица 1.1. Математическое описание топологических дескрипторов

Тип дескрипторов	Математическое определение
Индекс Балабана J	$J = \frac{M}{\mu+1} \sum_{\text{все ребра}} (\delta_i \delta_j)^{-0.5} \quad (1.1)$ <p>где M – число ребер, <math>\mu</math> – цикломатическое число, а <math>\delta_i</math> (или <math>\delta_j</math>) – можно определить как: <math>\delta_j = \sum_{i=1} \delta_{ij}</math></p>
Индексы связности вершины/ребра	$\epsilon = \sum_{l=1}^{P_2} [\delta(e_i) \delta(e_j)]_l^{-0.5} \quad (1.2)$ <p>где <math>\delta(e)</math> соответствует степени ребра и суммирует (l) по всем смежным ребрам <math>P_2</math></p>
Е-индекс состояния	$S_i = I_i + \Delta I_i \quad (1.3)$ <p>где <math>I_i</math> – внутренний параметр состояния, а <math>\Delta I_i</math> – коэффициент возмущения. Оба термина определяется как:</p> $I_i = \frac{[(2/N)^2 \delta^v + 1]}{\delta} \quad (1.4)$ <p>и <math>\Delta I_i = \sum_{j \neq i} \frac{(I_i - I_j)}{r_{ij}^2} \quad (1.5)</math></p> <p>где N-главное квантовое число, а <math>r_{ij}</math> – топологическое расстояние между атомами i и j</p>
Расширенные индексы связности вершины/ребра	${}^m \epsilon_t = \sum_s \prod_i [\delta(e_i)]_s^{-0.5} \quad (1.6)$ <p>где m представляет порядок индекса, t – тип фрагмента и <math>\delta(e_i)</math> степень ребра <math>e_i</math></p>
Расширенные индексы топохимических атомов (ЕТА)	<p>Некоторые основные определения индекса ЕТА приведены ниже</p> $\alpha = \frac{Z - Z^v}{Z^v} \cdot \frac{1}{PN - 1}, \quad (1.7)$ $\beta = \sum x\sigma + \sum y\pi + \delta, \quad (1.8)$ $\gamma_i = \frac{\alpha_i}{\beta_i}, [\eta]_i = \sum_{j \neq i} \left[ \frac{\gamma_i \gamma_j}{r_{ij}^2} \right]^{0.5}, \quad (1.9)$ $\varepsilon = -\alpha + 0.3 \times Z^v, \quad (1.10)$

		$\psi = \frac{\alpha}{\varepsilon} \quad (1.11)$ <p>где <math>\alpha</math> – количество ядер, <math>\beta</math> – количество подвижных валентных электронов (VEM), <math>\gamma</math> – количество вершин VEM, <math>\eta</math> – индекс уровня атома, <math>\varepsilon</math> – количество электроотрицательности и <math>\psi</math> - мера параметра склонности к водородным связям. <math>Z</math> и <math>Z^v</math> – соответствующий атомный номер и номер валентного электрона, <math>P_N</math> – соответствует периодическому числу, <math>\sigma</math> и <math>\pi</math> – сигма- и пи- связи, где их вклады равны <math>x</math> и <math>y</math> соответственно, <math>\delta</math> – мера резонирующего одиночного парного электрона в ароматической системе, <math>r_{ij}</math> - топологическое расстояние между атомами <math>i</math> и <math>j</math></p>
Индексы Каппа	формы	${}^1k = 2 \frac{{}^1P_{max}^1 P_{min}}{({}^1P_i)^2}; \quad (1.12)$ ${}^2k = 2 \frac{{}^2P_{max}^2 P_{min}}{({}^2P_i)^2}; \quad (1.13)$ ${}^3k = 2 \frac{{}^3P_{max}^3 P_{min}}{({}^3P_i)^2}; \quad (1.14)$ <p>где числа одной, двух и трех длин пути, обозначаются через <math>{}^1P_i</math>, <math>{}^2P_i</math> и <math>{}^3P_i</math>, соответственно. Кроме того, максимальная и минимальная длина пути определенного типа могут быть представлены в виде числа атомов (A), и, таким образом, соответствующие индексы формы Каппа могут быть определены следующим образом:</p> ${}^1P_{max} = (A(A - 1))/2; \quad (1.15)$ ${}^1P_{min} = (A - 1) \quad (1.16)$ ${}^1k = \frac{A(A-1)^2}{({}^1P_i)^2}; \quad (1.17)$ ${}^2k = \frac{(A-1)(A-2)^2}{({}^2P_i)^2}; \quad (1.18)$ ${}^3k = \frac{(A-1)(A-3)^2}{({}^3P_i)^2} \quad (1.19)$ <p>для нечетного значения A и,</p> ${}^3k = \frac{(A-2)^2(A-3)}{({}^3P_i)^2} \quad (1.20)$ <p>для четного значения A</p>
Индекс формы Каппа (Альфа)	измененной	Индексы Каппа модифицируются с помощью $\alpha$ , который определяется как:

	$\alpha_x = \frac{r_x}{r_{C_{sp^3}}} - 1, \quad (1.21)$ <p>где <math>r_x</math>, и <math>r_{C_{sp^3}}</math> являются ковалентными радиусами атома <math>x</math> и гибридного атома углерода <math>sp^3</math> соответственно. Определены соответствующие альфа-модифицированные индексы формы Каппа ниже:</p> ${}^1k_\alpha = \frac{(A+\alpha)(A+\alpha-1)^2}{({}^1P_i+\alpha)^2}; \quad (1.22)$ ${}^2k_\alpha = \frac{(A+\alpha-1)(A+\alpha-2)^2}{({}^2P_i+\alpha)^2}; \quad (1.23)$ ${}^3k_\alpha = \frac{(A+\alpha-1)(A+\alpha-3)^2}{({}^3P_i+\alpha)^2} \quad (1.24)$ <p>для нечетного значения <math>A</math> и,</p> ${}^3k_\alpha = \frac{(A+\alpha-2)^2(A+\alpha-3)}{({}^3P_i+\alpha)^2} \quad (1.25)$ <p>для четного значения <math>A</math></p>
Индекс молекулярной связности	${}^m\chi_t = \sum_{j=1}^{n_m} {}^mS_j \quad (1.26)$ <p>где <math>n_m</math> представляет число подграфов типа <math>t</math> порядка <math>m</math>, <math>S</math> может быть определен следующим образом:</p> ${}^mS_j = \prod_{i=1}^{m+1} (\delta_i)_j^{-0.5} \quad (1.27)$ <p>и <math>\delta_i</math> для <math>i</math>-го атома может быть определено как: <math>\delta_i = \sigma_i - h_i</math>, <span style="float: right;">(1.28)</span></p> <p>где <math>\sigma_i</math> число валентного электрона на <math>\sigma</math> орбитали <math>i</math>-го атома, а <math>h_j</math> число атомов водорода, прикрепленных к вершине <math>i</math></p>
Индекс ветвления Рандича	$\chi = \sum_{\text{все ребра}} (\delta_i \delta_j)^{-0.5} \quad (1.29)$ <p>где <math>\delta_i</math> и <math>\delta_j</math> представляют число неводородных атомов, связанные с атомами (вершинами) <math>i</math> и <math>j</math>, соответствующими ребрами</p>
Индекс подсчета подграфов	<p>Это число подграфов данного типа, и индекс подсчета подграфов порядок классифицируется от нулевого до третьего порядка (SC_0, SC_1, SC_2, SC_3). Примечательно, что подграфы третьего порядка делятся на три типа на основе пути, кластера и кольца (SC_3_P, SC_3_C, SC_3_CH)</p>
Индекс валентной молекулярной связности	${}^m\chi_t^v = \sum_{j=1}^{n_m} {}^mS_j^v \quad (1.30)$ <p>Здесь <math>\delta^v</math> определяется как:</p> $\delta_i^v = \frac{(Z_i^v - h)}{(Z - Z_i^v - 1)}, \quad (1.31)$

	где $Z$ и $Z^v$ - атомный номер и общее число валентных электронов соответственно для $i$ -й вершины
Индекс Винера (W)	$W = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \delta_{ij} \quad (1.32)$ <p>Где <math>N</math> - число вершин или атомов, а <math>\delta_{ij}</math> - матрица расстояний кратчайшего возможного пути между вершинами <math>i</math> и <math>j</math></p>
Индексы Загребской группы	$Zagreb = \sum_i \delta_i^2 \quad (1.33)$ <p>где <math>\delta_i</math> - валентность атома вершины <math>i</math></p>

**Структурные параметры.** Список наиболее часто используемых в QSAR-моделировании структурных дескрипторов приведен в таблице 1.2 [12].

Таблица 1.2. Структурные параметры, используемые при разработке моделей QSAR/QSPR

Параметры	Комментарий
Хиральные центры	Подсчитывает количество хиральных центров (R или S) в молекуле
Молекулярная масса (MW)	Молекулярная масса химического вещества
Вращающиеся связи (Rotlbonds)	Подсчитывает количество связей в молекуле, имеющих вращения, которые считаются значимыми для молекулярной механики. Все атомы H игнорируются
Донор H-связи	Подсчитывает количество групп или фрагментов, способных отдавать водородные связи
Акцептор H-связи	Вычисляет количество акцепторов водородных связей, присутствующих в молекуле

**Физико-химические параметры.** Физико-химические параметры рассчитываются на основе факторов, определяющих физико-химические свойства химических объектов. Из-за изменения физико-химических свойств, абсорбции, распределения, транспорта, метаболизма и элиминации поведение биологически активных химических веществ может изменяться. Важными физико-химическими факторами, влияющими на биологическую активность лекарственных средств и химических веществ, являются гидрофобность, электрон-

ный и стерический характер целых молекул, а также заместители, присутствующие в молекулах [15-17]. Некоторые формальные определения физико-химических дескрипторов, обычно используемых в качестве предикторных переменных в анализе QSAR/QSPR, приведены в таблице 1.3.

Таблица 1.3. Формальные определения наиболее часто используемых физико-химических дескрипторов в QSAR/QSPR-моделировании

Параметры	Комментарий
Параметры, определяющие гидрофобную природу	
Коэффициент распределения	$\log P = \log K_{o/w} = \log \frac{[C]_{\text{н-октанол}}}{[C]_{\text{вода}}} \quad (1.34)$ <p>где <math>C</math> - концентрация растворенного вещества в соответствующей упомянутой фазе (вода или н-октанол). Обычно соединения, имеющие значение <math>\log P</math> больше или меньше 1, считаются гидрофобными и гидрофильными соответственно.</p>
Константа гидрофобности ( $\pi$ )	$\pi_X = \log P_X - \log P_H \quad (1.35)$ <p>где <math>P_X</math> и <math>P_H</math> значения коэффициента распределения соединения с конкретным заместителем и без него соответственно. Положительное <math>\pi</math> значение данного заместителя придает молекуле липофильный характер и наоборот</p>
Параметры, определяющие электронную природу	
Константа заместителя Хэммета ( $\sigma$ )	$\sigma_X = \log(K_X/K_H) \quad (1.36)$ <p>где <math>X</math> - заместитель, а <math>K_X</math> и <math>K_H</math> - константа равновесия или диссоциации с заместителем и без него соответственно. Широко используются два параметра, а именно <math>\sigma_m</math> и <math>\sigma_p</math>, представляющие соответствующие значения констант заместителей, находящихся в мета- и пара-положениях ароматической системы</p>
Константа диссоциации кислоты	<p>Константу диссоциации кислоты можно описать следующим уравнением:</p> $K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[HA]} \quad (1.37)$ <p>где <math>A^-</math> - сопряженное основание кислоты <math>HA</math>, а <math>H^+</math> -</p>

	<p>протон. Отрицательная логарифмическая функция (<math>pK_a</math>) используется для целей моделирования и может быть определена как:</p> $pK_a = -\log_{10} K_a \quad (1.38)$ <p>Обычно он определяется с помощью знаменитого уравнения Хендерсона Хассельбаха:</p> $pK_a = pH - \log \frac{[A^-]}{[HA]} \quad (1.39)$ <p>где <math>pH</math> - отрицательная логарифмическая концентрация ионов <math>H^+</math>, т. е.</p> $pH = -\log[H^+] \quad (1.40)$
Параметры, определяющие стерическую природу	
Стерический фактор Тафта ( $E_s$ )	$E_s = \log k_x - \log k_0 \quad (1.41)$ <p>где <math>k_0</math> и <math>k_x</math> - константы скорости гидролиза органического соединения, не имеющего и имеющего заместитель <math>X</math>, соответственно. Параметр <math>E_s</math>, отражает меру внутримолекулярного стерического эффекта заместителей</p>
Стерический параметр Чартон ( $v$ ) и радиус Ван-дер-Ваальса	<p>Чартон обнаружил, что стерическая константа Тафта (<math>E_s</math>) линейно зависит от радиуса Ван-дер-Ваальса заместителя, что привело к развитию стерического параметра Чартон (<math>v_x</math>). Тафт также указал, что <math>E_s</math> изменяется в зависимости от радиуса группы атомов. Стерический параметр Чартон можно определить следующим образом:</p> $v_x = r_x - r_H = r_x - 1.20 \quad (1.42)$ <p>где <math>r_x</math> и <math>r_H</math> - минимальные радиусы Ван-дер-Ваальса заместителя и водорода соответственно.</p>
Мольная рефракция	$MR = \left( \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \right) \times \frac{MW}{\rho} \quad (1.43)$ <p>где <math>n</math> представляет показатель преломления, молекулярная масса обозначается <math>MW</math>, а <math>\rho</math> - плотность молекулы. Мольная рефракция обеспечивает меру объема, занимаемого атомом или группой</p>
Параметры Веркооп STERIMOL	<p>Веркооп и его коллеги разработали параметры STERIMOL, которые представляют собой набор дескрипторов (<math>L</math>, <math>B1</math>, <math>B2</math>, <math>B3</math> и <math>B4</math>) для описания формы заместителя. <math>L</math>-длина заместителя вдоль оси связи между первым атомом заместителя и родительской</p>

	молекулой. Параметры ширины B1-B4 все ортогональны L и образуют угол 90° друг с другом. Большое количество параметров, необходимых для определения каждого заместителя, и большое количество соединений, необходимых для включения всех параметров в QSAR, привели к сокращению дескрипторов до L, B1 и B5 с B1 в качестве наименьшего и B5 в качестве наибольшего параметра ширины, который не имеет никакого отношения к направлению.
Парахор	Важным целым молекулярным параметром, определяющим стерическую природу, является парахор, который можно описать следующим уравнением $PA = \gamma^{1/4} \cdot \frac{MW}{\rho_L - \rho_V} \quad (1.44)$ где $\gamma$ - поверхностное натяжение жидкости, $MW$ - молекулярная масса, а $\rho_L$ и $\rho_V$ - соответствующие плотности жидкого и парового состояния. Парахор зависит от объема молекулы

**Индикаторные переменные.** Индикаторные переменные достаточно широко используются в моделях QSAR/QSPR из-за их простоты. Основное ограничение этой переменной заключается в том, что этот подход следует применять только в том случае, если два набора соединений идентичны во всех отношениях, за исключением подструктуры, кодируемой индикаторной переменной. Данный подход основан на предположении, что радиусы атомов имеют конечные размеры. Однако в реальности атомы не имеют четких границ, поэтому вместо двоичных (0 или 1) индикаторных переменных мы предлагаем использовать непрерывную функцию принадлежности точки с координатами  $r$  к атому с номером  $i$ , которая может принимать значения в диапазоне от 0 до 1:

$$0 \leq \mu_i(r) \leq 1 \quad (1.45)$$

$$\mu_i(r) = \frac{\rho_i^{at}(r)}{\rho^{pro}(r)} \quad (1.46)$$

где  $\rho_i^{at}(r)$  - функция электронной плотности  $i$ -го атома в "свободном" состоянии,  $\rho^{pro}(r)$  - является функцией электронной плотности всех входящих в молекулу атомов.



**Термодинамические дескрипторы.** Наиболее часто используемые в QSAR/QSPR-моделировании термодинамические дескрипторы [12] описаны в таблице 1.4.

Таблица 1.4. Формальные определения наиболее часто используемых физико-химических дескрипторов в QSAR/QSPR-моделировании

Параметры	Дескриптор
AlogP	Десятичный логарифм коэффициента распределения, рассчитанный по методу Гоуза и Криппена
AlogP98	Дескриптор AlogP98 является реализацией AlogP на основе атомарного типа
Alogp_atypes	120 типов атомов, определенных при вычислении AlogP98, доступны в качестве дескрипторов. Каждое значение типа атома AlogP98 представляет количество атомов этого типа в молекуле
Foct	Свободная энергия десольвации для октанола, полученная из модели гидратной оболочки, разработанной Хопфингером
Hf	Теплота образования
Fh2o	Свободная энергия десольвации для воды, полученная из модели гидратной оболочки, разработанной Хопфингером

### 1.1.3. Программа GUSAR2019

GUSAR (General Unrestricted Structure Activity Relationships) – компьютерная программа в основе которой лежит новый современный подход со значительными преимуществами по сравнению с обычным QSAR-моделированием. Как видно из работ [18-21], программа сочетает в себя методы как SAR- и 2D-QSAR. В программу заложена построение консенсусных QSAR/QSPR-моделей с использованием подходов таких, как самосогласованная регрессия (SCR) с радиальными базисными функциями (RBF). При корректном использовании данные методы позволяют подобрать соответствующие дескрипторы автоматически, а также выделить тип их уникальности. Данная про-

грамма предназначена для количественного анализа соотношений между химической структурой и разными видами биологической активности и острой токсичности исследуемых соединений.

GUSAR2019 выдает результаты в форме регрессионной зависимости между экспериментальными и предсказанными данными, в которых содержатся различные статистические характеристики консенсусных QSAR/QSPR-модели. При этом программа позволяет визуализировать вклад каждого структурного элемента в моделируемое свойство. Это позволяет выявить в молекулярной структуре химического соединения фрагменты, которые могут усиливать или ослаблять свойство исследуемого объекта. На основании полученной информации можно сделать вывод, что замена определенного структурного фрагмента важна для молекулярного дизайна молекул. Однако существенным недостатком программы GUSAR2019 является отсутствие представления модели QSAR/QSPR в интерпретируемой форме, а также отсутствие данных о дескрипторах, применяемых с целью построения консенсусной модели [22].

Необходимо подчеркнуть, что решение проблем определения в структурах химических соединений фрагментов, усиливающих и ослабляющих целевое свойство, успешно решается с помощью других подобных систем [23-24]. Достоинством программы GUSAR по сравнению с другими программами является то, что она дает возможность оценить вклад атомов в структуре молекулы в целевое свойство, а также моделировать это целевое свойство при небольшом наборе химических соединений (не менее 20).

Консенсусный подход, используемый для построения моделей в программе GUSAR2019, основан на дескрипторах количественных и многоуровневых атомных окрестностей. К таким дескрипторам относят: QNA- и MNA-дескрипторы (Quantitative/Multilevel Neighbourhoods of Atoms). Расчет производится автоматически на основе химической структуры выбранных АО и ингибиторов с учетом парциальных зарядов и валентностей каждого атома, составляющего данное исходное соединение, где специфика типа связей не учитывается.

При создании и построении регрессионных уравнений используется консенсус-подход, позволяющий снизить вариабельность прогнозных значений.

В работах [26-27] на одних и тех же обучающих и тестовых выборках показано, что консенсусные QSAR-модели, построенные с помощью программы GUSAR, не уступают по предсказательной способности моделям, построенным на основе CoMSIA и CoMFA (табл. 1.5).

Таблица 1.5. Сравнение методов: GUSAR 2019, CoMSIA и CoMFA [27]

Параметры	Методы		
	GUSAR	CoMFA	CoMSIA
Циклин зависимая киназа (CDK2)			
$R^2$	<b>0,84</b>	0,94	—
$R^2_{\text{test}}$	<b>0,87</b>	0,86	—
$Q^2$	<b>0,77</b>	0,56	—
Дигидрофталат редуктаза (DHFR)			
$R^2$	<b>0,78</b>	0,79	0,76
$R^2_{\text{test}}$	<b>0,60</b>	0,59	0,52
$Q^2$	<b>0,73</b>	0,65	0,63
Ангиотензинпревращающий фермент (ACE)			
$R^2$	<b>0,54</b>	0,80	0,76
$R^2_{\text{test}}$	<b>0,54</b>	0,49	0,52
$Q^2$	<b>0,78</b>	0,68	0,65

В работах [26, 28] продемонстрирована возможность программы GUSAR прогнозировать целевые свойства на высоком уровне. В данных работах разработчики программы GUSAR моделировали активность ингибиторов белка NS1A, острую токсичность у крыс, противогрибковую активность, активность ингибиторов интегразы ВИЧ, CDK2, изоформ ЦОГ, ЛОГ, белка FLAP, антагонистов лейкотриеновых рецепторов. Обновленная функциональная возможность программы GUSAR 2019 позволяет улучшить качество предсказания на обучающих и тестовых выборках.

#### 1.1.4. Идеология расчета дескрипторов в программе GUSAR2019

Дескрипторы MNA рассчитываются автоматически программой GUSAR2019 на основе матриц молекулярной связности, стандартных сродства к электрону ( $EA$ ) и значений потенциала ионизации ( $IP$ ) [29-30]. В частности,

для описания физико-химических свойств каждого атома в строении молекулы используют дескрипторы QNA, где учитывают связь между всеми атомами [31] из значений функций  $P$  и  $Q$  для каждого атома  $i$  [29]:

$$P_i = B_i \sum_k \left( \exp \left( -\frac{1}{2} C \right) \right)_{ik} B_k \quad (1.47)$$

$$Q_i = B_i \sum_k \left( \exp \left( -\frac{1}{2} C \right) \right)_{ik} B_k A_k \quad (1.48)$$

$$A_k = \frac{1}{2} (IP_k + EA_k), \quad B_k = (IP_k - EA_k)^{-1/2} \quad (1.49)$$

где  $IP$  - потенциал ионизации,  $k$  - все остальные атомы в молекуле,  $EA$  - сродство к электрону для каждого атома,  $C$  - матрица связности для молекулы как целого [29].

На основе дескрипторов QNA производится автоматически расчет двумерных полиномов Чебышева. На следующем этапе происходит усреднение численных значений отдельных двумерных многочленов Чебышева по всем атомам в структуре химического соединения. Именно усредненные значения двумерных полиномов Чебышева являются независимыми переменными, входящими в итоговые модели QSAR/QSPR. Однако полиномы Чебышева при расчетах в программе GUSAR интерпретируются не явно, связи с особенностями их расчета.

MNA-дескрипторы позволяют учесть особенности 2D-строения моделируемых органических соединений и вычисляются с помощью алгоритма программы Prediction of Activity Spectra for Substances (PASS) [29-30]. Известно, что к настоящему времени этот алгоритм успешно предсказывает примерно 6400 «активностей» при пороге точности среднего предсказания не менее 95%. Как известно, выходом из PASS является вероятность для каждого прогноза, что химическое соединение будет активным ( $P_a$ ) и неактивным ( $P_i$ ). Различие между этими ними ( $P_a - P_i$ ) для случайно выбранного подмножества предсказанных активностей используется в качестве молекулярного дескриптора для регрессионного анализа в GUSAR2019. Дескрипторы MNA генерируются на основе структурной формулы молекулы при одном условии, что не используется заранее составленный список структурных фрагментов химических соединений [21, 28-

30]. Однако, построенные регрессионные уравнения на основе дескрипторов MNA не отражает в явном виде физико-химические свойства молекулы, но отражает специфику действия химических соединений [31-32].

Важно отметить, что дескрипторы QNA и MNA не поддаются однозначной физической интерпретации в силу специфики расчета, поэтому регрессионные уравнения не отображаются явно в программе GUSAR2019.

### 1.1.5. Идеология отбора дескрипторов в итоговые регрессионные уравнения в программе GUSAR

При отборе оптимального числа дескрипторов в GUSAR для построения консенсусных QSAR/QSPR-моделей используется три подхода:

- 1) метод самосогласованной регрессии SCR [29-35];
- 2) метод радиальных базисных функций RBF [28];
- 3) метод, основанный на сочетании RBF-SCR [28].

Наиболее предпочтительными для использования являются подходы SCR и RBF-SCR. Подход SCR позволяет достоверно моделировать химические соединения с довольно высокой степенью сходства. Методы RBF и RBF-SCR также позволяют отобрать оптимальное количество дескрипторов и в итоге показывают хорошие результаты при моделировании структурно неоднородных соединений.

В работах [29-35], что SCR может успешно применяться для решения различных задач QSAR/QSPR-моделирования. SCR представляет собой регуляризованный метод наименьших квадратов (МНК). Он рассчитывается независимые параметры в соответствии с уравнением (1.50) [23]:

$$a = \text{ArgMin} \left[ \sum_{i=1}^n y_i - \sum_{k=0}^m x_{ik} a_k \right]^2 + \sum_{k=1}^m v_k a_k^2 \quad (1.50)$$

где  $n$  - количество объектов,  $a$  - коэффициент регрессии,  $m$  - число независимых переменных,  $y_i$  - значение ответа  $i$ -го объекта,  $x_{ik}$  - значение  $k$ -й независимой переменной  $i$ -го объекта,  $v_k$  -  $k$ -ое значение параметров регуляризации, а  $a_k$  -  $k$ -тое значение коэффициентов регрессии [36]. Уравнение (1.51) имеет следующее решение

$$a = TX^T y, T = (X^T X + V)^{-1} \quad (1.51)$$

где  $V$  - диагональная матрица параметров регуляризации, а  $X^T$  - транспонированная регрессионная матрица  $X$ . Регрессионные коэффициенты в зависимости от их важности могут быть использованы для выбора дескрипторов. Этот подход позволяет выявить и удалить те переменные, которые плохо описывают целевое свойство молекулы. Что говорит о устойчивости данного подхода к шуму в данных.

Последующий подход RBF используется в программе GUSAR для выбора оптимального числа дескрипторов [28]. В отличие от подхода SCR, подход RBF использует каждую входную переменную в качестве центра тяжести и обучается по всем входным переменным в обучающей выборке [28]. Как видно из уравнения (1.52), происходит вычисление аппроксимирующей функции  $y(x)$ . В подходе RBF, аппроксимирующая функции  $y(x)$ , представляется в виде суммы  $N$ , где каждая связана с другим центром  $x_i$  и взвешена с помощью соответствующего коэффициента  $w_i$ .

$$y(x) = \sum_{i=1}^N w_i \varphi(\|x - x_i\|) = \Phi w \quad (1.52)$$

Интерполяционная матрица  $\Phi$  в уравнении (1.52) – несингулярна, если точки  $x_i$  различны. Для нахождения весов  $w_i$  используется простой МНК [28]. Их расчет коэффициента  $w$  производится расчет в соответствии с уравнением (1.53)

$$w = \Phi^{-1} y \quad (1.53)$$

Подход RBF-SCR используется для отбора оптимального числа дескрипторов, является метод RBF-SCR. Он может быть выражен как уравнение (1.54) [28]:

$$y(x) = \sum_{i=1}^N w_i \varphi(\|ax - a_i x_i\|) = \Phi w, \quad (1.54)$$

где  $a$  берется из уравнения (1.51). Веса  $a_i$  являются новым элементом по сравнению с уравнением (1.52).

Как видно из уравнения (1.54), подход RBF-SCF описывается, как трехшаговый алгоритм: 1) выбор дескрипторов с использованием подхода SCR; 2)

расчет RBF по сходству, которое является взвешенным коэффициентом SCR;  
3) определение коэффициентов RBF методом МНК.

Для интерполяции RBF и RBF-SCR используются линейные радиальные базисные функции, которые позволяют моделировать химические соединения с высоким уровнем различия между ними.

## **1.2. Ингибиторы с выраженными антиокислительными и противовоспалительными свойствами**

### **1.2.1. Ингибиторы с выраженным антиокислительными свойствами в процессе радикально-цепного окисления**

На сегодняшний день чрезвычайно актуальна задача продления сроков эксплуатации различного органического сырья – топлива, полимеров, технических масел, а также продуктов питания. Это объясняется ухудшением их эксплуатационных свойств в процессе хранения, вследствие протекания физико-химических изменений, происходящих под воздействием различного рода агентов – света, излучений, кислорода воздуха, неблагоприятных сред [1-3]. Благодаря применению специальных стабилизирующих композиций (антиоксидантов, АО) становится возможным решение данной проблемы. Так как реакции окисления органических веществ протекают как радикально-цепной процесс, то в качестве АО успешно применяются замещенные фенолы, которые активно взаимодействуют с пероксильными радикалами [40-42].

В связи с проблемами роста заболеваний населения, связанных с неблагоприятным влиянием экологическим состоянием окружающей среды, в настоящее время отмечен большой интерес к АО. Установлено, что антиоксиданты обладают иммуностимулирующими и противоопухолевыми свойствами. В перспективе создание лекарственных препаратов, а также пищевых добавок, позволят решить ряд проблем, связанных с ростом заболеваний населения в экологически неблагоприятных районах [40-42].

Известно, что окислительный процесс органических соединений происходит по цепному радикальному механизму путем последовательного чередования стадий химических реакций с участием алкильных и пероксильных радикалов [43-44]. В процессе окисления увеличивается скорость химической реакции за счет образования радикалов в реакции разложения гидропероксидов. Реакцию окисления органических соединений можно замедлить тремя способами:

1. Путем обрыва цепей, обусловленных акцепторной реакцией с пероксильными радикалами.
2. Путем обрыва цепей, обусловленных акцепторной реакцией с алкильными радикалами.
3. Если гидропероксид является основным автоинициатором, окисление может быть замедлено введением химических соединений, способных разлагать гидропероксид без образования свободных радикалов.

В зависимости от способа дезактивации радикальных интермедиатов и молекулярных продуктов окисления органических соединений выделяют в соответствии с кинетической схемой, предложенной Денисовым Е.Т. с соавторами, выделяют 7 типов АО [43]:

1. АО, которые реагируют с пероксильными радикалами с образованием низкоактивных продуктов и тем самым обрывают цепи окисления.
2. АО, которые реагируют с алкильными радикалами. Такие АО эффективны при очень низких концентрациях кислорода в вязких растворителях и в твердых полимерах.
3. АО, разлагающие гидропероксиды без образования свободных радикалов. Реакции с гидропероксидами могут быть либо стехиометрическими (типичны, например, для сульфидов и фосфитов), либо каталитическими (типичны для хелатных комплексов металлов).
4. АО, дезактивирующие ионы металлов переменной валентности (хелатообразователи). Они взаимодействуют с ионами металлов с образованием комплексов, которые неактивны по отношению к гидропероксидам.



5. АО, реализующие циклический механизм обрыва цепи. Эти АО регенерируются в реакциях гибели цепи. Аналогичные реакции наблюдаются при окислении некоторых веществ, таких как спирты или алифатические амины, когда обрыв цепи происходит как каталитический циклический процесс. Многократное завершение цепи может иметь место, например, в полимерах.

6. Ингибиторы комбинированного действия. Такой механизм реализуется, когда 1) молекула ингибитора может иметь две и более функциональных группы, каждая из которых может проходить свою собственную реакцию; 2) исходный ингибитор и продукты его превращения могут оказывать свое ингибирующее действие посредством различных реакций. Например, фенольная группа фенолсульфида реагирует только с пероксильным радикалом, а сульфидная группа реагирует с гидропероксидом. Кроме того, исходный ингибитор и продукты его превращения могут оказывать свое ингибирующее действие посредством различных реакций.

7. Синергизм действия нескольких АО. Этот механизм реализуется, когда два ингибитора взаимно усиливают свои ингибирующие эффекты, находясь в субстрате окисления в виде смеси. В качестве примеров таких композиций могут быть названы смеси фенолов и сульфидов, в которых фенол разрывает цепи, вступая в реакцию с пероксильным радикалом, в то время как сульфид замедляет разветвление вырожденной цепи, разрушая гидропероксид.

Как отмечалось выше, причиной потери эксплуатационных свойств полимерных материалов, топлив, смазок, масел, жиров, включая товары народного потребления и продукты питания, является их окислительная порча под действием кислорода воздуха [1-3, 37-44]. Для снижения их окислительной деградации на практике используют синтетические антиокислительные присадки, способные дезактивировать пероксильные радикалы. Образование этих интермедиатов, характеризующихся высокой реакционной способностью, экспериментально доказано. Оно зафиксировано как при окислении органических растворителей, так и синтетических полимеров [43-44]. Эффективными ингибиторами пероксильных радикалов, являются как природные, так и синтетические

фенолы, ароматические амины, аминифенолы и т. д. [43]. При наличии выраженной ингибирующей активности у АО в составе лекарственных препаратов, продуктов питания, биологически активных добавок и т.д., обеспечивается защита этих продуктов от окислительного воздействия [40-44]. Окислительное воздействие кислорода воздуха на органические соединения и материалы на их основе связано с различными реакциями в окружающей среде. В ряде работ, например в [43] показано, что скорость окислительной деструкции органических соединений тесно связана с их строением. В добавок антиокислительная активность (АОА) одного и того же химического соединения может отличаться и зависеть от природы окисляемого субстрата [43-44].

### **1.2.2. Ингибиторы фермента 15-липоксигеназы**

Липоксигеназы (ЛОГ) – это ферменты, которые содержат «негемовое» железо. Они присутствуют в животных и растениях, и катализируют реакции окисления определенных полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) с образованием лейкотриенов [45-47]. Установлено, что субстратами ЛОГ человека являются ряд ПНЖК и их сложных эфиров, включая сложные эфиры холестерина (линолевая кислота, альфа- и гамма-линоленовая, арахидоновая кислота и т.д.), которые могут быть обнаружены в фосфолипидах, глицеридах. В частности, отмечается, что наиболее предпочтительным субстратом окисления для 15-ЛОГ в организме человека является линолевая кислота [48-53].

Установлено, что ЛОГ различаются по окислительной активности. В активных центрах этих белков происходит окисление арахидоновой кислоты. В зависимости от места атаки углеродной цепи арахидоновой кислоты кислородом образуются соответствующие 5S-, 12S- или 15S-гидропероксиды. Перечисленные ферменты различаются по типам клеток в крови, в которых они сильно выражены: 5-ЛОГ в достаточном количестве встречается в лейкоцитах, 12-ЛОГ – в тромбоцитах и 15-ЛОГ – в ретикулоцитах, эозинофилах и макрофагах [48-49]. Важную роль ЛОГ играет в биосинтезе лейкотриенов, которые в свою очередь

являются медиаторами астмы, псориаза, артрита, аллергии и воспаления. Ингибиторы ЛОГ способны предотвратить развитие выше перечисленных заболеваний. Процесс заболевания, известный как атеросклероз, является ведущей причиной заболеваемости и смертности в мире. Современные методы лечения сосредоточены на устранении основных факторов риска, выявленных на сегодняшний день, включая нарушения липидов плазмы, гипертонию, нарушения свертываемости крови и диабет. Однако известно значительное число людей, у которых диагностированы атеросклероз, воспалительные и аллергические реакции при очевидном отсутствии известных факторов риска. В последнее время внимание привлечено к лечению атеросклероза на уровне стенок сосудов. Доказано, что значимость «оксигенирующего» фермента 15-ЛОГ преобладает в качестве терапевтической мишени [50-52]. В настоящее время накоплен значительный объем экспериментальных данных среди разных классов биологически активных органических соединений по эффективности ингибирования 15-ЛОГ разными классами органических соединений, включая природные фенолы и полифенолы.

15-ЛОГ, как и другие ЛОГ, является ферментом, участвующем в метаболизме полиненасыщенных жирных кислот. У.П. Келавкар и К.Ф. Бадр заявили, что 15-ЛОГ участвует в развитии воспалительных реакций, а также окислительном повреждении стенок сосудов и развитии раковых опухолей, при этом приводя к образованию метастаз. В научной литературе изложены экспериментальные данные, подтверждающие эту гипотезу [53].

Огромное и постоянно растущее число исследований на моделях с животными предполагает, что ингибиторы 15-ЛОГ и метаболиты этого фермента могут использоваться для снижения интенсивности и устранения различных воспалительных заболеваний, включая периодонтит, перитонит, сепсис, астму, артрит, экзему, кистозный фиброз, атеросклероз, резистентность к инсулину, воспаление жировой ткани, которые возникают при болезни Альцгеймера, при

ожирении и связаны с метаболическим синдромом, диабетом. Однако результаты этих исследований еще не прошли соответствующие клинические испытания.

### 1.2.3. Ингибиторы фермента циклооксигеназы-2

Циклооксигеназа (ЦОГ) катализирует первый этап синтеза простаноидов, большого семейства метаболитов арахидоновой кислоты, включающих простагландины (PG), простациклин и тромбоксаны, и является основной мишенью нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [54-55]. ЦОГ-уникальный фермент. Во-первых, он содержит два каталитических центра: пероксидазный и циклооксигеназный. Циклооксигеназный центр ЦОГ катализирует образование PGG из арахидоновой кислоты, пероксидазный центр снижает уровень PGG, восстанавливая их до PGH, конечного субстрата для специфических синтаз. Активность пероксидазы также приводит к образованию свободных радикалов, которые частично используются самим ЦОГ. Два этих вида ферментативной активности происходят в различных взаимодействующих участках молекулы ЦОГ, и внешние факторы могут влиять на каждый из них независимо. Во - вторых, во время активности ЦОГ претерпевает конформационные изменения, которые в конечном итоге приводят к дезактивации фермента. Этот процесс, происходит как *in vitro*, так и *in vivo* и представляет собой ограничивающий фактор в синтезе простаноидов [56].

ЦОГ существует в виде конститутивных и индуцируемых изоформ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. ЦОГ-2-индуцибельная изоформа, быстро экспрессируемая в нескольких типах клеток в ответ на факторы роста. С момента своего открытия в начале 1990-х годов ЦОГ-2 стал одним из основных участников воспалительных реакций в периферических тканях. Таким образом, экспрессия ЦОГ-2 в головном мозге была связана с противовоспалительной активностью, которая, как полагают, играет важную роль в нейродегенеративных процессах при ряде острых и хронических заболеваний [54-58]. Тем не менее следует иметь в виду 2

основных аспекта. Во-первых, в центральной нервной системе ЦОГ-2 в обычных условиях экспрессируется и способствует основным функциям мозга (функциональная гиперемия, синоптическая активность и консолидация памяти). Во-вторых, "нейровоспаление" является гораздо более контролируемой реакцией, чем воспаление в периферических тканях, и во многих случаях запускается и поддерживается активацией резидентных клеток, особенно микроглии. Несмотря на интенсивные исследования последнего десятилетия, доказательства прямой роли ЦОГ-2 в нейродегенеративных явлениях все еще остаются спорными.

### 1.3. Молекулярный докинг

Молекулярный докинг решает две основные задачи, для которых используются отдельные алгоритмы. Алгоритм выборки предсказывает множество совпадающих конформаций лиганда, называемых позами, которые этот лиганд может принимать в активном центре фермента (рецептора). Затем оценочная функция предсказывает энергию связывания между лигандом и рецептором для каждой прогнозируемой позы. После этого позы лигандов ранжируются в зависимости от величины энергии связывания. При этом полагают, что потенциально биоактивная конформация лиганда характеризуется наименьшей энергией связывания и соответствует фактическому положению данного лиганда в белке. Таким образом, скоринг функции также способны фильтровать и ранжировать большие базы данных соединений в процессе виртуального скрининга по активности (агонистической/антагонистической) в отношении разных белков (рецепторов). При этом самая высокая энергия связи будет отвечать потенциально эффективному соединению (агонисту/антагонисту рецептора, ингибитору белка) [59-61].

**AutoDock.** Пакет AutoDock предоставляет собой полный набор инструментов для вычислительного докинга лигандов, дизайна и разработки лекарств.

Программа основана на 30-летнем опыте разработки методов, включая эмпирические силовые поля свободной энергии, методы прогнозирования сайтов и интерактивные инструменты для визуализации и анализа. Доступны специализированные инструменты для сложных систем, в том числе ковалентные ингибиторы, пептиды, соединения с макроциклами, системы, в которых упорядоченная гидратация играет ключевую роль и системы со значительной рецепторной гибкостью. Пакет AutoDock находится в свободном доступе.

Пакет программ AutoDock состоит из трех основных частей: задание вращательных движений и параметров докинга лиганда, предварительный расчет трехмерных сеток энергии взаимодействия для входящего лиганда в сайте связывания и фактическое моделирование стыковки. Для лиганда и целевого белка второй и третий этапы занимают большую часть вычислительного времени, когда выполняется 10-20 независимых запусков докинга. Одной из характерных черт, отличающих исходный AutoDock от других программ докинга, является то, что типы атомов, отсутствующие во входном лиганде, исключаются при вычислении потенциальных сеток. Это связано с тем, что исходный AutoDock был разработан с целью точного анализа режима связывания одного лиганда вместо скрининга базы данных [62].

Текущие дистрибутивы AutoDock состоят из двух поколений программного обеспечения: AutoDock 4 и AutoDock Vina. AutoDock фактически состоит из двух основных программ: 1) программы autodock, которая выполняет стыковку лиганда с набором сеток, описывающих целевой белок; 2) программу autogrid, которая предварительно рассчитывает эти сетки. Помимо использования их для стыковки, можно визуализировать атомные сетки сродства. Это может помочь, например, в разработке более эффективных связывающих веществ. AutoDock Vina не требует выбора типов атомов и предварительного расчета для них карт сетки. Вместо этого он внутренне вычисляет сетки для необходимых типов атомов, и делает это практически мгновенно [60-62].

**AutoDock Vina** – это программное обеспечение нового поколения с открытым исходным кодом для докинга молекул. Оно было разработано и реализовано доктором Олегом Троттом в лаборатории молекулярной графики Исследовательского института Скриппса [63].

AutoDock Vina обеспечивает ускорение расчетного процесса ориентировочно на два порядка по сравнению с AutoDock и существенно повышает точность предсказания режима связывания. Дополнительное ускорение достигается за счет использования многопоточности на многоядерных компьютерных машинах. AutoDock Vina автоматически рассчитывает сетки для атомов и группирует результаты так, чтобы они были понятны для пользователя [62].

Дополнительно AutoDock Vina позволяет группировать результаты и ранжировать их без лишних промежуточных деталей расчетного процесса. Часто источником проблем в программном пакете AutoDock является фиксированный размер решетки, в которую позиционируются лиганды: максимальный размер сетки, максимальное количество вращаемых связей, максимальное количество атомов и т.д. Эти ограничения фиксируются в процессе компиляции, что приводит к потерям времени и памяти. Для того, чтобы изменить эти ограничения под свои нужды, пользователь должен изменить их в исходном коде и перекомпилировать AutoDock, что для многих пользователей является слишком сложной задачей, приводящей к ошибкам расчета. Напротив, для практических целей у Vina нет таких ограничений, что является непосредственным преимуществом данного программного обеспечения перед AutoDock [60, 62].

## ГЛАВА 2. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

### 2.1. Методика эксперимента

Изучение количественной взаимосвязи «структура-свойство» в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих соединений с выраженными антиокислительными и противовоспалительными свойствами проводили с использованием компьютерной программы GUSAR2019 [18-22, 28-34]. Модели QSAR/QSPR строили в несколько этапов, схематично представленными на рисунке 2.1. Идеология формирования и отбора дескрипторов для построения консенсус-моделей с использованием программы GUSAR2019 описана в работах [4, 20, 33-36, 64].

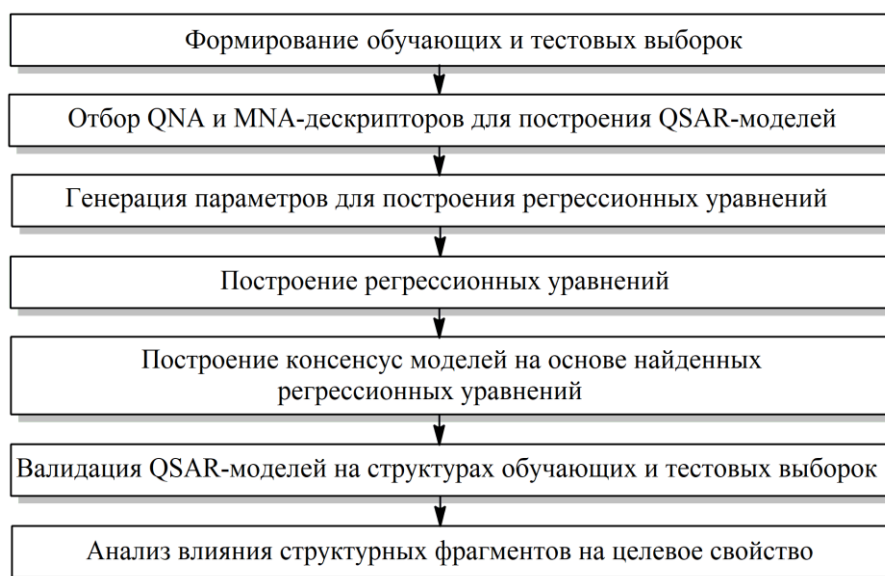


Рисунок 2.1. Общая схема исследования.

### 2.2. Формирование обучающих и тестовых выборок для QSAR/QSPR-моделирования антиокислительной и противовоспалительной активности

С использованием компьютерной программы GUSAR2019 проводили QSAR/QSPR-моделирование количественной взаимосвязи «структура-свойство» в ряду разных классов органических соединений, обладающих антиокислительной активностью, а также являющихся эффективными ингибиторами циклооксигеназы-2 и 15-липоксигеназы сои. Обучающие (ОБ) и тестовые выборки (ТВ) для построения моделей и проверки их валидности формировали из



массивов данных MD1 – MD4, на основе которых строили модели для различных видов активности БАВ. Массивы данных, в свою очередь, формировали на основе литературных данных, включая информацию из виртуальной базы данных ChEMBL [65]. Каждый из наборов данных включал ряд структурно близких органических соединений с соответствующей информацией о биологической эффективности действия.

Массив данных MD1 был сформирован на основе структурных формул химических соединений таких, как производные бензола, фенола, амина, нафталина, хромана, бетулоновых и бетулиновых кислот с общими структурными формулами I – XI и соответствующих им значениями  $\lg k_7$ , представленных в работах [66-70] (рис. 2.2).

Массив MD2, по сравнению с MD1, включает в себя соединения в ряду азот- и серосодержащих алкилфенолов, а также производные фенола, хромана, бетулоновых и бетулиновых кислот [67-78], с общими структурными формулами III – XIII (рис. 2.2).

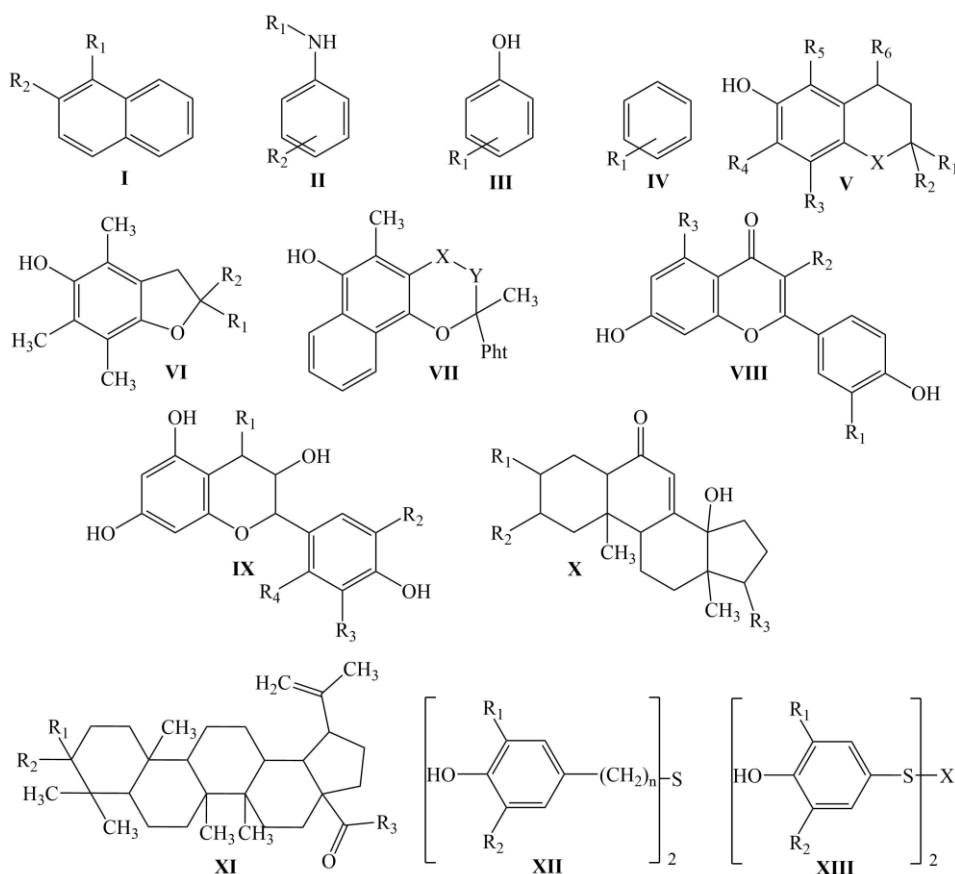


Рисунок 2.2. Общие структурные формулы моделируемых АО, вошедшие в массив данных MD1 – MD2

Массивы данных MD3 – MD4 сформированы для построения консенсусных QSAR-моделей M73 – M144, ориентированных на прогноз биологической активности в отношении 15-ЛОГ и ЦОГ-2 [79-95].

В массиве данных MD3 представлены структуры ингибиторов 15-ЛОГ с общими структурными формулами XIV – XXIV (рис. 2.3), содержащие фрагменты оксибензола, пиррола, фурана, хиноксалина, пиримидина, нафтила, пролина, хромана, метансульфанилпропила и анакардовой кислоты. Биологические данные для них получены из работ [79-94].

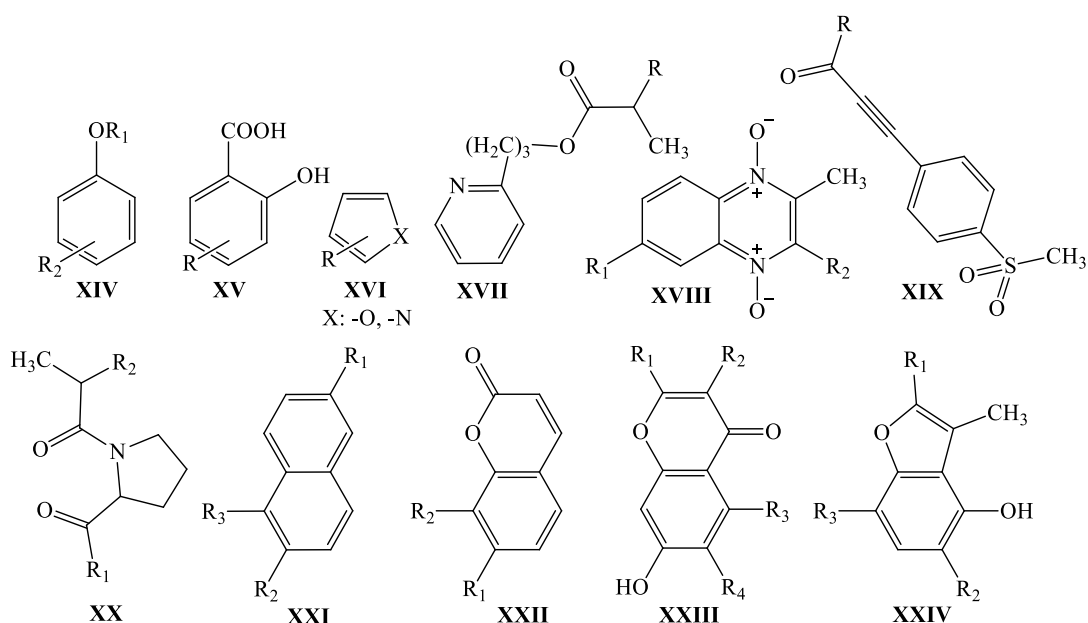


Рисунок 2.3. Общие структурные формулы моделируемых 15-ЛОГ, вошедшие в массив данных MD3

В массив данных MD4 собраны структуры ингибиторов ЦОГ-2, представляющие собой диарилгетероциклические производные с общими структурными формулами XXV – XXXIII (рис. 2.5), где экспериментально было изучено в работах [95].

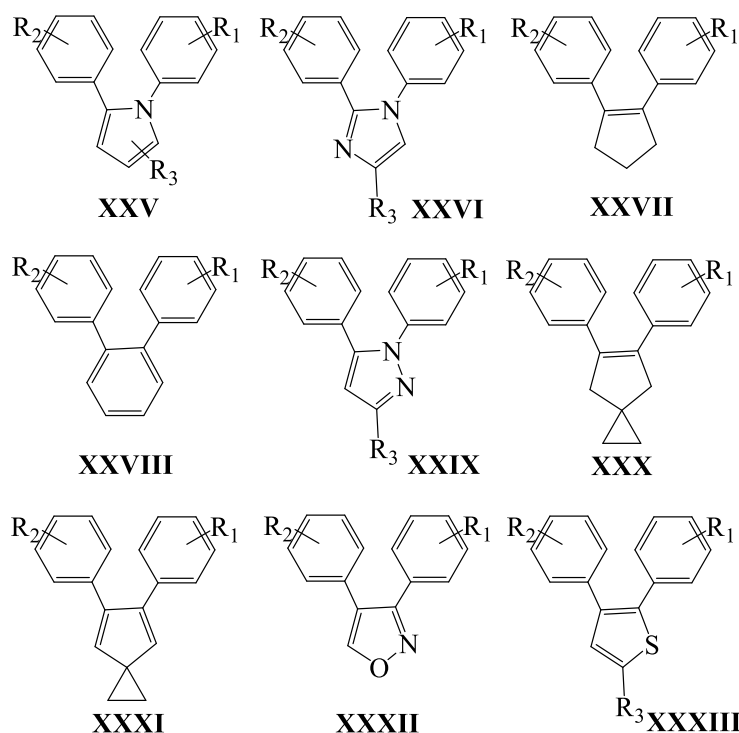


Рисунок 2.5. Общие структурные формулы моделируемых ЦОГ-2, вошедшие в массив данных MD4

Характеристика обучающих выборок OB1 – OB16 и тестовых выборок TB1 – TB16 представлены в таблице 2.1. Подробная характеристика всех моделей M1 – M144 представлена в Приложении (Приложения 1 – 8).

Таблица 2.1. Характеристики OB1 – OB16 и TB1 – TB16 для построения моделей QSAR/QSPR прогноза численных значений активности

Шифр формирования OB <sub>i</sub> и TB <sub>i</sub>	Шифр модели M <sub>i</sub>	N	Диапазон значений активности lgk <sub>7</sub> и pIC <sub>50</sub>	Примечание
Массив данных MD1 [lgk <sub>7</sub> = 0,00 – 7,06], N = 133, сформирован на основе литературных данных [66-70]				
OB1	M1-M9	107	0,00 – 7,06	Выборка OB1 получена в результате разбивки MD1 в соотношении 4:1 посредством того, что в TB1 из MD1 переносилось каждое пятое соединение
TB1	M1-M9	26	0,14 – 6,65	
OB2	M10-M18	111	0,00 – 7,06	Выборка OB2 получена в результате разбивки MD1 в соотношении 5:1, посредством того, что в TB2 из MD1 переносилось каждое шестое соединение
TB2	M10-M18, M28-M36	22	0,20 – 7,01	

OB3	M19-M27	114	0,00 – 7,06	Выборка OB3 получена в результате разбивки MD1 в соотношении 6:1, посредством того, что в ТВ3 из MD1 переносилось каждое седьмое соединение
ТВ3	M19-M27	19	0,10 – 6,65	
OB4	M28-M36	93	0,00 – 7,06	Выборка OB4 получена в результате разбивки OB3 в соотношении 5:1, посредством того, что в ТВ4 из OB2 переносилось каждое шестое соединение
ТВ4	M28-M36	18	0,20 – 6,65	
Массив данных MD2 [ $lgk_7 = 0,00 - 7,06$ ], N = 148, сформирован на основе литературных данных [67-78]				
OB5	M37-M45	119	0,00 – 7,06	Выборка OB5 получена в результате разбивки MD2 в соотношении 4:1 посредством того, что в ТВ5 из MD2 переносилось каждое пятое соединение
ТВ5	M37-M45	29	3,23 – 6,58	
OB6	M46-M54	123	0,00 – 7,06	Выборка OB6 получена в результате разбивки MD2 в соотношении 5:1, посредством того, что в ТВ6 из MD2 переносилось каждое шестое соединение
ТВ6	M46-M54, M64-M72	25	3,00 – 7,01	
OB7	M55-M63	127	0,00 – 7,06	Выборка OB7 получена в результате разбивки MD2 в соотношении 6:1, посредством того, что в ТВ7 из MD2 переносилось каждое седьмое соединение
ТВ7	M55-M63	21	3,43 – 7,01	
OB8	M64-M72	103	0,00 – 7,06	Выборка OB8 получена в результате разбивки OB6 в соотношении 5:1, посредством того, что в ТВ8 из OB6 переносилось каждое шестое соединение
ТВ8	M64-M72	20	3,43 – 6,58	
Массив данных MD3 [ $pIC_{50} = 3,37 - 7,24$ ], N = 100, сформирован на основе литературных данных [79-94]				
OB9	M73-M81	80	3,37 – 7,24	Выборка OB9 получена в результате разбивки MD3 в соотношении 4:1 посредством того, что в ТВ9 из MD3 переносилось каждое пятое соединение
ТВ9	M73-M81	20	3,60 – 7,19	
OB10	M82-M90	84	3,37 – 7,24	Выборка OB10 получена в результате разбивки MD3 в соотношении 5:1, посредством того, что в ТВ10 из MD3 переносилось каждое шестое соединение
ТВ10	M82-M90, M100-M108	16	3,66 – 6,85	
OB11	M91-M99	86	3,37 – 7,24	Выборка OB11 получена в результате разбивки MD3 в соотношении 6:1, посредством того, что в ТВ11 из MD3 переносилось каждое седьмое соединение
ТВ11	M91-M99	14	3,54 – 6,74	
OB12	M100-M108	70	3,37 – 7,24	Выборка OB12 получена в результате разбивки OB10 в соотношении 5:1, посредством того, что в ТВ12 из OB10 переносилось каждое шестое соединение
ТВ12	M100-M108	14	3,49 – 6,77	
ТВ16	M136-M144	20	4,10 – 7,70	

Массив данных MD4 [ $pIC_{50} = 5,02 - 9,00$ ], $N = 305$ , сформирован на основе литературных данных [95]				
OB13	M109-M117	244	5,02 – 9,00	Выборка OB13 получена в результате разбивки MD4 в соотношении 4:1 посредством того, что в TB13 из MD4 переносилось каждое пятое соединение
TB13	M109-M117	61	5,23 – 9,00	
OB14	M118-M126	255	5,02 – 9,00	Выборка OB14 получена в результате разбивки MD4 в соотношении 5:1, посредством того, что в TB14 из MD4 переносилось каждое шестое соединение
TB14	M118-M126, M136-M144	50	5,24 – 8,82	
OB15	M127-M135	262	5,02 – 9,00	Выборка OB15 получена в результате разбивки MD4 в соотношении 6:1, посредством того, что в TB15 из MD4 переносилось каждое седьмое соединение
TB15	M127-M135	43	5,24 – 8,82	
OB16	M136-M144	213	5,02 – 9,00	Выборка OB16 получена в результате разбивки OB14 в соотношении 5:1, посредством того, что в TB16 из OB14 переносилось каждое шестое соединение
TB16	M136-M144	42	5,23 – 8,82	

В качестве моделируемых количественных параметров антиоксидантов и ингибиторов ферментов при построении моделей использовали величины  $lgk_7$  и  $lgIC_{50}$  соответственно, экспериментально измеренные и описанные в работах [66-95].

Количественный параметр  $lgk_7$  для каждого из АО в этом наборе получен в результате логарифмирования численных значений параметра  $k_7$  по формуле 2.1:

$$lg k_7 = \log_{10} k_7 \quad (2.1)$$

где  $k_7$  – константа скорости ингибирования.

Для построения моделей QSAR данные  $IC_{50}$  в нмоль/л переводили в  $IC_{50}$  в моль/л, которые затем трансформировали в величины  $pIC_{50}$  по формуле:

$$pIC_{50} = -\log_{10}(IC_{50}) \quad (2.2)$$

Данные таблицы 2.1 позволяют сделать вывод о том, что разброс значений  $lgk_7$  и  $pIC_{50}$  для структур АО и ингибиторов моделируемых ферментов 15-ЛОГ и ЦОГ-2, содержащихся в обучающих и тестовых выборках, находится в единицах  $\Delta lgk_7 > 6$  и  $pIC_{50} > 4$ , что свидетельствует о хорошем качестве обучающих выборок, предназначенных для построения консенсусных моделей

QSAR/QSPR [96]. Моделирование QSAR/QSPR проводили на основе массив данных MD1 – MD4.

### 2.3. Построение консенсусных QSAR/QSPR-моделей

Консенсус-модели QSPR M1 – M72, а также QSAR M73-M144, построены для количественного прогноза численных значений  $\lg k_7$  и  $pIC_{50}$  в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих соединений с выраженными антиокислительными и противовоспалительными свойствами соответственно. Построение этих моделей производилось на основе двух типов подструктурных дескрипторов атомных окрестностей: QNA и MNA (Quantitative/Multilevel Neighbourhoods of Atoms) [18-22, 28-36]. В дополнение к этому для повышения описательной и прогностической способности моделей использовали три дескриптора цельной молекулы, расчет которых также осуществлялся в выбранной программе автоматически. Также на основе обоих видов дескрипторов строили комбинированные консенсус-модели, включающие наборы частных моделей QSAR/QSPR. Каждая модель в себя включала от 20 до 320 частных регрессионных зависимостей [29].

Отбор наиболее важных дескрипторов для построения консенсусных QSAR/QSPR-моделей производили с использованием трех методов: самосогласованной регрессии (SCR), ее сочетания с радиальными базисными функциями (RBF-SCR). Дополнительно к этим подходам использовали одновременно сочетание подходов между ними и называли данный подход – методом Both.

Метод SCR позволяет корректно применять для моделирования соединений с довольно высокой степенью сходства. Другие два подхода в результате выбора оптимального числа дескрипторов показывают хорошие показатели при поиске количественных связей «структура-свойство» в ряду структурно разнородных соединений.

Для сокращения дескрипторного пространства и отбора наиболее значимых дескрипторов использовали метод RBF-SCR, который сочетает в себе преимущества как интерполяции RBF, так и SCR. Детальное описание этого метода

представлено в работе [31]. Дополнительно проверку адекватности построенных моделей осуществляли с использованием процедуры скользящего контроля с 20-ти кратным рандомизированным выбросом 20% соединений. Обе процедуры в программе GUSAR2019 реализованы автоматически [18-20, 32-36].

Каждая итоговая консенсусная QSAR/QSPR-модель на основе дескрипторов QNA и MNA включала в себя по 20 частных регрессионных зависимостей, объединенных автоматически исходя из принципа их общего сходства. Эти модели кроме дескрипторов QNA или MNA включали дескрипторы, описывающие топологическую длину, топологический объем и липофильность моделируемых структур. Идеология расчета дескрипторов QNA и MNA детально описана в статьях [18-20, 32-36].

Итоговый прогноз численного значения  $\lg k_7$  и  $pIC_{50}$  для конкретного химического соединения в ряду разных классов органических соединений формировался на основе результатов усреднения прогнозных значений  $\lg k_7$  и  $pIC_{50}$  частных регрессионных консенсусных QSAR/QSPR-моделей.

Структуры соединений OB1 – OB16 и TB1 – TB16 создавали в программе MarvinSketch 17.22.0 [97] и с использованием программы DiscoveryStudioVisualiser [98] переводили в SDF-формат.

#### **2.4. Оценка описательной и прогностической способности QSAR/QSPR-моделей**

Описательную способность консенсусных моделей QSPR M1 – M72 и QSAR M73-M144, а также наличие систематических ошибок при их расчетах оценивали по результатам прогноза параметра  $\lg k_7$  для структур к OB1 – OB8 и параметра  $pIC_{50}$  для структур OB9 – OB16 с использованием метрики на основе коэффициентов детерминации  $F$ ,  $Q^2$  и  $R^2$  ( $R^2_{OVi}$ ,  $R^2_{TBi}$ ,  $R^2_o$ ,  $R^2_m$ , CCC) (табл. 2.2).

Прогностическую способность этих же моделей оценивали по результатам прогноза численного параметра  $\lg k_7$  и  $pIC_{50}$  для структур внешних и внутренних тестовых выборок с использованием двух категорий метрик:

1) по метрикам на основе коэффициентов детерминации  $F$ ,  $Q^2$  ( $Q^2_{F1}$ ,  $Q^2_{F2}$ ) и  $R^2$  ( $R^2_{OBI}$ ,  $R^2_{TBI}$ ,  $R^2_0$ ,  $R^2_m$ , CCC);

2) по метрикам, оценивающим ошибки прогноза значений  $lgk_7$  (средне-квадратичная ошибка (RMSEP), средняя абсолютная ошибка (MAE), стандартное отклонение (SD)) [99-101].

Статистические параметры рассчитывались с помощью программы Xternal Validation Plus 1.2 [138]. Уравнения расчета критериев представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2. Формулы для расчета статистических параметров для оценки описательной и предсказательной способности консенсусных моделей

QSAR/QSPR

Параметры	Уравнение расчета параметра
Параметры для оценки описательной и предсказательной способности QSAR/QSPR-моделей при использовании техники внутренней кросс-валидации	
$R^2$	$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{N_{OBI}} (y_i^{\text{пред}} - y_i^{\text{эксп}})^2}{\sum_{i=1}^{N_{OBI}} (y_i^{\text{эксп}} - \bar{y}^{\text{эксп}})^2} = 1 - \frac{RSS}{TSS} \quad (2.3)$ $R^2 = \left( \frac{\sum_{i=1}^{N_{OBI}} (y_i^{\text{эксп}} - \bar{y}^{\text{эксп}})(y_i^{\text{пред}} - \bar{y}^{\text{пред}})}{\sqrt{\sum_{i=1}^{N_{OBI}} (y_i^{\text{эксп}} - \bar{y}^{\text{эксп}})^2 \times \sum_{i=1}^{N_{OBI}} (y_i^{\text{пред}} - \bar{y}^{\text{пред}})^2}} \right)^2 \quad (2.4)$
$R_0^2$ и $R_0'^2$	$R_0^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{N_{OBI}} (y_i^{\text{пред}} - k \cdot y_i^{\text{пред}})^2}{\sum_{i=1}^{N_{OBI}} (y_i^{\text{пред}} - \bar{y}^{\text{пред}})^2}; \quad (2.5)$ $R_0'^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{N_{OBI}} (y_i^{\text{эксп}} - k' \cdot y_i^{\text{эксп}})^2}{\sum_{i=1}^{N_{OBI}} (y_i^{\text{эксп}} - \bar{y}^{\text{эксп}})^2} \quad (2.6)$ $k = \frac{\sum_{i=1}^{N_{OBI}} (y_i^{\text{эксп}} \cdot y_i^{\text{пред}})}{\sum_{i=1}^{N_{OBI}} (y_i^{\text{пред}})^2}; \quad (2.7)$ $k' = \frac{\sum_{i=1}^{N_{OBI}} (y_i^{\text{эксп}} \cdot y_i^{\text{пред}})}{\sum_{i=1}^{N_{OBI}} (y_i^{\text{эксп}})^2} \quad (2.8)$
$R_m^2, \Delta R_m^2$ и $\overline{R_m^2}$	$R_m^2 = R_{OBI}^2 \left( 1 - \sqrt{R_{OBI}^2 - R_0^2} \right) > 0.5 \quad (2.9)$ $\Delta R_m^2 = [R_m^2 - R_0'^2] < 0.2 \quad (2.10)$ $\overline{R_m^2} = \frac{R_m^2 + R_0'^2}{2} \quad (2.11)$



$Q^2$	$Q^2 = Q_{20\%(n=20)}^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{N_{OBi}} \left( y_i^{\text{пред}} - y_i^{\text{эксп}} \right)^2}{\sum_{i=1}^{N_{OBi}} \left( y_i^{\text{эксп}} - \bar{y}^{\text{эксп}} \right)^2} = 1 - \frac{\text{PRESS}}{TSS} \quad (2.12)$
SD	$SD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N_{OBi}} (y_i^{\text{эксп}} - y_i^{\text{пред}})^2}{N_{OBi} - V - 1}} = \sqrt{\frac{\text{RSS}}{N_{OBi} - V - 1}} \quad (2.13)$
RMSE	$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N_{OBi}} (y_i^{\text{эксп}} - y_i^{\text{пред}})^2}{N_{OBi}}} = \sqrt{\frac{\text{RSS}}{N_{OBi}}} \quad (2.14)$
F	$F = \frac{\sum_{i=1}^{N_{OBi}} (y_i^{\text{пред}} - \bar{y}^{\text{эксп}})^2}{\sum_{i=1}^{N_{OBi}} (y_i^{\text{эксп}} - \bar{y}^{\text{эксп}})^2} \cdot \frac{N_{OBi} - V - 1}{V} \quad (2.15)$
Параметры для оценки предсказательной способности моделей QSAR/QSPR при использовании техники внешней кросс-валидации	
$R_0^2$ и $R_0'^2$	$R_0^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{\text{пред}} - k \cdot y_i^{\text{пред}})^2}{\sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{\text{пред}} - \bar{y}^{\text{пред}})^2}; \quad (2.16)$
	$R_0'^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{\text{эксп}} - k' \cdot y_i^{\text{эксп}})^2}{\sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{\text{эксп}} - \bar{y}^{\text{эксп}})^2} \quad (2.17)$
	$k = \frac{\sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{\text{эксп}} \cdot y_i^{\text{пред}})}{\sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{\text{пред}})^2}; \quad (2.18)$
	$k' = \frac{\sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{\text{эксп}} \cdot y_i^{\text{пред}})}{\sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{\text{эксп}})^2} \quad (2.19)$
$R_{TBi}^2$	$R_{TBi}^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{\text{пред}} - y_i^{\text{эксп}})^2}{\sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{\text{эксп}} - \bar{y}^{\text{эксп}})^2} = 1 - \frac{\text{PRESS}}{TSS} \quad (2.20)$
	$R_{TBi}^2 = \left( \frac{\sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{\text{эксп}} - \bar{y}^{\text{эксп}})(y_i^{\text{пред}} - \bar{y}^{\text{пред}})}{\sqrt{\sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{\text{эксп}} - \bar{y}^{\text{эксп}})^2 \times \sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{\text{пред}} - \bar{y}^{\text{пред}})^2}} \right)^2 \quad (2.21)$
$Q_{F1}^2$ и $Q_{F2}^2$	$Q_{F1}^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{\text{пред}} - y_i^{\text{эксп}})^2}{\sum_{i=1}^{N_{TBi}} \left( y_i^{\text{эксп}} - \bar{y}_{\frac{OBi}{OBi}}^{\text{эксп}} \right)^2} = 1 - \frac{\text{PRESS}}{TSS_{\text{test}} \left( \bar{y}_{\frac{OBi}{OBi}}^{\text{эксп}} \right)} \quad (2.22)$
	$Q_{F2}^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{\text{пред}} - y_i^{\text{эксп}})^2}{\sum_{i=1}^{N_{TBi}} \left( y_i^{\text{эксп}} - \bar{y}_{\frac{OBi}{TBi}}^{\text{эксп}} \right)^2} = 1 - \frac{\text{PRESS}}{TSS_{\text{test}} \left( \bar{y}_{\frac{OBi}{TBi}}^{\text{эксп}} \right)} = R_{TBi}^2 \quad (2.23)$
CCC	$CCC = \frac{2 \sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{\text{эксп}} - \bar{y}^{\text{эксп}})(y_i^{\text{пред}} - \bar{y}^{\text{пред}})}{\sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{\text{эксп}} - \bar{y}^{\text{эксп}})^2 + \sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{\text{пред}} - \bar{y}^{\text{пред}})^2 + N_{TBi} (\bar{y}^{\text{эксп}} - \bar{y}^{\text{пред}})^2} \quad (2.24)$
$R_m^2, \Delta R_m^2$ и $\frac{R_m^2}{R_m^2}$	$R_m^2 = R_{TBi}^2 \left( 1 - \sqrt{\frac{R_{TBi}^2 - R_0^2}{R_{TBi}^2}} \right) > 0.5 \quad (2.25)$
	$\Delta R_m^2 = [R_m^2 - R_0'^2] < 0.2 \quad (2.26)$

	$\overline{R_m^2} = \frac{R_m^2 + R'^2_m}{2} \quad (2.27)$
RMSEP	$RMSEP = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N_{TBi}} (y_i^{эксп} - y_i^{пред})^2}{N_{TBi}}} = \sqrt{\frac{RSS}{N_{TBi}}} \quad (2.28)$
MAE	$MAE = \frac{\sum_{i=1}^{N_{TBi}}  y_i^{эксп} - y_i^{пред} }{N_{TBi}} \quad (2.29)$

Примечание:  $OBi$  – обучающая выборка  $i$ -го порядка;  $TBi$  – тестовая выборка  $i$ -го порядка;  $N_{OBi}$  и  $N_{TBi}$  – общее количество структур в обучающей и тестовой выборке  $i$ -го порядка;  $y^{эксп}$  – значения экспериментальных данных;  $y^{пред}$  – значения прогнозируемых данных;  $\overline{y^{эксп}}$  – средние значения экспериментальных данных;  $\overline{y^{пред}}$  – средние значения прогнозируемых данных;  $PRESS$  – сумма квадратов ошибок прогнозирования (прогнозирующая сумма квадратов);  $TSS$  – общая сумма квадратов (сумма квадратов отклонений от среднего значения набора данных);  $RSS$  – это разность сумм квадратов;  $TSS_{test} \left( \overline{y_{t}^{эксп}}_{OBi} \right)$  и  $TSS_{test} \left( \overline{y_{t}^{эксп}}_{TBi} \right)$  являются общей суммой квадратов внешнего набора, рассчитанной с использованием среднего значения обучающего набора и среднего внешнего набора, соответственно.

Кроме этого, прогностическая способность консенсусных QSPR-моделей оценивалась путем сравнения предсказанных значений  $\lg k_7$  с экспериментальными значениями того же параметра АОА для производных хромана, не входивших в массивы данных MD1 и MD2. Экспериментальные значения параметров  $\lg k_7$  для этих соединений определяли манометрическим методом по поглощению кислорода воздуха на примере модельной реакции жидкофазного окисления 1,4-диоксана, инициированного азодиизобутиронитрилом (АИБН) при температуре 348 К. Регистрацию кинетических кривых проводили с использованием универсальной манометрической дифференциальной установки, устройство которой описано в работах [4, 20, 103-105].

Также по биологическим испытаниям ингибиторов 15-ЛОГ выполненным в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» под руководством профессора Федотовой О.Г. оценивалась прогностическая способность консенсус моделей QSAR, построенных на основе массива данных MD3. Прогностическая способность моделей QSAR оценивалась путем сравнения предсказанных по ним значений  $pIC_{50}$  с экспериментальными данными.

## 2.5. Методика кинетического эксперимента по определению антиокислительной активности соединений АОI-АОV

Синтез, физико-химические свойства, а также оценочные результаты эффективности антиокислительного действия соединений АОI-АОV (рис. 2.6) приведены в работе [4]. В результате была изучена кинетика радикально-цепной реакции окисления 1,4-диоксана в присутствии добавок АОI-АОV.

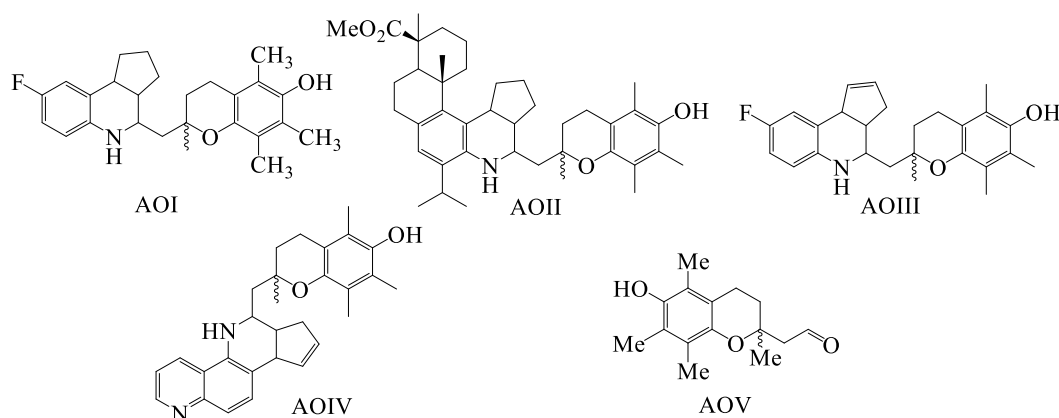


Рисунок 2.6. Структуры соединений с шифрами АОI-АОV

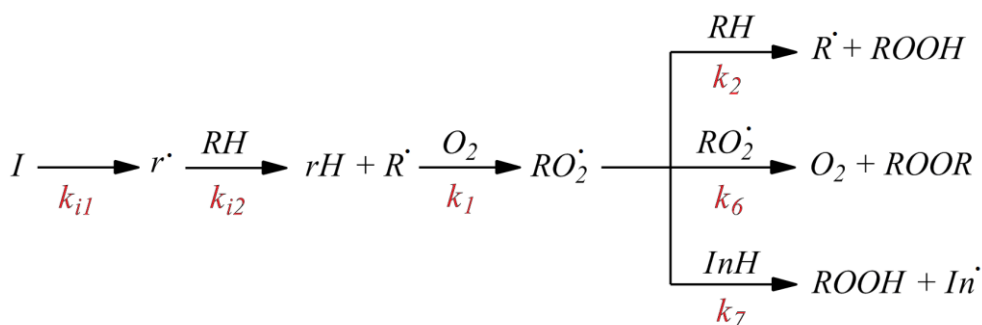
Экспериментальные значения параметра  $\lg k_7$  для соединений АОI-АОV определяли с использованием универсальной манометрической дифференциальной установки по поглощению кислорода воздуха на примере модельной реакции жидкофазного окисления 1,4-диоксана, инициированного АИБН. Опыты проводили по стандартной методике, описанной в работах [4, 20, 103-105]. Модельную реакцию проводили в термостатируемом стеклянном реакторе, куда загружали растворы инициатора АИБН и исследуемых веществ в 1,4-диоксане при 348 К в течении 5 минут [103-105]. После регистрации кинетических кривых, записанных в отсутствие и в присутствии соединений АОI-АОV, фиксировали начальные участки этих кривых с использованием метода МНК. Численные значения  $k_7$  для соединений АОI-АОV рассчитывали по степени снижения начальной скорости поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана. Скорость инициирования окислительного процесса была постоянной и составляла  $V_i = 1 \cdot 10^{-7}$  моль  $\text{л}^{-1} \cdot \text{с}^{-1}$ . Ее определяли по уравнению (2.30):

$$V_i = 2ek_p[\text{АИБН}] \quad (2.30)$$

где  $e$  – вероятность выхода радикалов в объем,  $k_p$  – константа скорости распада АИБН. Для величины  $k_p$  принимали значение, измеренное в циклогексаноле (2.31):

$$\lg k_p = 17,7 - \frac{35}{4,575 \cdot T \cdot 10^{-3}}, \quad e = 0,5 \quad [4] \quad (2.31)$$

Так как реакция проводилась по стандартной методике [103-105], то полагали, что инициированное окисление 1,4-диоксана протекает по радикально-цепному механизму, который схематично приведен нами на рис.2.7 [37-39].



где  $I$  – инициатор окислительного процесса,  $r \cdot$  – радикал, который образовался вследствие распада инициатора  $I$ ,  $RH$  – субстрат окисления,  $R \cdot$  – радикал, который образовался вследствие отрыва атома водорода от молекулы субстрата радикалом инициатора  $r \cdot$ ,  $RO_2 \cdot$  – пероксильный радикал, который образовался в результате взаимодействия радикала субстрата  $R \cdot$  с молекулой кислорода,  $InH$  – антиоксидант,  $In \cdot$  – радикал, который образовался вследствие отрыва атома водорода от молекулы антиоксиданта пероксильным радикалом субстрата  $RO_2 \cdot$

Рисунок 2.7. Инициированное окисление 1,4-диоксана по радикально-цепному механизму [4]

Молекулярный докинг структур исследуемых соединений АОI-АОV проводили с помощью программ Autodock 4.2.6 и Autodock Vina в макромолекулы с PDB ID – 3N8X, 1PXX и 2P0M, которые соответствуют моделям ферментов ЦОГ-1, ЦОГ-2 и 15-ЛОГ, соответственно [106]. Молекулы белков были жесткими, а молекулы лигандов – подвижными. Размер трехмерного бокса, в который проводили молекулярный докинг лигандов составлял 22×22×22 Å. За центр бокса для ЦОГ-2 было взято положение НПВС «Целекоксиб»; для 15-ЛОГ – положение нативного лиганда с кодовым названием RS7, представляющего собой (2е)-3-(2-окт-1-ен-1-илфенил)акриловую кислоту. Докинг проводили в программах Autodock 4.2.6 и Autodock Vina с параметрами по умолчанию.

## ГЛАВА 3. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 3.1. Критерии для оценки описательной и прогностической способности QSAR/QSPR-моделей

В процессе моделирования установлена количественная взаимосвязь «структура-свойство» в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих органических соединений, которые содержатся в обучающих выборках OB1 – OB16. Для построения моделей QSAR/QSPR использовался консенсус-подход, реализованный в программе GUSAR2019 [18-22, 28-36]. В зависимости от типа дескрипторов, на основе которых проводили расчеты, для каждой из обучающих выборок OB1 – OB16 получено по три консенсус модели. В результате на основе стратегии одновременного учета дескрипторов MNA и QNA построено 144 статистически значимых устойчивых консенсусных QSAR/QSPR-моделей прогноза численных значений  $\lg k_7$  (для АО) и  $pIC_{50}$  (для ингибиторов 15-ЛОГ и ЦОГ-2).

Программа GUSAR2019 позволяет рассчитать усредненные значения коэффициентов детерминации ( $R^2$ ,  $Q^2$ ), стандартного отклонения (SD), критерия Фишера (F), которые позволяют оценить описательную способность консенсус-моделей QSAR/QSPR. Однако, для объективной характеристики описательной и прогностической способности консенсусных моделей M1 – M144 использование усредненных значений коэффициентов детерминации, критерия Фишера и величины стандартного отклонения недостаточно. В соответствии с рекомендациями ведущих ученых в области QSAR/QSPR-моделирования [31, 107-108], для корректной и исчерпывающей оценки описательной и прогностической способности QSAR/QSPR-моделей нами дополнительно к параметрам, рассчитанным в программе GUSAR2019, были использованы следующие критерии:

- 1) на основе коэффициентов детерминации F,  $Q^2$  ( $Q^2_{F1}$ ,  $Q^2_{F2}$ ) и  $R^2$  ( $R^2_{OVi}$ ,  $R^2_{TVi}$ ,  $R^2_0$ ,  $R^2_m$ , CCC);
- 2) на основе ошибки прогноза  $\lg k_7$  и  $pIC_{50}$  (RMSEP, MAE, SD) [101, 107-108].

Для расчета статистических параметров была применена программа Xternal Validation Plus 1.2 [102]. В этой же программе была выполнена проверка моделей на наличие систематических ошибок.

Основные параметры для оценки описательной и прогностической способности моделей QSAR/QSPR представлены в таблице 3.1.

Таблица 3.1. Параметры для оценки прогностической способности моделей QSAR/QSPR M1 – M144

Параметры	Прогностическая способность		
	Высокая	Умеренная	Низкая
на основе ошибки прогноза	$MAE \leq 0.1 \cdot \Delta lgk_7$ $(\Delta pIC_{50})$ $MAE + 3 \cdot SD \leq$ $0.2 \cdot \Delta lgk_7 (\Delta pIC_{50})$	$MAE \leq 0.15 \cdot \Delta lgk_7$ $(\Delta pIC_{50})$ $MAE + 3 \cdot SD \leq$ $0.25 \cdot \Delta lgk_7 (\Delta pIC_{50})$	$MAE > 0.15 \cdot \Delta lgk_7$ $(\Delta pIC_{50})$ $MAE + 3 \cdot SD >$ $0.25 \cdot \Delta lgk_7 (\Delta pIC_{50})$
на основе коэффициентов детерминации	$R^2 \rightarrow R^2_0 \rightarrow 1$ $\overline{R^2_m} > 0.5$ $\Delta \overline{R^2_m} < 0.2$ $CCC \rightarrow 1$ $Q^2_{F1} \rightarrow Q^2_{F2} \rightarrow 1$	$R^2 \rightarrow R^2_0 \rightarrow 0.7,$ $\overline{R^2_m} > 0.5$ $\Delta \overline{R^2_m} < 0.2$ $CCC \rightarrow 0.8$ $Q^2_{F1} \rightarrow Q^2_{F2} \rightarrow 0.8$	$R^2 \rightarrow R^2_0 \rightarrow 0.6,$ $\overline{R^2_m} > 0.5$ $\Delta \overline{R^2_m} < 0.2$ $CCC \rightarrow 0.7$ $Q^2_{F1} \rightarrow Q^2_{F2} \rightarrow 0.7$

Полагали, что модель  $M_i$  обладала высокой прогностической способностью, если для 95% данных тестовой выборки  $TBi$  одновременно выполнялись следующие четыре условия:

- 1) численные значения коэффициентов детерминации  $R^2$ ,  $R^2_0$ ,  $R^{2'}_0$ ,  $Q^2_{F1}$ ,  $Q^2_{F2}$  и критерия CCC были близки между собой и стремились к единице;
- 2) численное значение критерия  $\overline{R^2_m} > 0,5$  при  $\Delta \overline{R^2_m} < 0,2$ ;
- 3) численное значение MAE не превышало 10% от интервала активности соединений  $\Delta lgk_7$  и  $\Delta pIC_{50}$ , моделируемой обучающей выборки  $OB_i$ ;
- 4) величина параметра  $MAE+3 \cdot SD$  не превышала 20% от интервала активности соединений  $\Delta lgk_7$  и  $\Delta pIC_{50}$ , моделируемой обучающей выборки  $OB_i$ .

Прогностическая способность модели  $M_i$  оценивалась как низкая, если для 95% данных тестовой выборки  $TBi$  одновременно:

- 1) численные значения коэффициентов детерминации  $R^2$ ,  $R^2_0$ ,  $R^{2'}_0$ ,  $Q^2_{F1}$ ,  $Q^2_{F2}$  и критерия CCC не превышали порогового значения 0,6;
- 2) численное значение критерия  $\overline{R^2_m} \leq 0,5$  при  $\Delta \overline{R^2_m} \leq 0,2$ ;
- 3) численное значение MAE превышало 15% от интервала активности соединений  $\Delta lgk_7$  и  $\Delta pIC_{50}$ , моделируемой обучающей выборки  $OB_i$ ;

4) величина параметра  $MAE+3 \cdot SD$  превышала 25% от интервала активности соединений  $\Delta lgk_7$  и  $\Delta pIC_{50}$ , моделируемой обучающей выборки  $OB_i$ .

Во всех остальных случаях описательная и прогностическая способность моделей по описанным выше критериям оценивалась как умеренная.

### 3.2. Моделирование количественной взаимосвязи «структура-свойство»

Каждая построенная консенс-модель QSAR/QSPR содержала в себе от 20 до 320 частных регрессионных уравнений с численными значениями критериев  $R^2 > 0,6$ ;  $Q^2 > 0,6$ . Устойчивость всех итоговых консенсус-моделей M1-M144 оценивалась на структурах  $OB1 - OB16$  при скользящем контроле с исключением 20% соединений.

Дополнительно провели независимую проверку предсказательной способности консенсус-моделей M1 – M144 путем тестирования по ней структур антиоксидантов и ингибиторов ЦОГ-2 и 15-ЛОГ, входящих в тестовые выборки  $TB1 - TB16$ . Статистические параметры консенсус-моделей M1 – M144, а также точность предсказаний значений  $lgk_7$  и  $pIC_{50}$ , рассчитанных при сопоставлении экспериментальных и прогнозных значений параметров  $lgk_7$  и  $pIC_{50}$  с помощью программы GUSAR2019, представлены в таблицах 3.2 – 3.5.

Таблица 3.2. Статистические характеристики для оценки описательной способности моделей QSPR M1-M36, рассчитанные с использованием программы GUSAR2019. Модели построены на основе массива данных MD1 и предназначены для прогноза АОА

$$\Delta lgk_7(OB1) = \Delta lgk_7(OB2) = \Delta lgk_7(OB3) = \Delta lgk_7(OB4) = 7.057;$$

$$\Delta lgk_7(TB1) = 6.510; \Delta lgk_7(TB2) = 6.809; \Delta lgk_7(TB3) = 6.550; \Delta lgk_7(TB4) = 6.450$$

	Метод	$OB_i$	Модель	N	$N_{mod}$	$R^2_{OBi}$	$Q^2_{OBi}$	F	SD	V
QNA-дескриптор	SCR	OB1	M1	107	20	0,871	0,786	9,155	0,717	29
		OB2	M10	111	20	0,862	0,774	8,255	0,735	28
		OB3	M19	114	20	0,861	0,752	8,434	0,759	28
		OB4	M28	93	20	0,853	0,730	6,587	0,800	26
	RBF-SCR	OB1	M4	107	20	1,000	0,796	7,088	0,727	29
		OB2	M13	111	20	1,000	0,793	7,070	0,732	28
		OB3	M22	114	20	1,000	0,813	9,141	0,688	28
		OB4	M31	93	20	1,000	0,744	5,093	0,807	25

	Both	OB1	M7	107	20	0,966	0,792	7,250	0,728	29
		OB2	M16	111	20	0,970	0,806	8,099	0,702	28
		OB3	M25	114	20	0,969	0,807	9,340	0,689	28
		OB4	M34	93	20	0,967	0,750	5,729	0,787	25
MNA-дескриптор	SCR	OB1	M2	107	20	0,851	0,780	8,020	0,748	25
		OB2	M11	111	20	0,819	0,728	6,405	0,819	25
		OB3	M20	114	20	0,855	0,789	9,458	0,720	25
		OB4	M29	93	20	0,847	0,778	8,374	0,754	20
	RBF-SCR	OB1	M5	107	20	0,999	0,863	14,976	0,594	25
		OB2	M14	111	20	0,998	0,815	11,307	0,676	25
		OB3	M23	114	20	0,998	0,855	15,585	0,600	25
		OB4	M32	93	20	0,998	0,832	12,978	0,653	20
	Both	OB1	M8	107	20	0,969	0,843	11,437	0,645	25
		OB2	M17	111	20	0,965	0,793	8,745	0,726	25
		OB3	M26	114	20	0,970	0,841	12,680	0,636	25
		OB4	M35	93	20	0,970	0,822	10,770	0,684	20
QNA и MNA-дескрипторы	SCR	OB1	M3	107	320	0,899	0,838	9,047	0,661	28
		OB2	M12	111	320	0,897	0,832	9,156	0,663	28
		OB3	M21	114	320	0,901	0,833	10,085	0,647	29
		OB4	M30	93	320	0,883	0,812	7,894	0,705	23
	RBF-SCR	OB1	M6	107	320	0,999	0,851	9,612	0,642	28
		OB2	M15	111	320	0,999	0,828	8,667	0,676	28
		OB3	M24	114	320	0,999	0,851	10,359	0,628	29
		OB4	M33	93	320	0,999	0,818	8,028	0,699	23
	Both	OB1	M9	107	320	0,979	0,859	9,721	0,632	28
		OB2	M18	111	320	0,979	0,845	9,249	0,651	28
		OB3	M27	114	320	0,979	0,855	10,644	0,620	29
		OB4	M36	93	320	0,977	0,827	8,163	0,688	23

Таблица 3.3. Статистические характеристики для оценки описательной способности моделей QSPR M37-M72, рассчитанные с использованием программы GUSAR2019. Модели построены на основе массива данных MD2 и предназначены для прогноза АОА

$$\Delta \lg k_{7(OB5)} = \Delta \lg k_{7(OB6)} = \Delta \lg k_{7(OB7)} = \Delta \lg k_{7(OB8)} = 7.057;$$

$$\Delta \lg k_{7(TB5)} = 3.350; \Delta \lg k_{7(TB5)} = 4.009; \Delta \lg k_{7(TB7)} = 3.577; \Delta \lg k_{7(TB8)} = 3.148$$

	Метод	OBi	Модель	N	N <sub>mod</sub>	R <sup>2</sup> <sub>Obi</sub>	Q <sup>2</sup> <sub>Obi</sub>	F	SD	V
QNA-дескриптор	SCR	OB5	M37	119	20	0,839	0,738	7,341	0,572	30
		OB6	M46	123	20	0,856	0,780	10,178	0,516	29
		OB7	M55	127	20	0,851	0,768	9,411	0,530	30
		OB8	M64	103	20	0,828	0,743	9,046	0,574	24
	RBF-SCR	OB5	M40	119	20	1,000	0,676	4,391	0,647	30
		OB6	M49	123	20	1,000	0,692	5,360	0,620	29
		OB7	M58	127	20	1,000	0,672	4,843	0,639	30
		OB8	M67	103	20	1,000	0,690	5,440	0,643	24
	Both	OB5	M43	119	20	0,964	0,729	5,888	0,590	30
		OB6	M52	123	20	0,968	0,760	7,675	0,548	29



		OB7	M61	127	20	0,966	0,747	7,022	0,563	30
		OB8	M70	103	20	0,962	0,740	7,337	0,587	24
MNA-дескриптор	SCR	OB5	M38	119	20	0,834	0,744	7,517	0,580	25
		OB6	M47	123	20	0,844	0,746	7,018	0,562	29
		OB7	M56	127	20	0,837	0,742	6,845	0,573	29
		OB8	M65	103	20	0,823	0,729	7,329	0,600	22
	RBF-SCR	OB5	M41	119	20	1,000	0,748	7,250	0,581	25
		OB6	M50	123	20	1,000	0,762	6,790	0,554	29
		OB7	M59	127	20	1,000	0,749	6,664	0,571	29
		OB8	M68	103	20	1,000	0,773	8,476	0,561	22
	Both	OB5	M44	119	20	0,967	0,757	7,499	0,571	25
		OB6	M53	123	20	0,968	0,763	7,008	0,550	29
		OB7	M62	127	20	0,967	0,753	6,827	0,566	29
		OB8	M71	103	20	0,964	0,756	7,891	0,578	22
QNA и MNA-дескрипторы	SCR	OB5	M39	119	320	0,879	0,800	8,757	0,516	28
		OB6	M48	123	320	0,888	0,820	10,996	0,480	28
		OB7	M57	127	320	0,884	0,814	9,621	0,492	30
		OB8	M66	103	320	0,865	0,796	9,437	0,531	23
	RBF-SCR	OB5	M42	119	320	1,000	0,744	5,452	0,593	28
		OB6	M51	123	320	1,000	0,764	6,690	0,559	29
		OB7	M60	127	320	1,000	0,758	5,997	0,570	30
		OB8	M69	103	320	1,000	0,762	6,692	0,584	23
	Both	OB5	M45	119	320	0,975	0,783	7,011	0,546	28
		OB6	M54	123	320	0,976	0,802	8,708	0,512	28
		OB7	M63	127	320	0,976	0,796	7,696	0,523	30
		OB8	M72	103	320	0,973	0,787	8,057	0,551	23

Таблица 3.4. Статистические характеристики для оценки описательной способности моделей QSPR M73-M108, рассчитанные с использованием программы GUSAR2019. Модели построены на основе массива данных MD3 и предназначены для прогноза параметра  $pIC_{50}$  для ингибиторов 15-ЛОГ

$$\Delta pIC_{50 (OB9)} = \Delta pIC_{50 (OB10)} = \Delta pIC_{50 (OB11)} = \Delta pIC_{50 (OB12)} = 3.873;$$

$$\Delta pIC_{50 (TB9)} = 3.585; \Delta pIC_{50 (TB10)} = 3.196; \Delta pIC_{50 (TB11)} = 3.203;$$

$$\Delta pIC_{50 (TB12)} = 3.275$$

	Метод	OBi	Модель	N	N <sub>mod</sub>	R <sup>2</sup> <sub>Obi</sub>	Q <sup>2</sup> <sub>Obi</sub>	F	SD	V
QNA-дескриптор	SCR	OB9	M73	80	20	0,821	0,748	9,963	0,484	16
		OB10	M82	84	20	0,825	0,758	10,429	0,485	17
		OB11	M91	86	20	0,787	0,705	7,849	0,534	18
		OB12	M100	70	20	0,804	0,714	7,608	0,531	15
	RBF-SCR	OB9	M76	80	20	0,995	0,718	9,220	0,511	16
		OB10	M85	84	20	0,997	0,802	14,606	0,437	17
		OB11	M94	86	20	0,995	0,767	11,388	0,473	18
		OB12	M103	70	20	0,996	0,753	10,204	0,492	15
	Both	OB9	M79	80	20	0,960	0,748	9,896	0,484	16
		OB10	M88	84	20	0,962	0,800	13,026	0,443	17

		OB11	M97	86	20	0,954	0,758	9,851	0,486	18
		OB12	M106	70	20	0,959	0,757	9,264	0,491	15
MNA-дескриптор	SCR	OB9	M74	80	20	0,801	0,722	8,014	0,511	17
		OB10	M83	84	20	0,798	0,725	8,749	0,517	16
		OB11	M92	86	20	0,791	0,710	7,233	0,533	18
		OB12	M101	70	20	0,825	0,741	6,444	0,512	17
	RBF-SCR	OB9	M77	80	20	0,983	0,668	7,448	0,553	17
		OB10	M86	84	20	0,985	0,745	11,115	0,495	16
		OB11	M95	86	20	0,984	0,711	8,621	0,527	18
		OB12	M104	70	20	0,982	0,725	7,267	0,518	17
	Both	OB9	M80	80	20	0,953	0,712	7,927	0,518	17
		OB10	M89	84	20	0,955	0,760	10,365	0,486	16
		OB11	M98	86	20	0,954	0,734	8,242	0,511	18
		OB12	M107	70	20	0,959	0,756	7,170	0,495	17
QNA и MNA-дескрипторы	SCR	OB9	M75	80	320	0,839	0,770	8,273	0,477	17
		OB10	M84	84	320	0,842	0,777	8,747	0,480	17
		OB11	M93	86	320	0,826	0,756	7,855	0,500	18
		OB12	M102	70	320	0,842	0,766	7,067	0,499	16
	RBF-SCR	OB9	M78	80	320	0,991	0,725	8,437	0,506	17
		OB10	M87	84	320	0,991	0,783	11,373	0,460	17
		OB11	M96	86	320	0,991	0,779	10,749	0,466	18
		OB12	M105	70	320	0,990	0,769	9,189	0,480	16
	Both	OB9	M81	80	320	0,964	0,761	8,593	0,480	17
		OB10	M90	84	320	0,965	0,798	10,443	0,454	17
		OB11	M99	86	320	0,963	0,787	9,585	0,467	18
		OB12	M108	70	320	0,966	0,787	8,401	0,474	16

Таблица 3.5. Статистические характеристики для оценки описательной способности моделей QSPR M109-M144, рассчитанные с использованием программы GUSAR2019. Модели построены на основе массива данных MD4 и предназначены для для прогноза параметра  $pIC_{50}$  для ингибиторов ЦОГ-2

$$\Delta pIC_{50} (OB13) = \Delta pIC_{50} (OB14) = \Delta pIC_{50} (OB15) = \Delta pIC_{50} (OB16) = 3.980;$$

$$\Delta pIC_{50} (TB13) = 3.770; \Delta pIC_{50} (TB14) = 3.581; \Delta pIC_{50} (TB15) = 3.581;$$

$$\Delta pIC_{50} (TB16) = 3.591$$

	Метод	OBi	Модель	N	N <sub>mod</sub>	R <sup>2</sup> <sub>Obi</sub>	Q <sup>2</sup> <sub>Obi</sub>	F	SD	V
QNA-дескриптор	SCR	OB13	M109	244	20	0,755	0,667	8,007	0,538	47
		OB14	M118	255	20	0,781	0,709	10,132	0,507	46
		OB15	M127	262	20	0,760	0,677	8,505	0,533	50
		OB16	M136	213	20	0,754	0,668	7,608	0,543	41
	RBF-SCR	OB13	M112	244	20	1,000	0,680	8,653	0,528	47
		OB14	M121	255	20	1,000	0,713	10,598	0,502	46
		OB15	M130	262	20	1,000	0,699	9,415	0,514	50
		OB16	M139	213	20	1,000	0,702	8,975	0,515	41
	Both	OB13	M115	244	20	0,948	0,689	8,513	0,521	47
		OB14	M124	255	20	0,952	0,728	10,680	0,491	46

		OB15	M133	262	20	0,948	0,706	9,214	0,509	50
		OB16	M142	213	20	0,948	0,702	8,465	0,516	41
MNA-дескриптор	SCR	OB13	M110	244	20	0,853	0,795	12,837	0,426	50
		OB14	M119	255	20	0,851	0,795	13,099	0,427	51
		OB15	M128	262	20	0,849	0,790	11,903	0,433	56
		OB16	M137	213	20	0,831	0,774	11,890	0,452	41
	RBF-SCR	OB13	M113	244	20	0,994	0,755	10,785	0,464	50
		OB14	M122	255	20	0,995	0,762	11,046	0,460	51
		OB15	M131	262	20	0,995	0,741	9,579	0,478	56
		OB16	M140	213	20	1,000	0,750	10,793	0,473	41
	Both	OB13	M116	244	20	0,965	0,785	12,040	0,437	50
		OB14	M125	255	20	0,964	0,788	12,286	0,436	51
		OB15	M134	262	20	0,964	0,775	10,881	0,448	56
		OB16	M143	213	20	0,964	0,771	11,552	0,455	41
QNA и MNA-дескрипторы	SCR	OB13	M111	244	320	0,816	0,751	10,947	0,470	45
		OB14	M120	255	320	0,825	0,767	12,187	0,457	46
		OB15	M129	262	320	0,814	0,751	10,884	0,472	49
		OB16	M138	213	320	0,803	0,739	10,268	0,486	38
	RBF-SCR	OB13	M114	244	320	0,998	0,736	10,559	0,482	45
		OB14	M123	255	320	0,998	0,754	11,626	0,468	46
		OB15	M132	262	320	0,998	0,738	10,555	0,482	49
		OB16	M141	213	320	1,000	0,739	10,424	0,486	38
	Both	OB13	M117	244	320	0,960	0,751	10,922	0,470	45
		OB14	M126	255	320	0,961	0,769	12,111	0,456	46
		OB15	M135	262	320	0,959	0,753	10,904	0,470	49
		OB16	M144	213	320	0,959	0,747	10,492	0,480	38

Модели M1 – M144 применимы для виртуального скрининга и отбора новых соединений с выраженным антиокислительными и противовоспалительными свойствами в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих соединений.

Как следует из результатов, представленных в таблицах 3.2 – 3.5 программа GUSAR2019 позволяет строить статистически значимые консенсусные QSAR/QSPR-модели ( $R^2 > 0,6$ ,  $Q^2 > 0,6$ ) как для одном конкретного типа дескрипторов QNA- или MNA, так и для обоих типов. Статистические характеристики консенсусных QSAR/QSPR-моделей, построенных на MNA- и QNA-дескрипторах, незначительно отличаются между собой. Этот факт свидетельствует об устойчивости этих моделей. Кроме того, нами проводился анализ предсказательной способности консенсус QSAR/QSPR-моделей M1 – M144 в зависимости от выбора подхода для отбора дескрипторов.

Статистические параметры для их оценки с применением программы XternalValidationPlus 1.2, при сравнении экспериментальных и прогнозных данных  $\lg k_7$  и  $pIC_{50}$ , содержащихся в OB1 – OB16 и TB1 – TB16, представлены на рисунке

3.1. Теоретические значения  $\lg k_7$  и  $pIC_{50}$  предсказаны по комбинированным моделям M12, M15, M18, M48, M51, M54, M84, M87, M90, M129, M132 и M135, построенным на основе сочетания MNA- и QNA-дескрипторов и трех дескрипторов целевой молекулы (характеристика моделей представлены в таблице 3.1) изображены на рисунке 3.1.

Из таблиц 3.2 – 3.5 и рисунка 3.1 следует, что модели M3, M12, M21, M30, M39, M48, M57, M66, M75, M84, M93, M102, M111, M120, M129, M138, построенные с использованием метода SCR, характеризуется низкой описательной и прогностической способностью.

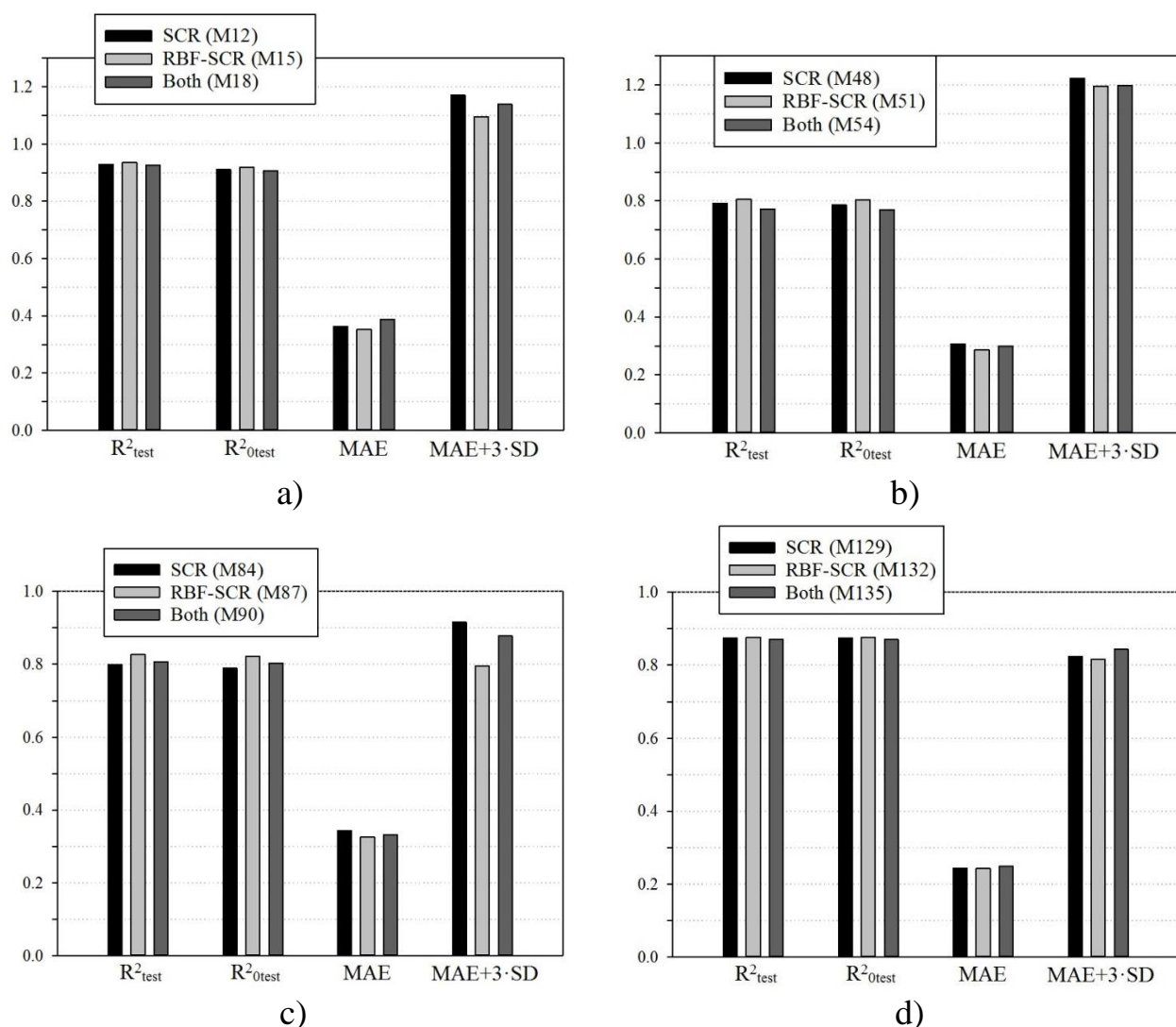


Рисунок 3.1. Сравнение методов отбора дескрипторов, предназначенных для построения моделей прогноза M12, M15 и M18 (a), M48, M51 и M54 (b), M84, M87 и M90 (c) и M129, M132 и M135 (d) на основе значений коэффициентов детерминации и величин MAE

Использование метода RBF-SCR позволило построить модели M6, M15, M24, M33, M42, M51, M60, M69, M78, M87, M96, M105, M114, M123, M132, M141, которые характеризуются высокой описательной и умеренно прогностической способностью, о чем свидетельствуют данные таблиц 3.2 – 3.5 и рисунка 3.1.

Использование метода Both позволило построить модели M9, M18, M27, M36, M45, M54, M63, M72, M81, M90, M99, M108, M117, M126, M135, M144, которые характеризуются умеренно прогностической и высокой описательной способностью (табл. 3.2 – 3.5, рис. 3.1).

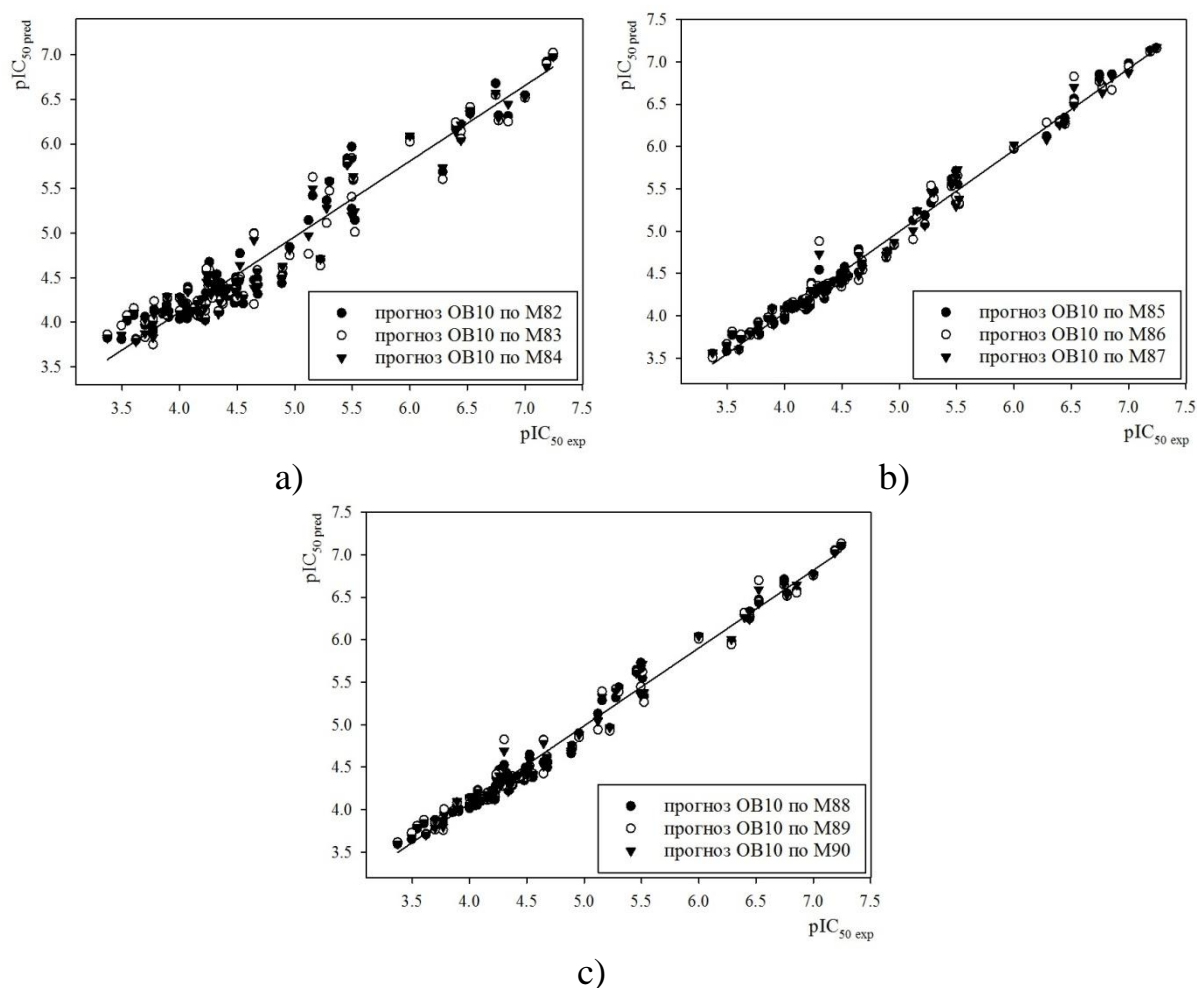


Рисунок 3.5. Сопоставление  $pIC_{50}^{exp}$  с  $pIC_{50}^{pred}$ , предсказанным по моделям M82 – M90 для ингибиторов 15-ЛОГ, содержащихся в OB10, с использованием трех подходов: SCR (a), RBF-SCR (b) и Both (c)

На рисунке 3.2 в качестве примера представлены результаты прогноза параметра  $pIC_{50}$  для структур обучающей выборки OB10 по построенным консен-

сусным QSAR-моделям M82 – M90 в сравнении с экспериментальными данными с использованием трех подходов: SCR, RBF-SCR и Both. Как видно из этого рисунка, результаты прогноза значений  $pIC_{50}$  для ингибиторов 15-ЛОГ, находятся в хорошем соответствии с литературными данными [79-94].

### 3.3. Оценки описательной и прогностической способности консенсус-моделей QSAR/QSPR

Различные принципы расчета коэффициентов детерминации  $R^2$  для структур OB1 – OB16, полученных при оценке описательной и прогностической способности консенсус-моделей M1 – M144 в программах GUSAR2019 и Xternal Validation Plus 1.2, являются причиной расхождения численных значений этих параметров. Программа GUSAR2019 оценивает численное значение параметра активности для тестируемого соединения (при использовании любой консенсус-модели) как средневзвешенное прогнозное значение величины  $lgk_7$  и  $pIC_{50}$  по всем регрессионным зависимостям, входящим в данную консенсус-модель. В отличие от GUSAR2019, в программе Xternal Validation Plus 1.2 реализуется двукратный расчет статистических параметров, основывающийся на результатах сопоставления экспериментальных данных  $lgk_7$  и  $pIC_{50}$  с усредненными данными  $lgk_{7\text{ pred}}$  и  $pIC_{50\text{ pred}}$ , предсказанными с помощью программы GUSAR2019: для 100% и 95% структур обучающей и тестовой выборок без усреднения итоговых результатов.

Внешнюю валидацию моделей QSAR M1 – M144, ориентированных на прогноз параметра  $lgk_7$  и  $pIC_{50}$  для разных классов органических соединений в отношении АОА, 15-ЛОГ и ЦОГ-2, проводили с использованием тестовых выборок TB1 – TB16.

В соответствии с рекомендациями К. Roy с соавторами [107-108], прогностическую способность моделей QSAR/QSPR дополнительно оценивали с использованием двух критериев: расчет которых основан на численном значении MAE: 1) непосредственно самой величины MAE; 2) диапазона разброса прогнозных данных активности с учетом MAE в интервале  $m\sigma$  (или  $mSD$ ):  $MAE+3\cdot SD$ .

В таблице 3.9 представлены предельно допустимые значения параметров на основе MAE в соответствии с критериями оценки прогностической способности консенсусных QSAR/QSPR-моделей, предложенными К. Roy с соавторами [107-108].

Таблица 3.6. Предельно допустимые значения параметров на основе MAE в соответствии с критериями оценки прогностической способности моделей QSAR/QSPR, предложенными К. Roy с соавторами [107-108]

MDi	Предельно допустимые прогностическая способность экспериментальных параметров $\Delta \lg k_7$ и $\Delta pIC_{50}$		
	Высокая	Умеренная	Низкая
Критерий на основе MAE			
MD1	$MAE \leq 0,706$	$0,706 - 1,059$	$1,059 < MAE$
MD2	$MAE \leq 0,706$	$0,706 - 1,059$	$1,059 < MAE$
MD3	$MAE \leq 0,387$	$0,387 - 0,581$	$0,581 < MAE$
MD4	$MAE \leq 0,398$	$0,398 - 0,597$	$0,597 < MAE$
Критерий на основе $MAE + 3 \cdot SD$			
MD1	$MAE + 3 \cdot SD \leq 1,411$	$1,411 - 1,764$	$1,764 < MAE + 3 \cdot SD$
MD2	$MAE + 3 \cdot SD \leq 1,411$	$1,411 - 1,764$	$1,764 < MAE + 3 \cdot SD$
MD3	$MAE + 3 \cdot SD \leq 0,775$	$0,775 - 0,968$	$0,968 < MAE + 3 \cdot SD$
MD4	$MAE + 3 \cdot SD \leq 0,796$	$0,796 - 0,995$	$0,995 < MAE + 3 \cdot SD$

В таблицах 3.7 – 3.10 представлены результаты обработки значений параметров на основе MAE с использованием выше названных критериев (табл. 3.6), для моделей QSAR/QSPR, построенных на основе сочетания MNA- и QNA-дескрипторах.

Таблица 3.7. Численные значения параметров MAE и  $MAE + 3 \cdot SD$ , рассчитанные на основе сравнения экспериментальных и предсказанных значений  $\lg k_7$  (по моделям M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21, M24, M27, M30, M33 и M36)

Метод	OBi	TBi	Mi	Критерий на основе MAE (95%)	
				MAE	$MAE + 3 \cdot SD$
SCR	OB1	TB1	M3	0,336	1,331
	OB2	TB2	M12	0,363	1,170

	OB3	TB3	M21	0,453	1,711
	OB4	TB4	M30	0,464	1,753
		TB2		0,368	1,203
RBF- SCR	OB1	TB1	M6	0,333	1,458
	OB2	TB2	M15	0,353	1,095
	OB3	TB3	M24	0,436	1,780
	OB4	TB4	M33	0,408	1,647
		TB2		0,349	1,058
Both	OB1	TB1	M9	0,328	1,328
	OB2	TB2	M18	0,388	1,138
	OB3	TB3	M27	0,446	1,656
	OB4	TB4	M36	0,441	1,594
		TB2		0,388	1,143

Таблица 3.8. Численные значения параметров MAE и MAE + 3·SD, рассчитанные на основе сравнения экспериментальных и предсказанных значений lgk<sub>7</sub> (по моделям M39, M42, M45, M48, M51, M54, M57, M60, M63, M66, M69 и M72)

Метод	OB <sub>i</sub>	TB <sub>i</sub>	Mi	Критерий на основе MAE (95%)	
				MAE	MAE + 3·SD
SCR	OB5	TB5	M39	0,274	1,001
	OB6	TB6	M48	0,307	1,224
	OB7	TB7	M57	0,204	0,663
	OB8	TB8	M66	0,276	0,994
		TB6		0,318	1,313
RBF- SCR	OB5	TB5	M42	0,257	1,090
	OB6	TB6	M51	0,286	1,196
	OB7	TB7	M60	0,190	0,681
	OB8	TB8	M69	0,269	1,036
		TB6		0,298	1,252
Both	OB5	TB5	M45	0,271	1,026
	OB6	TB6	M54	0,299	1,199
	OB7	TB7	M63	0,195	0,664
	OB8	TB8	M72	0,274	1,003
		TB6		0,313	1,277



Таблица 3.9. Численные значения параметров MAE и MAE + 3·SD, рассчитанные на основе сравнения экспериментальных и предсказанных значений pIC<sub>50</sub> (по моделям M75, M78, M81, M84, M87, M90, M93, M96, M99, M102, M105 и M108)

Метод	OBi	TBi	Mi	Критерий на основе MAE (95%)	
				MAE	MAE + 3·SD
SCR	OB9	TB9	M75	0,337	1,092
	OB10	TB10	M84	0,343	0,915
	OB11	TB11	M93	0,250	0,794
	OB12	TB12	M102	0,327	0,990
		TB10		0,347	1,003
RBF- SCR	OB9	TB9	M78	0,300	1,003
	OB10	TB10	M87	0,326	0,796
	OB11	TB11	M96	0,262	0,930
	OB12	TB12	M105	0,296	0,946
		TB10		0,332	0,889
Both	OB9	TB9	M81	0,319	1,037
	OB10	TB10	M90	0,331	0,878
	OB11	TB11	M99	0,251	0,868
	OB12	TB12	M108	0,313	0,946
		TB10		0,329	0,928

Таблица 3.10. Численные значения параметров MAE и MAE + 3·SD, рассчитанные на основе сравнения экспериментальных и предсказанных значений pIC<sub>50</sub> (по моделям M111, M114, M117, M120, M123, M126, M129, M132, M135, M138, M141 и M144)

Метод	OBi	TBi	Mi	Критерий на основе MAE (95%)	
				MAE	MAE + 3·SD
SCR	OB13	TB13	M111	0,338	0,988
	OB14	TB14	M120	0,325	0,977
	OB15	TB15	M129	0,244	0,824
	OB16	TB16	M138	0,302	0,993
		TB14		0,320	0,990
RBF- SCR	OB13	TB13	M114	0,315	0,996
	OB14	TB14	M123	0,303	0,972
	OB15	TB15	M132	0,243	0,817
	OB16	TB16	M141	0,294	0,966

		TB14		0,300	0,974
Both	OB13	TB13	M117	0,332	0,957
	OB14	TB14	M126	0,313	0,966
	OB15	TB15	M135	0,250	0,844
	OB16	TB16	M144	0,289	0,965
		TB14		0,307	0,975

Прогностическую способность моделей оценивали, как высокую, если величина ошибки MAE при прогнозе численных значений  $\lg k_7$  и  $pIC_{50}$  для 95% соединений тестовой выборки, составляла 10% от диапазона значений  $\lg k_7$  и  $pIC_{50}$  обучающей выборки, на основе которой строилась модель QSAR/QSPR. При этом одновременно должно выполняться следующее соотношение:  $MAE+3 \cdot SD \leq 0,2 \cdot \Delta \lg k_7(OB_i)$  и  $MAE+3 \cdot SD \leq 0,2 \cdot \Delta pIC_{50}(OB_i)$ , где  $\Delta \lg k_7$  – диапазон значений  $\lg k_7$ ,  $\Delta pIC_{50}$  – диапазон значений  $pIC_{50}$ , в котором находятся структуры обучающей выборки.

Полагали, что прогностическая способность модели является низкой, если численное значение MAE при прогнозе параметра  $pIC_{50}$  для 95% соединений тестовой выборки, составляло свыше 15% от диапазона обучающей выборки, используемой при построении модели QSAR/QSPR. В этом случае учитывали условие выполнимости соотношения:  $MAE+3 \cdot SD > 0,25 \cdot \Delta \lg k_7(OB_i)$  и  $MAE+3 \cdot SD > 0,25 \cdot \Delta pIC_{50}(OB_i)$  [107-108]. Прогнозы, которые не попадали ни под одно из вышеуказанных условий, оценивали, как умеренные.

В соответствии с этими двумя критериями, прогностическую способность моделей M3, M9, M12, M15 и M18 (см. таблицу 3.7), построенных на основе обучающих выборок OB1 – OB2, оценивали, как высокую на обеих тестовых выборках TB1 и TB2. Так как значение критерия  $MAE+3 \cdot SD$  находилось на границе допустимого порогового значения, равного 1,411, прогностическую способность модели M24 на 95%-ном объеме выборки TB3 оценивали, как низкую, соответственно. В то же время на основании этих двух пороговых значений прогностическую способность моделей M30, M33 и M36 на выборке TB4 можно оценить, как умеренную, а на выборке TB2 – как высокую. Остальные

модели M6, M21 и M27 на тестовых выборках TB1 и TB3 продемонстрировали умеренную прогностическую способность. Численное значение MAE и критерия  $MAE+3 \cdot SD$  при прогнозе  $lgk_7$  для 95% соединений выборок TB1, TB3 и TB4 не превышало значений 1,411 и 1,764.

Модели M39, M42, M45, M48, M51, M54, M57, M60, M63, M66, M69 и M72, построенные на основе обучающих выборок OB5 – OB8, характеризуются высокой прогностической способностью (табл. 3.8).

Численное значение MAE и критерия  $MAE+3 \cdot SD_{(TBi)}$ , полученные при оценке прогностической способности моделей M75, M78 и M81 на основе параметра  $pIC_{50}$  для 95% соединений выборки TB1, свидетельствует о низкой прогностической способности данных регрессионных зависимостей, так как значение критерия  $MAE+3 \cdot SD$  находилось за пределами границы допустимого порогового значения, равного 0,968 (табл. 3.6, 3.9). Прогностическую способность моделей M84, M87, M90, M93, M96 и M99 оценивали, как умеренную, так как численные значения параметров на основе MAE для 95% соединений выборок TB10 и TB11 и находилось в интервале 0,775 – 0,968. В то же время на основании этих двух пороговых значений прогностическую способность моделей M105 и M108 для соединений TB10 и TB12 (95% данных) можно оценить, как умеренную, а модель M102 – как низкую.

Моделей M111, M117, M120, M123, M126, M129, M132, M135, M138, M141 и M144, построенные на основе обучающих выборок OB13 – OB16, характеризуются умеренной прогностической способностью. Исходя из данных таблицы 3.10, прогностическая способность модели M114 описывалась как низкая.

Таким образом, на основании сопоставительного анализа статистических характеристик и ошибок прогноза параметров  $lgk_7$  и  $pIC_{50}$  для структур обучающих и тестовых выборок большинство из построенных нами моделей QSAR/QSPR характеризуются достаточно высокой описательной и умеренной

прогностической способностью. Они могут быть использованы для виртуального скрининга виртуальных библиотек и баз данных с целью поиска новых ингибиторов АОА, 15-ЛОГ и ЦОГ-2.

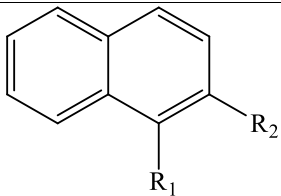
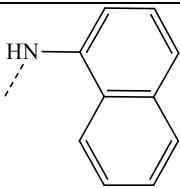
### 3.4. Структурный анализ биологически активных веществ

Дополнительно проведен структурный анализ антиоксидантов и ингибиторов 15-ЛОГ и ЦОГ-2 с выявлением «слабых» и «сильных» функциональных групп. Результаты анализа представлены в таблицах 3.19 – 3.31 и рисунках 3.6 – 3.8.

#### 3.4.1. Структурный анализ эффективных антиоксидантов

Структурный анализ антиоксидантов, содержащихся в массивах данных MD1 – MD2, авторами работ [66-78] не проводился. Результаты структурного анализа производных нафталина, амина, бензола и фенола с общими структурными формулами I – IV (рис. 2.2) представлены в таблицах 3.11 – 3.12.

Таблица 3.11. Влияние структурных особенностей на антиоксидантную активность соединений с общими структурными формулами I – II, IV

Шифр	Структура		$\lg k_7^{\text{exp}}$	Оценка их вклада в активность
				
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		
AO1	-NH <sub>2</sub>	-H	4,12	Вещество сравнения
AO2	-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	5,15	↑
AO3		-H	6,00	↑
AO4	-H	-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	5,00	Вещество сравнения

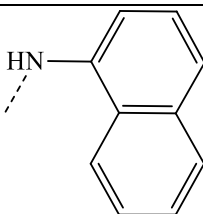
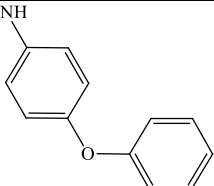
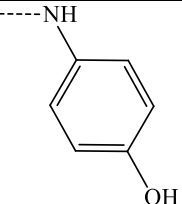
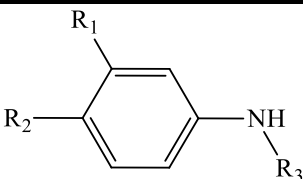
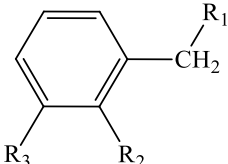
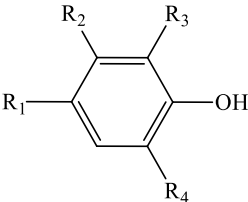
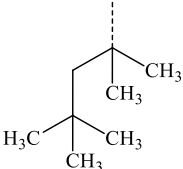
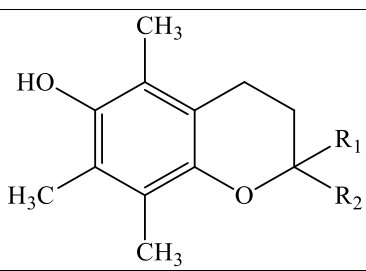
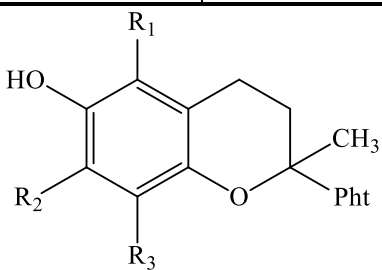
AO5	-H		5,26	↑	
AO6	-H		5,68	↑	
AO7	-H		6,20	↑	
					
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>		
AO8	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	3,60	Вещество сравнения
AO9	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	3,70	↑
AO10	-NH <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	2,95	↓
AO11	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	4,08	↑
AO12	-H	-COOCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	2,30	↓
AO13	-H	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	4,64	↑
AO14	-H	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> Cl	4,26	↑
AO15	-H	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	5,30	↑
AO16	-H	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6,23	↑
AO17	-H	-H	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> NO <sub>2</sub>	3,78	↑
					
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>		
AO48	-H	-H	-H	0,10	Вещество сравнения
AO49	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	0,20	↑
AO50	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	0,20	↑
AO51	-H	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0,14	—
AO52	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	0,15	—

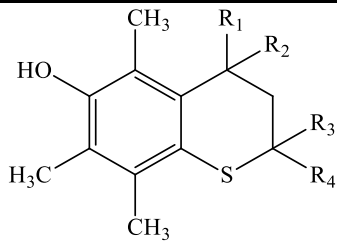
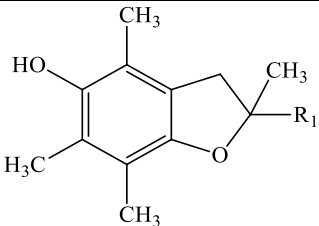
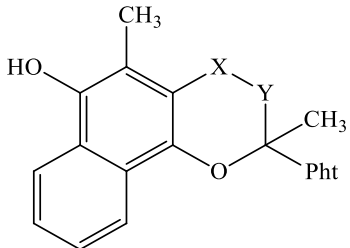
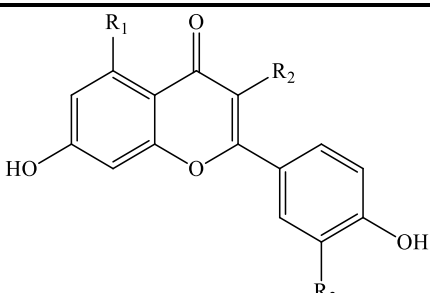
Таблица 3.12. Влияние пара, орто и мета заместителей на антиоксидантную активность соединений с общей структурной формулой III

Шифр	Структура				$\lg k_7^{\text{exp}}$	Оценка их вклада в активность
						
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>		
AO18	-H	-H	-H	-H	3,48	Вещество сравнения
AO19	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	4,68	↑
AO20	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	-H	4,30	↑
AO21	-Cl	-H	-H	-H	4,08	↑
AO22	-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	-H	6,00	↑
AO23	-CN	-H	-H	-H	3,81	↑
AO24		-H	-H	-H	4,28	↑
AO25	-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	-H	-H	-H	4,58	↑
AO26	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	-H	-H	4,21	↑
AO27	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	4,40	↑
AO28	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	3,97	↑
AO29	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	4,30	↓
AO30	-H	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-H	4,22	↑
AO31	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-H	4,61	↑
AO32	- CH=CHCOOH	-H	-OH	-H	6,18	↑
AO33	-COOH	-H	-OH	-OH	6,08	↑
AO34	-H	-OCH <sub>3</sub>	-H	-H	3,76	↑
AO35	-H	-Cl	-H	-H	4,09	↑
AO36	-OH	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	6,22	↑
AO37	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	4,59	↑
AO38	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	4,76	↑
AO39	-CH <sub>3</sub>	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-H	4,64	↑
AO40	-CH <sub>3</sub>	-H	- C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	-H	4,16	↑
AO41	-H	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	3,70	Вещество сравнения
AO42	-H	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	4,20	↑
AO43	-CN	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	3,23	↓
AO44	-CH <sub>3</sub>	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	4,00	↑
AO45	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	4,21	↑
AO46	-OCH <sub>3</sub>	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	4,89	↑
AO47	-Cl	-H	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	3,83	↑

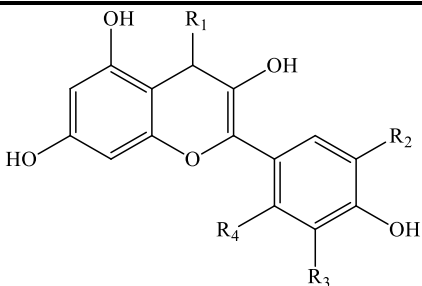
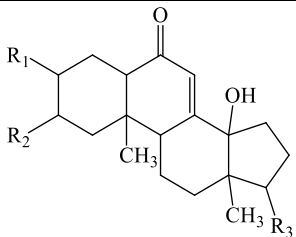
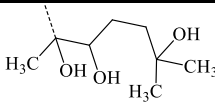
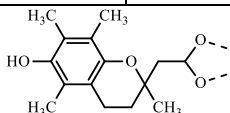
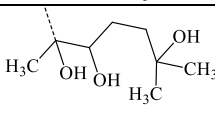
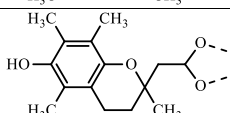
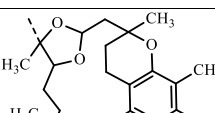
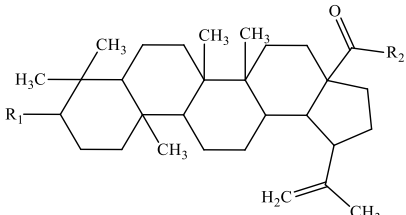
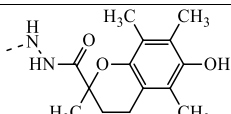
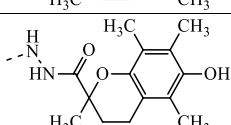
Результаты структурного анализа серосодержащих алкилфенолов, хромана, бетулоновых и бетулиновых кислот, с общими структурными формулами V – XIII (рис. 2.2) приведены в таблице 3.13. Структурный анализ этих соединений авторами работ [66-78] не проводился.

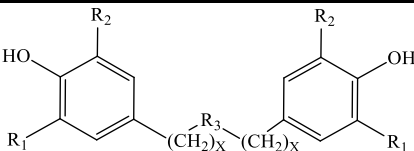
Таблица 3.13. Структурный анализ антиоксидантов с общими структурными формулами V – XIII

Шифр	Структура			$\lg k_7^{\text{exp}}$	Оценка их вклада в активность
					
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>			
AO53	-H	-H		6,43	Вещество сравнения
AO54	-CH <sub>3</sub>	-Ph <sup>t</sup>		6,46	↑
AO55	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH		6,43	—
AO56	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>		6,18	↓
AO57	-CH <sub>3</sub>	-COOH		6,04	↓
AO58	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> COOH		6,28	↓
AO59	-CH <sub>3</sub>	-COOCH <sub>3</sub>		6,26	↓
AO60	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> COOCH <sub>3</sub>		6,43	—
					
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>		
AO61	-H	-H	-H	5,64	Вещество сравнения
AO62	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	6,11	↑
AO63	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	6,15	↑
AO64	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	6,00	↑
AO65	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	6,26	↑
AO66	-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	5,77	↑
AO67	-CH <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-H	6,23	↑

						
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>		
AO68	-H	-H	-H	-H	6,32	Вещество сравнения
AO69	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	6,45	↑
AO70	-H	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	6,22	↓
AO71	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	6,26	↓
AO72	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-Ph	6,16	↓
AO73	-H	-H	-CH <sub>3</sub>	-COOCH <sub>3</sub>	5,93	↓
						
	R <sub>1</sub>					
AO74	-H				6,73	Вещество сравнения
AO75	-CH <sub>3</sub>				6,76	—
AO76	-COOH				6,20	↓
						
	-X-Y-					
AO77	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -				7,06	Вещество сравнения
AO78	-CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub> -				7,01	↓
						
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>			
AO79	-OH	-OH	-H		5,11	Вещество сравнения
AO80	-OH	-OH	-OH		6,28	↑
AO81	-OH	-H	-OH		6,18	↑
AO82	-H	-OH	-OH		6,30	↑



						
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>		
AO83	=O	-H	-H	-H	3,30	Вещество сравнения
AO84	-H	-OH	-H	-H	6,20	↑
AO85	-H	-OH	-OH	-H	6,51	↑
AO86	=O	-H	-H	-OH	4,00	↑
AO87	=O	-H	-OH	-H	5,95	↑
						
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>			
AO88	-OH	-OH			3,30	Вещество сравнения
AO89					5,20	↑
AO90					5,04	↑
						
	R <sub>1</sub>		R <sub>2</sub>			
AO91	-OH		-OH		3,43	Вещество сравнения
AO92	-OH				4,88	↑
AO93	=O				4,70	↑

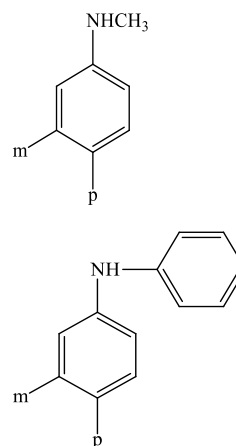
						
	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>		
AO94	3	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-S	5,11	Вещество сравнения
AO95	3	-CH <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-S	5,11	—
AO96	3	- C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-S	4,38	↓
AO97	0	- C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	-SC(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> S-	4,36	↓

<sup>1</sup> Pht = CH<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CHCH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>H

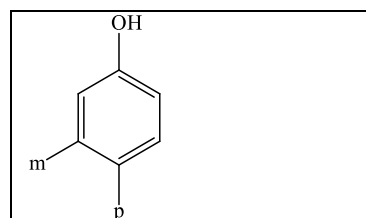
Анализ аминов и фенолов с общими структурными формулами I – XIII (рис. 2.2, табл. 3.11 – 3.13) позволил заключить, что значения  $\lg k_7$  для пространственно-замещенных фенолов сильно зависят от резонансного действия пара-заместителей. Функциональные группы с положительным резонансным эффектом увеличивают  $\lg k_7$  (табл. 3.14, рис. 3.3). Такое влияние известно в физической органической химии и объясняется усилением сопряжения в ароматической системе из-за наличия функциональных групп с положительным мезомерным эффектом. При этом полевые и индукционные эффекты не оказывают заметного влияния на АОА фенолов с пара-заместителями (табл. 3.14, рис. 3.3) [38-39]. Эффекты мета-заместителей не учитывались из-за отсутствия таких структур в обучающих выборках.

Таблица 3.14. Электронные эффекты мета и пара заместителей на значения  $\lg k_7$  соединений с общими структурными формулами II – III

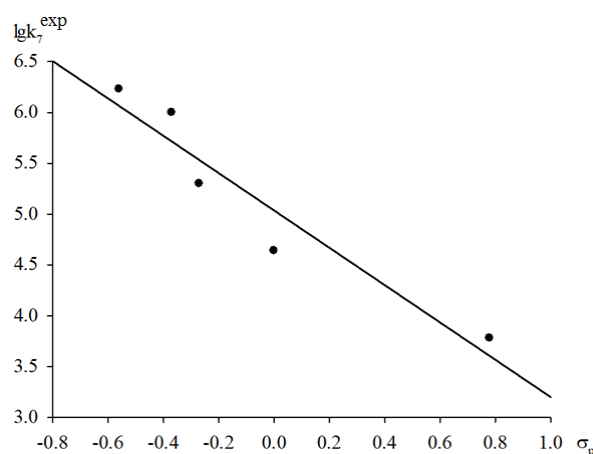
AOi	Ri	$\sigma_p$	$\sigma_m$	F	R	$\lg k_7^{\text{exp}}$
AO8	-H	0,00	0,00	0,03	0,00	3,60
AO11	-CH <sub>3</sub>	-0,17	—	0,01	-0,18	4,08
AO12	-COOCH <sub>3</sub>	0,45	—	0,34	0,11	2,96
AO9	-CH <sub>3</sub>	—	-0,07	0,01	-0,18	3,70
AO13	-H	0,00	0,00	0,03	0,00	4,64
AO16	-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,56	—	0,22	-0,78	6,23
AO15	-OCH <sub>3</sub>	-0,27	—	0,29	-0,56	5,3
AO17	-NO <sub>2</sub>	0,78	—	0,65	0,13	3,78
AO22	-OH	-0,37	—	0,33	-0,7	6,00
AO14	-Cl	—	0,37	0,42	-0,19	4,26
AO18	-H	0,00	0,00	0,00	0,00	3,48
AO21	-Cl	0,23	—	0,42	-0,19	3,67



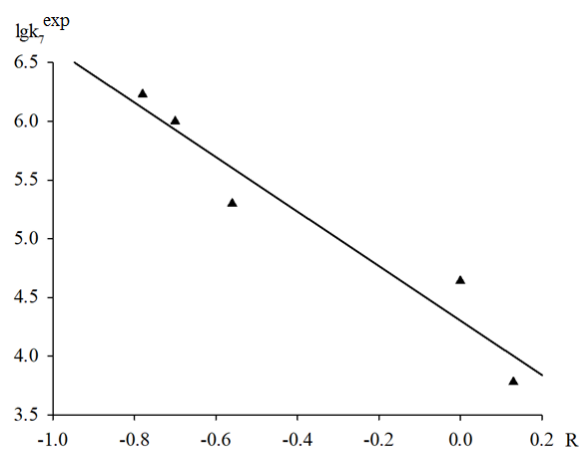
AO20	-CH <sub>3</sub>	-0,17	—	0,01	-0,18	4,30
AO19	-OCH <sub>3</sub>	-0,27	—	0,29	-0,56	4,68
AO25	-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	-0,15	—	0,03	-0,18	4,58
AO24	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-0,18	—	0,03	-0,21	4,21
AO23	-CN	0,66	—	0,51	0,15	3,81
AO22	-NHC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-0,56	—	0,22	-0,78	6,00
AO35	-Cl	—	0,37	0,42	-0,19	4,09
AO34	-OCH <sub>3</sub>	—	0,12	0,29	-0,56	3,76



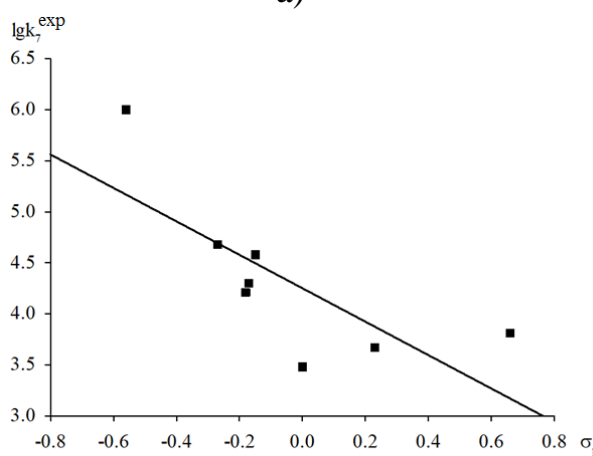
Замена группы -ОН на -Н в пара-положении приводит к исчезновению АОА с общей структурной формулой IV (рис. 2.2, табл. 3.11). На основании сравнения  $\lg k_7$  для соединений АО11 и АО20 (табл. 3.14) можно заключить, что замена аминотетильной группы на ОН-группу почти не влияет на АОА. В то же время введение одной метильной группы в мета-положение при наличии ОН-группы в пара-положении усиливает АОА (АО36). При замене ОН-группы на метильную группу наблюдается обратный эффект (АО28).



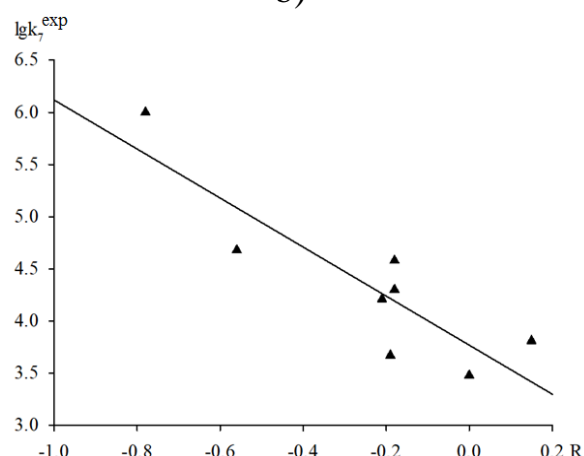
a)



b)



c)



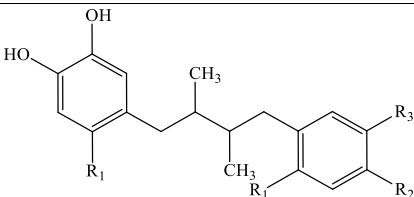
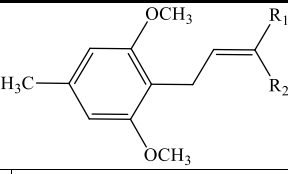
d)

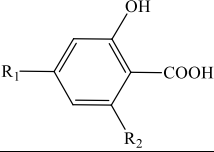
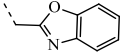
Рисунок 3.3. Влияние индуктивного и резонансного эффекта пара-заместителей на значения  $\lg k_7$  с общими структурными формулами II (a, b) и III (c, d)

### 3.4.2. Структурный анализ ингибиторов 15-ЛОГ

Структурный анализ ингибиторов 15-ЛОГ, который выполнен с использованием программы GUSAR2019, согласуется на 80% с результатами SAR исследований, выполненных авторами [79-94]. В результате структурного анализа ингибиторов 15-ЛОГ с общими структурными формулами XIV – XXIV (рис. 2.3) выявлено, что ингибирующая активность соединений **4** и **5** повышается при замене атома водорода (**1**) в орто-положении на хлор и бром (табл. 3.15). При этом чем длинее алкильная цепь в положении 2 бензольного кольца, тем выше ингибиторная активность соединений (**6** – **9**) (табл. 3.15). В ряду производных анакардовой кислоты влияние длины алкильной цепи и наличие *sp*<sup>2</sup>-гибридизованных атомов углерода в середине разветвленной углеродной цепи, связанные с ароматическим каркасом в положении 2, аналогично влияет на ингибиторную активность (**12** – **14**) (табл. 3.15).

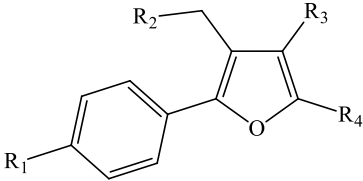
Таблица 3.15. Влияние структурных признаков на активность ингибиторов 15-ЛОГ с общими структурными формулами XIV – XV

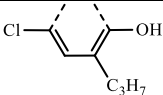
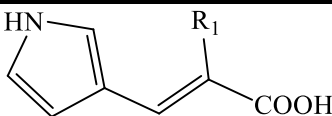
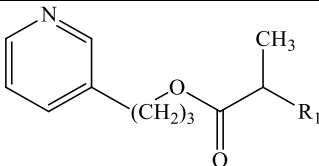
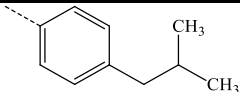
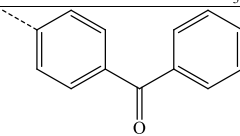
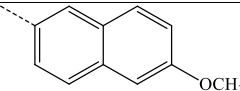
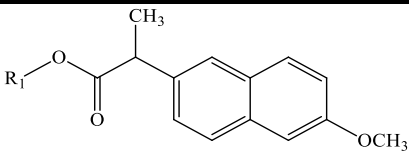
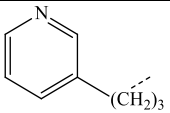
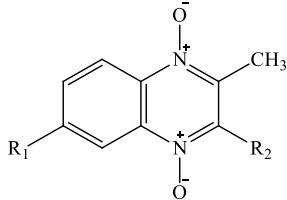
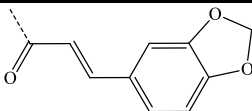
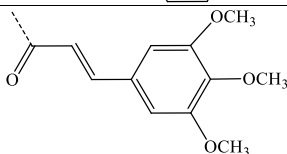
Шифр	Структура			IC <sub>50</sub> <sup>exp</sup> , nM	Оценка их вклада в активность
					
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>		
1	-H	-OH	-OH	180	Вещество сравнения
2	-H	-OH	-OCH <sub>3</sub>	170	↑
3	-H	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	3100	↓
4	-Cl	-OH	-OH	65	↑
5	-Br	-OH	-OH	57	↑
					
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>			
6	-H	-H		30500	Вещество сравнения
7	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>		7600	↑

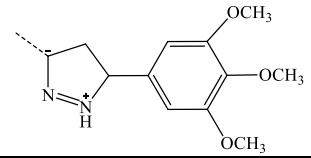
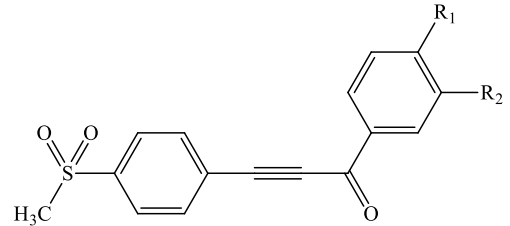
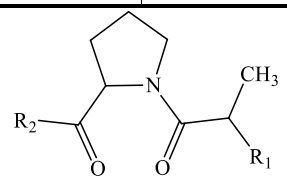
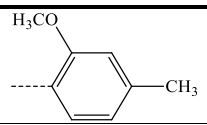
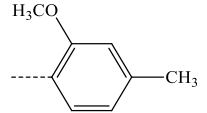
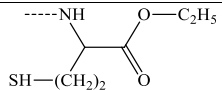
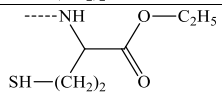
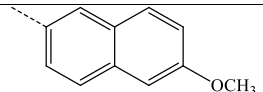
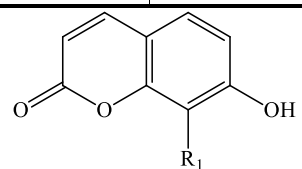
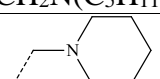
8	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	5300	↑
9	-CH <sub>3</sub>	- CH <sub>3</sub> ((CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH=C(CH <sub>3</sub> )CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> H	520	↑
				
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		
10	-H	-C <sub>15</sub> H <sub>31</sub>	51900	Вещество сравнения
11	-H	-OC <sub>14</sub> H <sub>29</sub>	55400	↓
12	-H	-C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> CH=CHC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	50000	↑
13	-H	-C <sub>9</sub> H <sub>18</sub> CH=CHC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	6000	↑
14	-OH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	11100	↑
15	-OH		58500	↓

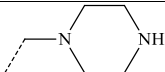
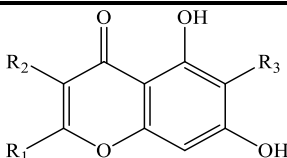
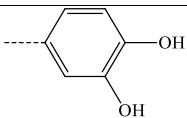
Результаты анализа вклада производных пиримидина, нафила, хиноксалина, метансульфанилпропила, пролина и хромана в активность ингибиторов 15-ЛОГ с общими структурными формулами XVI – XXIV (рис. 2.3) представлены в таблице 3.16. Как видно из таблицы 3.16, производные пиримидина и нафила показывают хорошие результаты при использовании их в сочетании друг с другом (**29**). В случае с производными хиноксалина активность увеличивается при замене метоксобензольного кольца (**32**, **33**) на бензодиоксоловый фрагмент (**31**).

Таблица 3.16. Влияние структурных признаков на активность ингибиторов 15-ЛОГ с общими структурными формулами XVI – XXIV

Шифр	Структура				IC <sub>50</sub> <sup>exp</sup> , nM	Оценка их вклада в активность
						
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>		
16	-H	-COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-COOCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	78500	Вещество сравнения
17	-H	-COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	287000	↓
18	-CH <sub>3</sub>	-COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	-COOCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	22100	↑
19	-CH <sub>3</sub>	-COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	22600	↑
20	-Cl	-COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	-COOCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	32500	↑
21	-Cl	-COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Cl	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	32000	↑

22	-Br	-COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br	-COOCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	12800	↑
23	-Br	-COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub> Br	-COOC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub>	21200	↑
24	-OCH <sub>3</sub>	-H			30000	↑
						
	R <sub>1</sub>					
25	-H				170000	Вещество сравнения
26	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>				70000	↑
						
	R <sub>1</sub>					
27					45000	Вещество сравнения
28					145000	↓
29					28000	↑
						
	R <sub>1</sub>					
29					28000	Вещество сравнения
30	-H				220000	↑
						
	R <sub>1</sub>		R <sub>2</sub>			
31	-H				31000	Вещество сравнения
32	-H				42000	↓

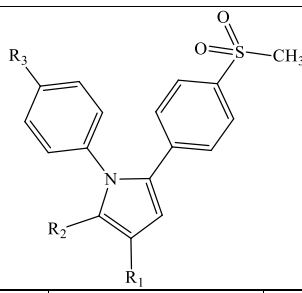
33	-F		70000	↓
				
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		
34	-OCH <sub>3</sub>	-H	3500	Вещество сравнения
35	-OCH <sub>3</sub>	-OH	300	↑
36	-H	-OH	300	↑
37	-OH	-H	300	↑
38	-CN	-H	1000	↑
39	-SCH <sub>3</sub>	-H	360	↑
40	-COOCH <sub>3</sub>	-H	5000	↓
41	-H	-OCH <sub>3</sub>	9000	↓
42	-H	-NO <sub>2</sub>	3500	—
				
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>		
43		-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	140000	Вещество сравнения
44		-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	60000	↑
45		-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> COC <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	170000	↓
46			48000	↑
47	-OC <sub>2</sub> H <sub>4</sub> OH	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	320000	↓
48	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ONO <sub>2</sub>	-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	240000	↓
				
	R <sub>1</sub>			
49	-H		43000	Вещество сравнения
50	-CH <sub>2</sub> N(C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> ) <sub>2</sub>		13000	↑
51			37000	↑

52				100000	↓
53	-CH <sub>2</sub> NH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>			41000	↑
54	-CH <sub>2</sub> NHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>			52000	↓
					
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>		
55	-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	-H	-OH	22600	Вещество сравнения
56		-H	-H	3200	↑
57	-H	- C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> OCH <sub>3</sub>	-H	100000	↓

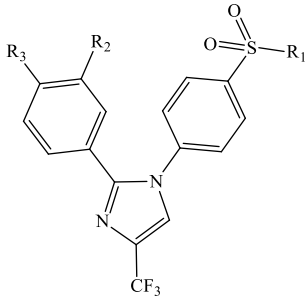
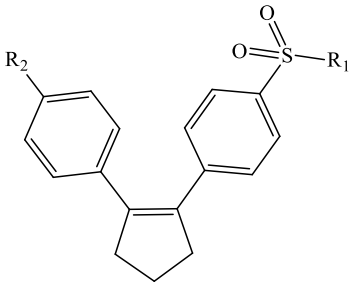
### 3.4.3. Структурный анализ ингибиторов ЦОГ-2

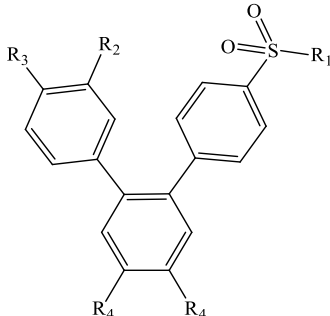
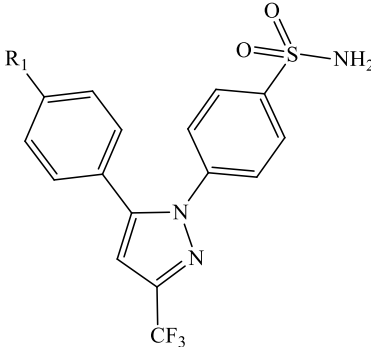
Структурный анализ ингибиторов ЦОГ-2 выполнен с помощью программы GUSAR2019. Полученные данные (табл. 3.17) хорошо согласуются с результатами SAR-анализа на 80%, выполненного авторами статьи [95], которые выполняли биологическое исследование. Так, например, как в соответствии с данными программы GUSAR2019, так и с данными авторов статьи [95] в ряду ингибиторов ЦОГ-2 из класса диарилгетероциклических производных с общими структурными формулами XXVII – XXXV (рис. 2.4), замена сульфаниламидной группы (**74**) в ароматическом кольце на метансульфанильную (**82**) значительно снижает эффект ингибирования (табл. 3.17).

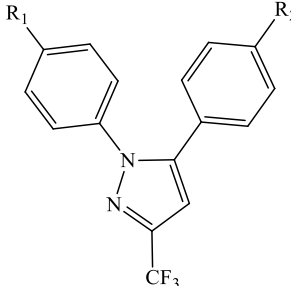
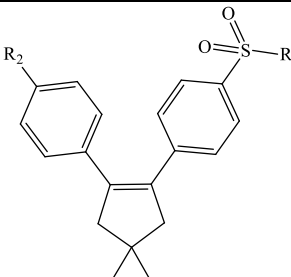
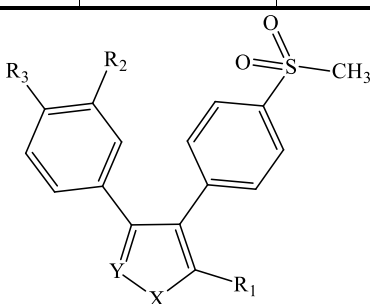


Таблица 3.17. Влияние структурных признаков на активность ингибиторов ЦОГ-2 с общими структурными формулами XXVII – XXXV

Шифр	Структура			IC <sub>50</sub> <sup>exp</sup> , nM	Оценка их вклада в активность
					
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>		
68	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	60	Вещество сравнения
69	-H	-CH <sub>3</sub>	-F	60	—



70	-H	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	40	↑
71	-H	-H	-F	513	↓
72	-H	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	79,4	↓
73	-H	-CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	2884	↓
					
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>		
74	-NH <sub>2</sub>	-H	-H	40	Вещество сравнения
75	-NH <sub>2</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	40	—
76	-NH <sub>2</sub>	-H	-F	10	↑
77	-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	30	↑
78	-NH <sub>2</sub>	-H	-Cl	10	↑
79	-NH <sub>2</sub>	-Br	-H	7,1	↑
80	-NH <sub>2</sub>	-Cl	-H	7,9	↑
81	-NH <sub>2</sub>	-F	-H	30,2	↑
82	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	120,2	Вещество сравнения
83	-CH <sub>3</sub>	-H	-CH <sub>3</sub>	158,5	↓
84	-CH <sub>3</sub>	-H	-SCH <sub>3</sub>	158,5	↓
85	-CH <sub>3</sub>	-H	-F	100	↑
86	-CH <sub>3</sub>	-H	-Cl	109,7	↑
87	-CH <sub>3</sub>	-H	-OCH <sub>3</sub>	575,4	↓
88	-CH <sub>3</sub>	-H	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	708	↓
89	-CH <sub>3</sub>	-H	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	5754,4	↓
90	-CH <sub>3</sub>	-SCH <sub>3</sub>	-H	346,7	↓
91	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-H	60,3	↑
92	-CH <sub>3</sub>	-Br	-H	79,4	↑
93	-CH <sub>3</sub>	-F	-H	120,2	—
94	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-H	346,7	↓
95	-CH <sub>3</sub>	-NHCH <sub>3</sub>	-H	912	↓
96	-CH <sub>3</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-H	3236	↓
97	-CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>	-H	5888,4	↓
					
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>			
98	-CH <sub>3</sub>	-F		26	Вещество сравнения

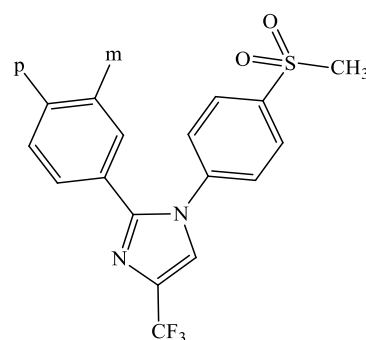
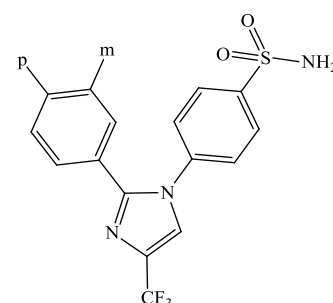
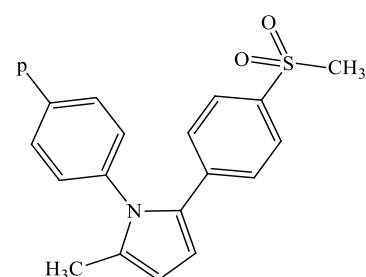
99	-CH <sub>3</sub>	-SCH <sub>3</sub>	218,8	↓		
100	-CH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	5	↑		
101	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OH	3236	↓		
102	-NH <sub>2</sub>	-F	7	↑		
103	-NH <sub>2</sub>	-Cl	3	↑		
104	-CH <sub>3</sub>	-CF <sub>3</sub>	871	↓		
105	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	6607	↓		
106	-NH <sub>2</sub>	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	2	↑		
107	-NH <sub>2</sub>	-OCH <sub>3</sub>	2	↑		
108	-NH <sub>2</sub>	-CF <sub>3</sub>	151,4	↓		
	<div></div>					
	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>		
109	-NH <sub>2</sub>	-H	-F	-H	62	Вещество сравнения
110	-CH <sub>3</sub>	-H	-F	-H	257	↓
111	-NH <sub>2</sub>	-H	-F	-F	4	↑
112	-CH <sub>3</sub>	-H	-F	-F	14	↑
113	-NH <sub>2</sub>	-Cl	-F	-F	10	↑
114	-NH <sub>2</sub>	-Cl	-OCH <sub>3</sub>	-F	2	↑
115	-CH <sub>3</sub>	-Cl	-F	-H	363	↓
	<div></div>					
	R <sub>1</sub>					
116	-H				32,4	Вещество сравнения
117	-CH <sub>3</sub>				40	↓
118	-OCH <sub>3</sub>				8	↑
119	-NO <sub>2</sub>				2630	↓
120	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>				4,7	↑
121	-NHCH <sub>3</sub>				15,9	↑
122	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>				645,7	↓

							
	R1	R2					
123	-NH2	-SO2NH2		338,8	Вещество сравнения		
124	-OCH3	-OCH3		758,6	↓		
125	-Cl	-Cl		4786,3	↓		
126	-OCH3	-Cl		758,6	↓		
							
	R1	R2	R3				
127	-CH3	-H	-F	7,6	Вещество сравнения		
128	-CH3	-H	-OCH3	5	↑		
129	-NH2	-H	-Cl	1	↑		
130	-NH2	-H	-F	3	↑		
131	-NH2	-H	-OCF3	129	↓		
132	-NH2	-H	-OCH3	1	↑		
133	-CH3	-H	-Cl	1	↑		
134	-CH3	-H	-CH3	1,5	↑		
135	-CH3	-H	-OCF3	135	↓		
							
	X	Y	R1	R2	R3		
136		-CH=	-H	-H	-F	26	Вещество сравнения
137	-S-	-CH=	-Br	-H	-F	10	↑
138		-CH=	-H	-Cl	-OCH3	26	—
139	-O-	-N=	-H	-H	-H	5	↑
140	-O-	-N=	-CH2OH	-H	-H	182	↓

Замена атома -Н (**82**) на -Br (**92**) в мета-положении увеличивает ингибиторную активность соединений с общей структурной формулой XXVIII (рис. 2.4, табл. 3.17). Противоположный эффект наблюдается в случае введения аминогруппы (**97**) в то же положение (табл. 3.18, рис. 3.4). На активность сульфонамидных производных важное влияние оказывает наличие фтора (**102**), хлора (**103**) и метоксигруппы (**107**). Наличие данных функциональных групп в пара-положении бензольного кольца увеличивает их ингибиторную активность в отношении ЦОГ-2 (табл. 3.19, рис. 3.5).

Таблица 3.18. Электронные эффекты мета и пара заместителей на значения  $pIC_{50}$  соединений с общими структурными формулами XXVII – XXVIII

Шифр	Ri	$\sigma_p$	$\sigma_m$	F	R	$pIC_{50}^{exp}$
68	-H	0,00	0,00	0,03	0,00	7,22
70	-CH <sub>3</sub>	-0,17	—	0,01	-0,18	7,40
71	-F	0,06	—	0,45	-0,39	7,22
72	-CF <sub>3</sub>	0,54	—	0,38	0,16	7,10
73	-COCH <sub>3</sub>	0,50	—	0,33	0,17	5,54
74	-H	0,00	0,00	0,03	0,00	7,40
75	-CH <sub>3</sub>	-0,17	—	0,01	-0,18	7,40
76	-F	0,06	—	0,45	-0,39	8,00
78	-Cl	0,23	—	0,42	-0,19	8,00
77	-CH <sub>3</sub>	—	-0,07	0,01	-0,18	7,52
79	-Br	—	0,39	0,45	-0,22	8,15
80	-Cl	—	0,37	0,42	-0,19	8,10
81	-F	—	0,34	0,45	-0,39	7,52
82	-H	0,00	0,00	0,03	0,00	6,92
83	-CH <sub>3</sub>	-0,17	—	0,01	-0,18	6,80
84	-SCH <sub>3</sub>	0,00	—	0,23	-0,23	6,80
85	-F	0,06	—	0,45	-0,39	7,00
86	-Cl	0,23	—	0,42	-0,19	6,96
87	-OCH <sub>3</sub>	-0,27	—	0,29	-0,56	6,24
88	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0,83	—	0,15	-0,98	6,15
90	-SCH <sub>3</sub>	—	0,15	0,23	-0,23	6,46
91	-Cl	—	0,37	0,42	-0,19	7,22
92	-Br	—	0,39	0,45	-0,22	7,10
93	-F	—	0,34	0,45	-0,39	6,92
94	-OCH <sub>3</sub>	—	0,12	0,29	-0,56	6,46
95	-NHCH <sub>3</sub>	—	-0,21	0,03	-0,73	6,04
96	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	—	-0,16	0,15	-0,98	5,50
97	-NH <sub>2</sub>	—	-0,16	0,08	-0,74	5,23



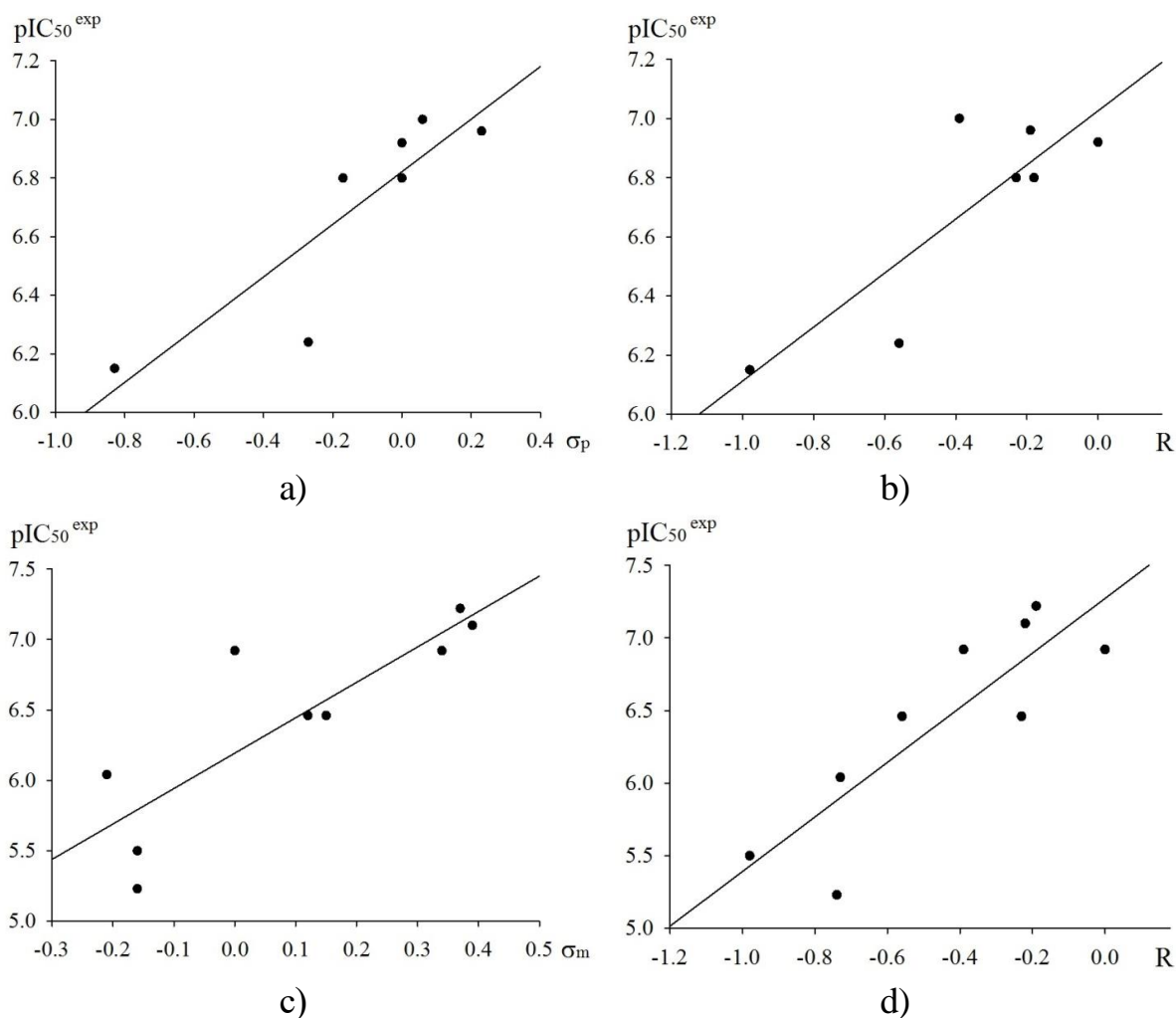
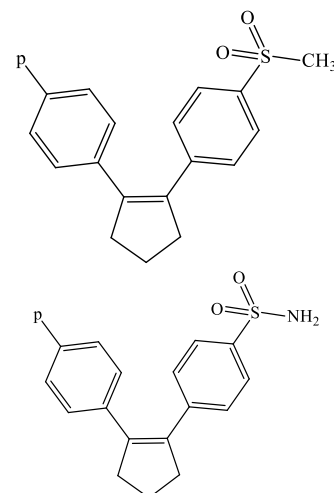


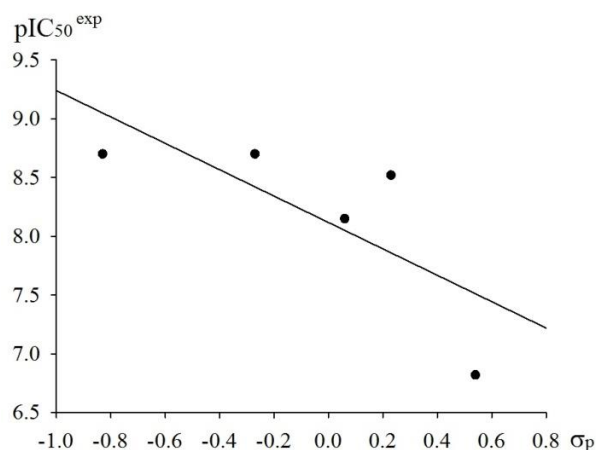
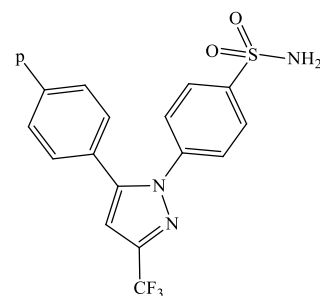
Рисунок 3.4. Влияние индуктивного и резонансного эффекта пара- (a, b) и метазаместителей (c, d) на значения  $pIC_{50}$  ингибиторов ЦОГ-2 с общей структурной формулой XXVIII

Таблица 3.19. Электронные эффекты пара-заместителей на значения  $pIC_{50}$  соединений с общими структурными формулами XXIX и XXXI

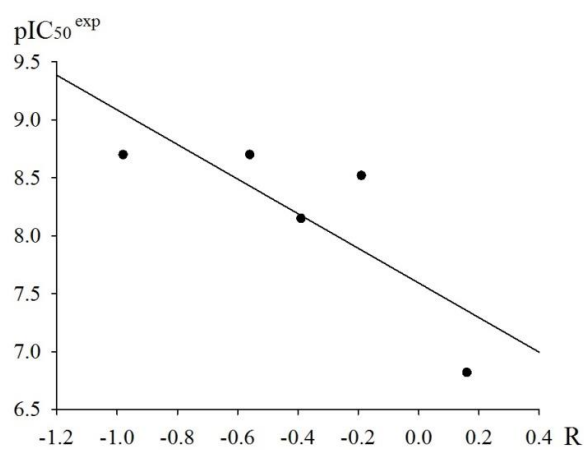
Шифр	Ri	$\sigma_p$	F	R	$pIC_{50}^{exp}$
98	-F	0,06	0,45	-0,39	7,60
99	-SCH <sub>3</sub>	0,00	0,23	-0,23	6,66
100	-OCH <sub>3</sub>	-0,27	0,29	-0,56	8,30
101	-CH <sub>2</sub> OH	0,00	0,03	-0,03	5,50
104	-CF <sub>3</sub>	0,54	0,38	0,16	6,06
105	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	0,01	0,13	-0,12	5,18
102	-F	0,06	0,45	-0,39	8,15
103	-Cl	0,23	0,42	-0,19	8,52
106	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0,83	0,15	-0,98	8,70
107	-OCH <sub>3</sub>	-0,27	0,29	-0,56	8,70
108	-CF <sub>3</sub>	0,54	0,38	0,16	6,82



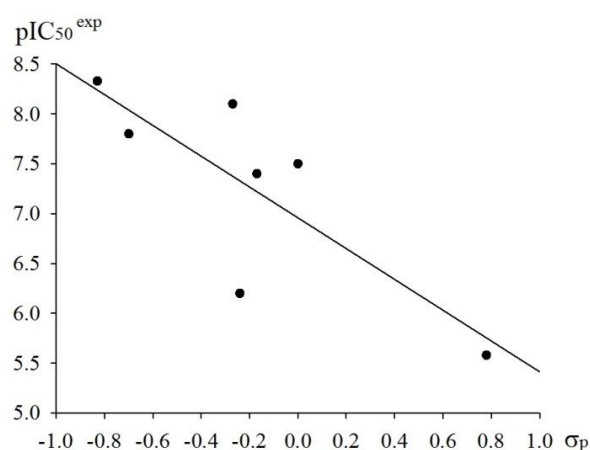
116	-H	0,00	0,03	0,00	7,50
117	-CH <sub>3</sub>	-0,17	0,01	-0,18	7,40
118	-OCH <sub>3</sub>	-0,27	0,29	-0,56	8,10
119	-NO <sub>2</sub>	0,78	0,65	0,13	5,58
120	-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	-0,83	0,15	-0,98	8,33
121	-NHCH <sub>3</sub>	-0,70	0,03	-0,73	7,80
122	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-0,24	0,26	-0,5	6,20



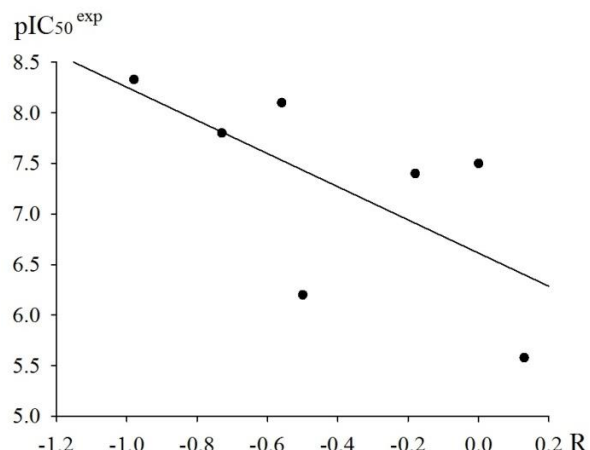
a)



b)



c)



d)

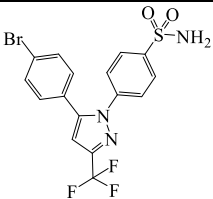
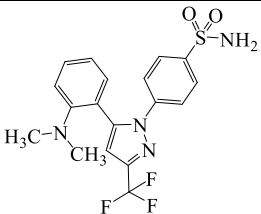
Рисунок 3.5. Влияние индуктивного и резонансного эффекта пара-заместителей на значения  $pIC_{50}$  ингибиторов ЦОГ-2 с общими структурными формулами XXIX (a, b) и XXXI (c, d)

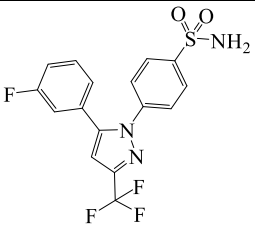
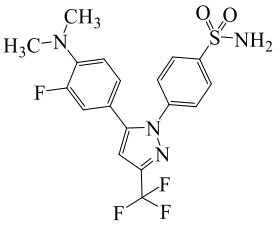
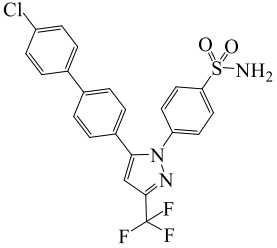
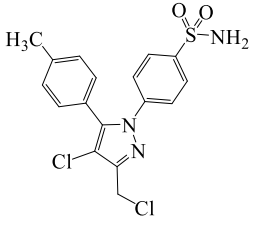
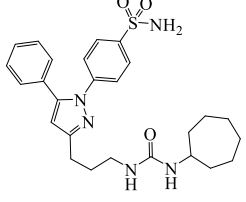
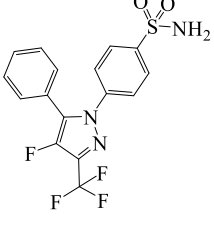
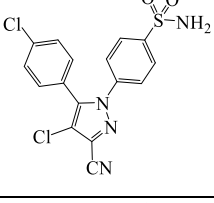
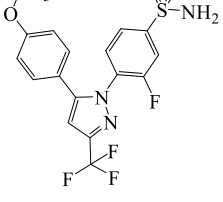
### 3.5. Виртуальный скрининг ингибиторов ЦОГ-2 структур хитов, полученные в результате скрининга базы данных ChEMBL

В виртуальном поиске новых потенциальных ингибиторов ЦОГ-2 в базе данных ChEMBL участвовало 218 диарилгетероциклических производных. Виртуальный скрининг проводили с использованием консенсус моделей M129,

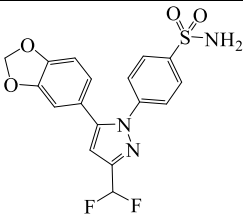
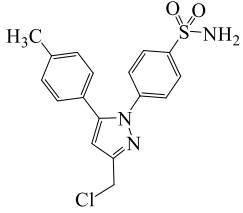
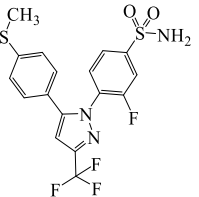
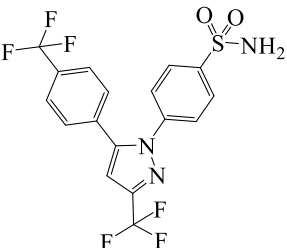
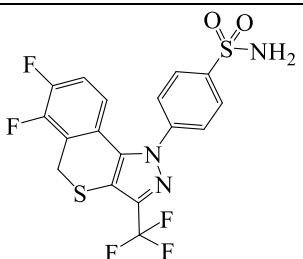
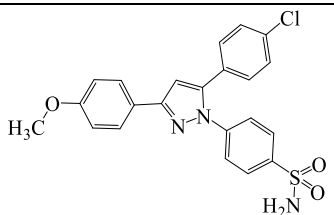
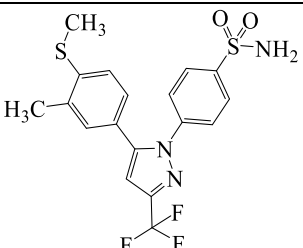
M132 и M135, так как каждая из них включает в себя 320 частных регрессионных моделей и построена на основе максимального набора структур и дескрипторов. При этом все три консенсус модели по результатам программы Xternal Validation Plus 1.2 показали хорошую прогностическую способность (табл. 3.10). В результате среди исследованных структур выявлено 20 соединений-хитов с высокой ингибиторной активностью, лежащей в интервале  $pIC_{50pred}$  7,738 – 7,239. (табл. 3.20 – 3.21). Оценка фармакологического профиля, с использованием программного продукта OSIRIS Property Explorer [109], показала, что все эти соединения соответствуют общим рекомендациям Липински и теоретически являются умеренно и низкотоксичными соединениями. Большинство рассматриваемых в скрининге БАВ на основании теоретических расчетов перспективны в качестве потенциальных противовоспалительных веществ и по совокупности характеристик, представленных в международной системе квалификации и маркировки химических веществ OECD (Organisation for Economic

Таблица 3.20. Потенциальные эффективные ингибиторы ЦОГ-2, выбранные из база данных ChEMBL с использованием виртуального скрининга на основе моделей QSAR M129, M132 и M135

№	Шифр соединения	Структурная формула	$pIC_{50pred}$		
			M129	M132	M135
1	ChEMBL1235806		7,715	7,690	7,738
2	ChEMBL27733		7,510	7,644	7,475

3	CHEMBL29620		7,533	7,621	7,591
4	CHEMBL29899		7,474	7,526	7,453
5	CHEMBL1652453		7,472	7,493	7,422
6	CHEMBL3601277		7,540	7,490	7,524
7	CHEMBL1766285		7,378	7,437	7,070
8	CHEMBL29766		7,352	7,426	7,398
9	CHEMBL29840		7,444	7,396	7,421
10	CHEMBL129021		7,409	7,396	7,374



11	CHEMBL281694		7,391	7,336	7,324
12	CHEMBL3601278		7,349	7,327	7,299
13	CHEMBL339798		7,364	7,303	7,351
14	CHEMBL285831		7,143	7,302	7,155
15	CHEMBL363574		7,345	7,297	7,282
16	CHEMBL29423		7,308	7,296	7,313
17	CHEMBL28913		7,340	7,291	7,325

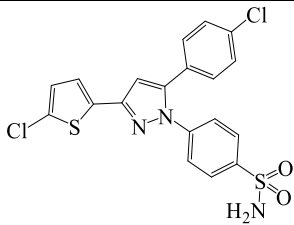
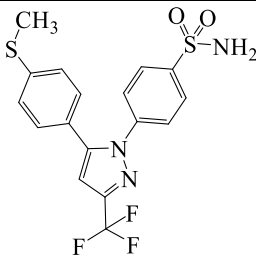
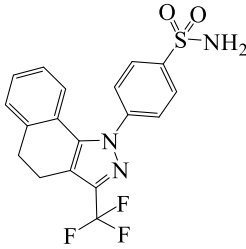
18	CHEMBL283633		7,311	7,283	7,308
19	CHEMBL283178		7,272	7,258	7,270
20	CHEMBL94935		7,242	7,253	7,239

Таблица 3.21. Потенциальный фармакологический профиль и соответствие предсказанных ингибиторов ЦОГ-2 критериям Липинского<sup>1</sup>

№	Шифр соединения	Молекулярная масса $\leq 500$	Количество водородных связей <sup>2</sup> , Донор/ Акцептор	Липофильность $\log P \leq 5$	Растворимость	TPSA <sup>3</sup> $\leq 140$ [148]	Прогнозирование биологической активности $Pa-Pi > 0,7^4$
1	CHEMBL1235806	445		2,97	-4,66	86,36	Ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2, лечение аденоматозного полипоза, нестероидное противовоспалительное средство
2	CHEMBL27733	410		2,14	-3,87	89,60	
3	CHEMBL29620	385		2,35	-4,14	86,36	
4	CHEMBL29899	428		2,24	-4,18	89,60	
5	CHEMBL1652453	477		4,51	-6,65	86,36	
6	CHEMBL3601277	395		2,88	-5,25	86,36	Ингибитор ЦОГ-1, лечение аденоматозного полипоза
7	CHEMBL1766285	495		3,32	-5,61	127,40	Ингибитор эпоксидгидролазы
8	CHEMBL29766	385		2,35	-4,14	86,36	Ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2, лечение аденоматозного полипоза

9	CHEMBL 29840	392		2,44	-5,30	110,10	Ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2, ингибитор фталат-4,5-диоксигеназы
10	CHEMBL 129021	415		2,28	-4,16	95,59	Ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2, лечение аденоматозного полипоза, нестероидное противовоспалительное средство
11	CHEMBL 281694	393		2,21	-4,49	104,80	
12	CHEMBL 3601278	361		2,27	-4,51	86,36	Ингибитор ЦОГ-1, лечение аденоматозного полипоза
13	CHEMBL 339798	431		2,82	-4,99	111,60	Ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2, лечение аденоматозного полипоза, нестероидное противовоспалительное средство
14	CHEMBL 285831	435		3,09	-4,61	86,36	
15	CHEMBL 363574	447		2,33	-5,80	111,60	Ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2, нестероидное противовоспалительное средство
16	CHEMBL 29423	439		3,63	-5,56	95,59	
17	CHEMBL 28913	427		3,07	-5,02	111,60	Ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2, лечение аденоматозного полипоза, нестероидное противовоспалительное средство
18	CHEMBL 283633	449		4,53	-6,22	114,60	Ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2
19	CHEMBL 283178	413		2,72	-4,68	111,60	Ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2, лечение аденоматозного полипоза, нестероидное противовоспалительное средство
20	CHEMBL 94935	393		2,72	-4,38	86,36	Ингибитор ЦОГ-1/ЦОГ-2, лечение аденоматозного полипоза

<sup>1</sup> Расчетные данные приведены с использованием программного продукта OSIRIS Property Explorer.

<sup>2</sup> Доноры  $\leq 5$  групп ОН и/или NH; Акцепторы  $\leq 10$  атомов N и/или O.

<sup>3</sup> TPSA – площадь полярной поверхности молекулы.

<sup>4</sup> PASS-online (сайт: [www.way2drug.com](http://www.way2drug.com)).

Для некоторых из этих соединений (CHEMBL1652453 [110-111], 98 [112] и CHEMBL285831 [113-114]) в научной литературе [110-114] представлены результаты биологических исследований в условиях *in vivo* в отношении ЦОГ-2 крыс (табл. 3.22). Таким образом, теоретический прогноз ингибиторной активности для ряда соединений в отношении ЦОГ-2 подтверждается независимыми экспериментальными исследованиями, выполненными авторами работ [149-153]. Этот факт является дополнительным свидетельством корректности построенных нами QSAR-моделей.

Эти факты позволяют предположить, что соединения-хиты, отобранные нами в ходе виртуального скрининга с использованием консенсус моделей M129, M132 и M135, могут обнаружить выраженную ингибиторную активность в отношении ЦОГ-2 и в условиях *in vivo*.

Таблица 3.22. Прогноз острой токсичности для потенциальных ингибиторов ЦОГ-2, отобранных с использованием моделей QSAR на сайте: way2drug.com

№	Шифр соединения	Внутрибрюшинный способ введения pLD <sub>50</sub> (ммоль/кг)/класс опасности	Внутривенный способ введения pLD <sub>50</sub> (ммоль/кг)/класс опасности	Пероральный способ введения pLD <sub>50</sub> (ммоль/кг)/класс опасности	Подкожный способ введения pLD <sub>50</sub> (ммоль/кг)/класс опасности
1	CHEMBL1235806	0,435/V	0,290/–	0,916/V	0,879/–
2	CHEMBL27733	0,233/V	0,151/V	0,810/V	0,572/V
3	CHEMBL29620	0,635/–	0,355/–	0,905/V	0,566/V
4	CHEMBL29899	0,302/V	0,166/V	0,534/IV	0,274/IV
5	CHEMBL1652453	0,738/–	0,236/–	0,480/IV	0,786/–
6	CHEMBL3601277	0,619/–	-0,080/V	0,900/V	0,647/V
7	CHEMBL1766285	0,138/V	-0,581/IV	0,718/V	0,565/V
8	CHEMBL29766	0,750/–	0,320/–	0,750/V	0,687/V
9	CHEMBL29840	0,842/–	0,219/V	0,950/V	0,544/V
10	CHEMBL129021	0,380/V	0,133/V	0,534/IV	0,543/V
11	CHEMBL281694	0,351/V	-0,008/V	0,836/V	0,385/IV
12	CHEMBL3601278	0,538/V	0,068/V	0,934/V	0,785/V
13	CHEMBL339798	0,353/V	0,111/V	0,604/IV	0,342/IV
14	CHEMBL285831	0,950/–	0,292/–	0,595/IV	0,585/V
15	CHEMBL363574	0,467/–	0,067/V	0,585/IV	0,348/IV

16	CHEMBL29423	0,558/–	0,088/V	1,288/–	0,828/–
17	CHEMBL28913	0,461/V	0,174/V	0,372/IV	0,334/IV
18	CHEMBL283633	0,298/V	0,105/V	0,812/V	0,594/V
19	CHEMBL283178	0,384/V	0,271/–	0,794/V	0,408/V
20	CHEMBL94935	0,344/V	0,105/V	0,770/V	0,614/V

### 3.6. Физико-химические и биологические испытания соединений-хитов

На заключительном этапе исследований мы проводили прогноз параметров  $\lg k_7$  и  $pIC_{50}$  для структур соединений с шифрами AOI – AOV (рис. 3.6), 9-10, 28-30, 32b и 35a-d (рис. 3.7) предоставленных коллегами из Института нефтехимии и катализа – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук, а также Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского». Эти соединения перспективны в качестве потенциальных антиоксидантов, а также противовоспалительных и противоопухолевых лекарственных средств.

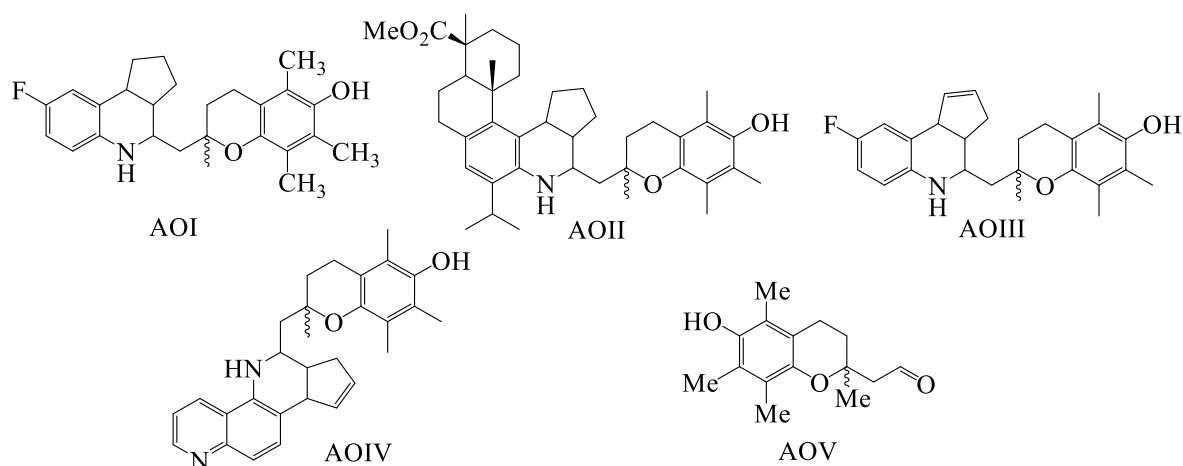


Рисунок 3.6. Структуры соединений с шифрами AOI – AOV

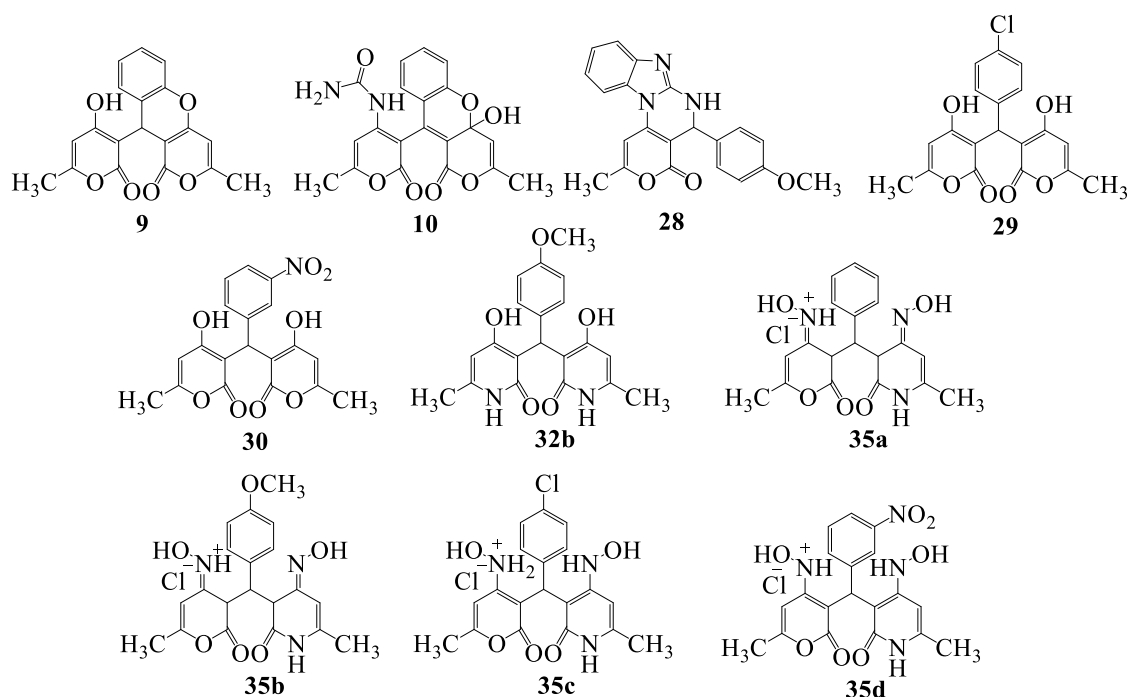


Рисунок 3.7. Структуры соединений 9-10, 28-30, 32b и 35a-d

### 3.6.1. Экспериментальное определение констант скорости ингибирования $k_7$ и прогноз параметров $lgk_7$ для соединений АОI – АОV

Антиокислительные свойства АОI – АОV изучены в условиях инициированного АИБН радикально-цепного окисления 1,4-диоксана в кинетическом режиме при 348 К. Типичные кинетические кривые поглощения кислорода в присутствии добавок соединений АОI – АОV при разных концентрациях, приведены на рисунке 3.8 – 3.13. В отсутствие добавок соединений АОI – АОV кинетические кривые поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана имели линейный вид, т.е. порядок реакции по кислороду был нулевой. Следовательно, процесс окисления 1,4-диоксана протекал в кинетическом режиме. В этом случае реакции продолжения и обрыва цепей вели пероксильные радикалы, которые образовывались по реакции (1) (рис. 2.7).

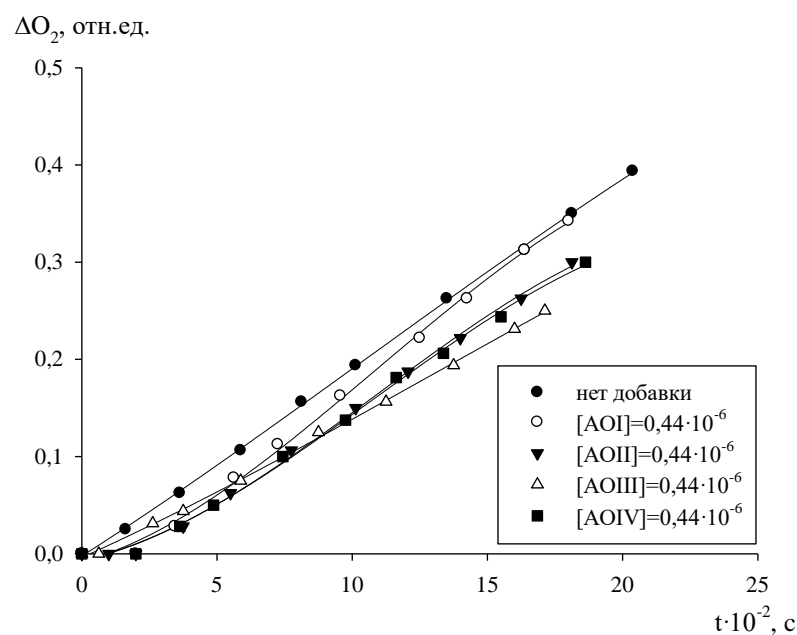


Рисунок 3.8. Типичные кинетические кривые поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана в отсутствие (●) и присутствии добавок АОI – АОIV, взятых в концентрациях, моль/л: [АОI]= $0,44 \cdot 10^{-6}$  (○); [АОII]= $0,44 \cdot 10^{-6}$  (▼); [АОIII]= $0,44 \cdot 10^{-6}$  (△); [АОIV]= $0,44 \cdot 10^{-6}$  (■).  $T = 348\text{K}$ ,  $V_i = 1 \cdot 10^{-7} \text{ M/c}$

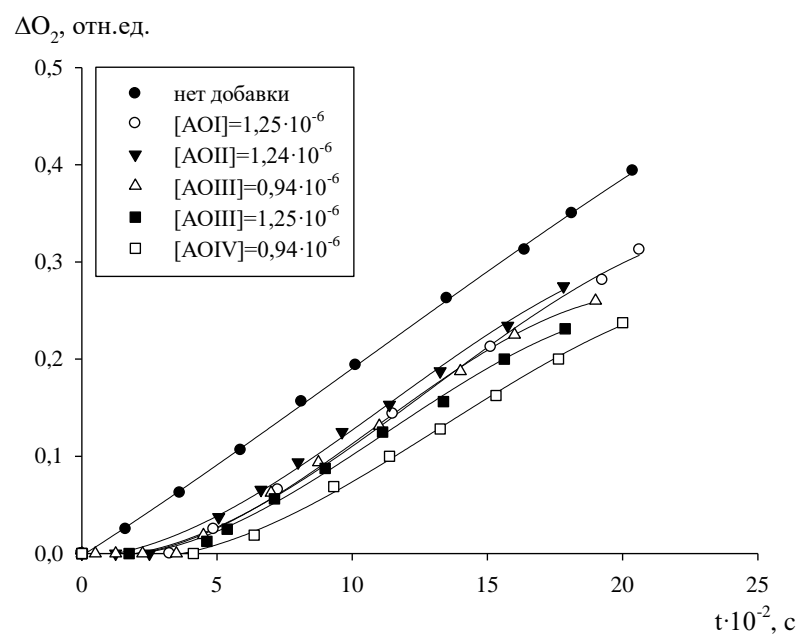


Рисунок 3.9. Типичные кинетические кривые поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана в отсутствие (●) и присутствии добавок АОI – АОIV, взятых в концентрациях, моль/л: [АОI]= $1,25 \cdot 10^{-6}$  (○); [АОII]= $1,24 \cdot 10^{-6}$  (▼); [АОIII]= $0,94 \cdot 10^{-6}$  (△); [АОIII]= $1,25 \cdot 10^{-6}$  (■); [АОIV]= $0,94 \cdot 10^{-6}$  (□).  $T = 348\text{K}$ ,  $V_i = 1 \cdot 10^{-7} \text{ M/c}$

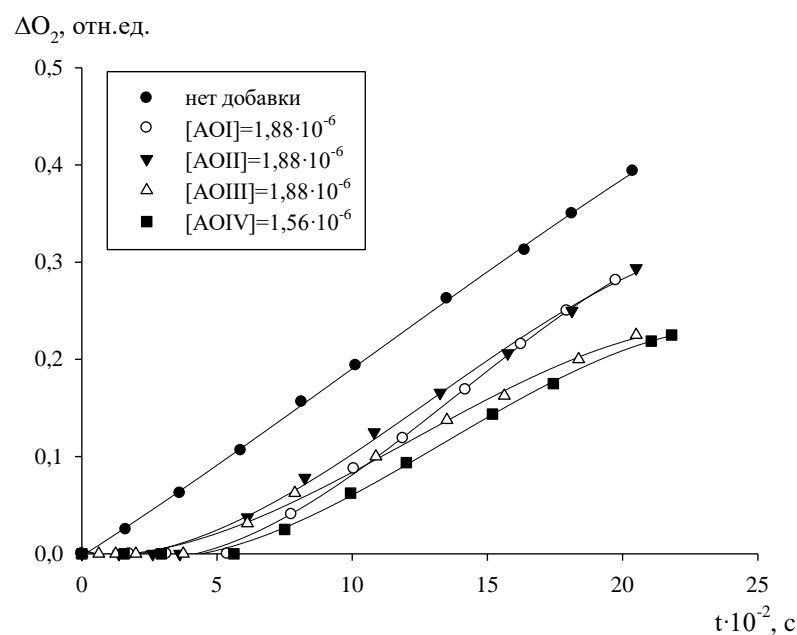


Рисунок 3.10. Типичные кинетические кривые поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана в отсутствие (●) и присутствии добавок АОI – АОIV, взятых в концентрациях, моль/л: [АОI]= $1,88 \cdot 10^{-6}$  (○); [АОII]= $1,88 \cdot 10^{-6}$  (▼); [АОIII]= $1,88 \cdot 10^{-6}$  (△); [АОIV]= $1,56 \cdot 10^{-6}$  (■).  $T = 348K$ ,  $V_i = 1 \cdot 10^{-7}$  М/с

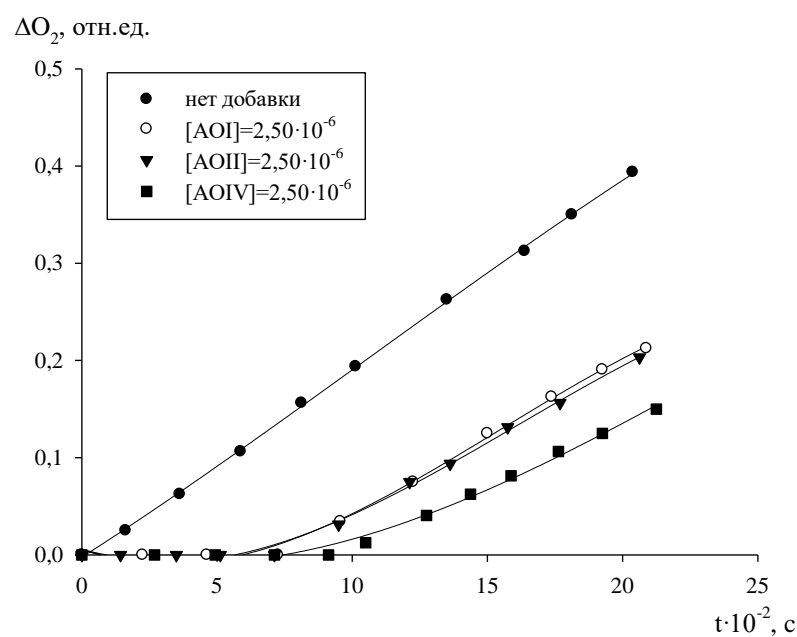


Рисунок 3.11 Типичные кинетические кривые поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана в отсутствие (●) и присутствии добавок АОI – АОII, АОIV, взятых в концентрациях, моль/л: [АОI]= $2,50 \cdot 10^{-6}$  (○); [АОII]= $2,50 \cdot 10^{-6}$  (▼); [АОIV]= $2,50 \cdot 10^{-6}$  (■).  $T = 348K$ ,  $V_i = 1 \cdot 10^{-7}$  М/с



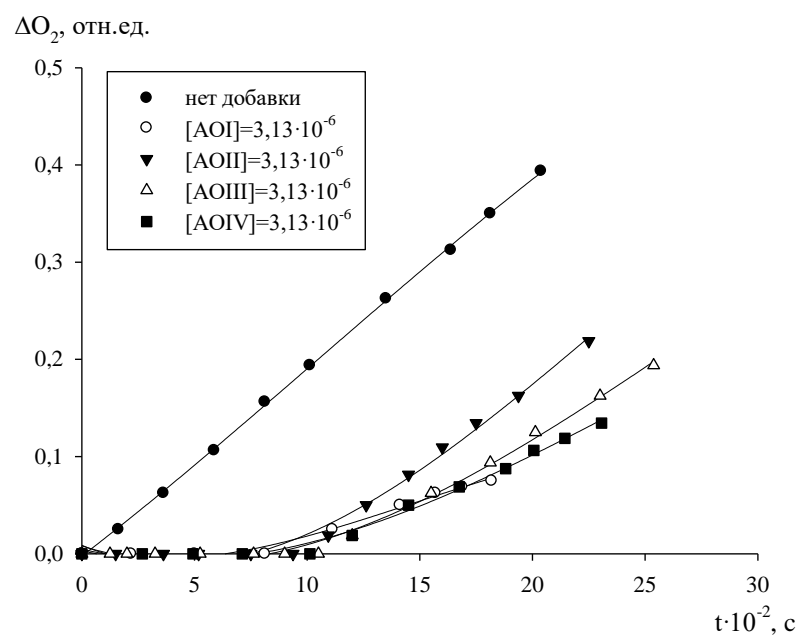


Рисунок 3.12. Типичные кинетические кривые поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана в отсутствие (●) и присутствии добавок АОI – АОIV, взятых в концентрациях, моль/л: [АОI]= $3,13 \cdot 10^{-6}$  (○); [АОII]= $3,13 \cdot 10^{-6}$  (▼); [АОIII]= $3,13 \cdot 10^{-6}$  (△); [АОIV]= $3,13 \cdot 10^{-6}$  (■).  $T = 348\text{K}$ ,  $V_i = 1 \cdot 10^{-7} \text{ M/c}$

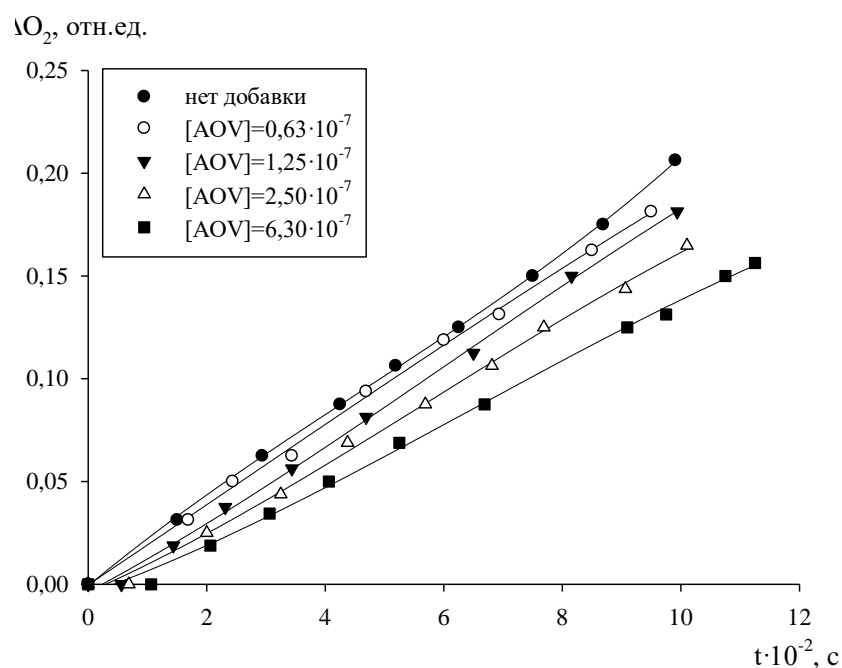


Рисунок 3.13. Типичные кинетические кривые поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана в отсутствие (●) и присутствии добавок АОV, взятых в концентрациях, моль/л:  $0,63 \cdot 10^{-7}$  (○);  $1,25 \cdot 10^{-7}$  (▼);  $2,50 \cdot 10^{-7}$  (△);  $6,30 \cdot 10^{-7}$  (■).  $T = 348\text{K}$ ,  $V_i = 1 \cdot 10^{-7} \text{ M/c}$

Как видно из рисунков 3.8 – 3.13, введение добавок соединений АОI – АОV, способствует появлению на кинетических кривых поглощения кислорода четкого периода индукции, что свидетельствует о выраженном антиокислительном действии исследуемых веществ.

С использованием табличного процессора Excel 2016 были вычислены значения начальных скоростей окисления модельного субстрата при различных концентрациях добавленных веществ, численные значения которых приведены в рис. 3.14. Как видно из рис. 3.14, введение добавок соединений АОI – АОV по отдельности в интервале концентраций  $(0,44 — 3,13) \cdot 10^{-6}$  моль/л для АОI – АОIV и  $(0,63 — 6,30) \cdot 10^{-7}$  моль/л для АОV соответственно в окисляющийся 1,4-диоксан приводило к снижению начальной скорости его окисления. Таким образом, качественный анализ позволяет заключить, что оба изученных соединения эффективно ингибировали процесс окисления модельного субстрата (рис. 3.8 – 3.13).

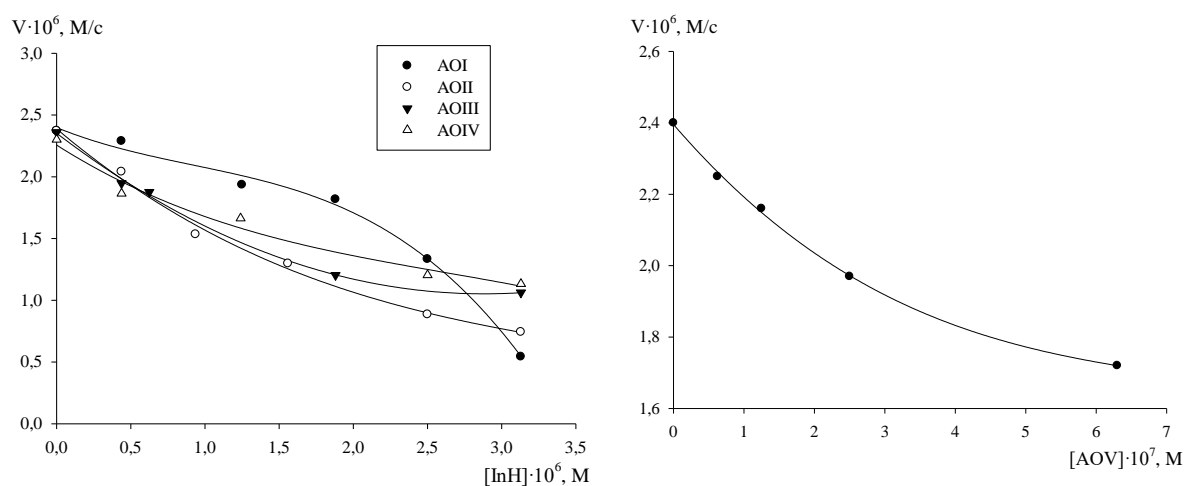


Рисунок 3.14. Зависимость скорости окисления 1,4-диоксана от концентраций введенных исследуемых соединений АОI – АОV  
( $T = 348 \text{ K}$ ,  $V_i = 1 \cdot 10^{-7} \text{ M/c}$ )

Численные значения эффективной константы скорости ингибирования  $fk_7$  для каждого из антиоксидантов рассчитывали по уравнению (1). Условием применимости этого уравнения является линейная зависимость

параметра ингибирования  $F$  от концентрации антиоксидантов. Как видно из рисунка 3.15, в цепном режиме окисления в интервале концентраций добавок соединений АОI – АОV по отдельности в интервале концентраций  $(0,44 - 3,13) \cdot 10^{-6}$  моль/л для АОI – АОIV и  $(0,63 - 6,30) \cdot 10^{-7}$  моль/л для АОV, параметр ингибирования  $F$ , рассчитанный из значений начальных скоростей ингибированного окисления 1,4-диоксана по формуле (3.1), действительно линейно зависел от концентраций АОI – АОV (рис. 3.15).

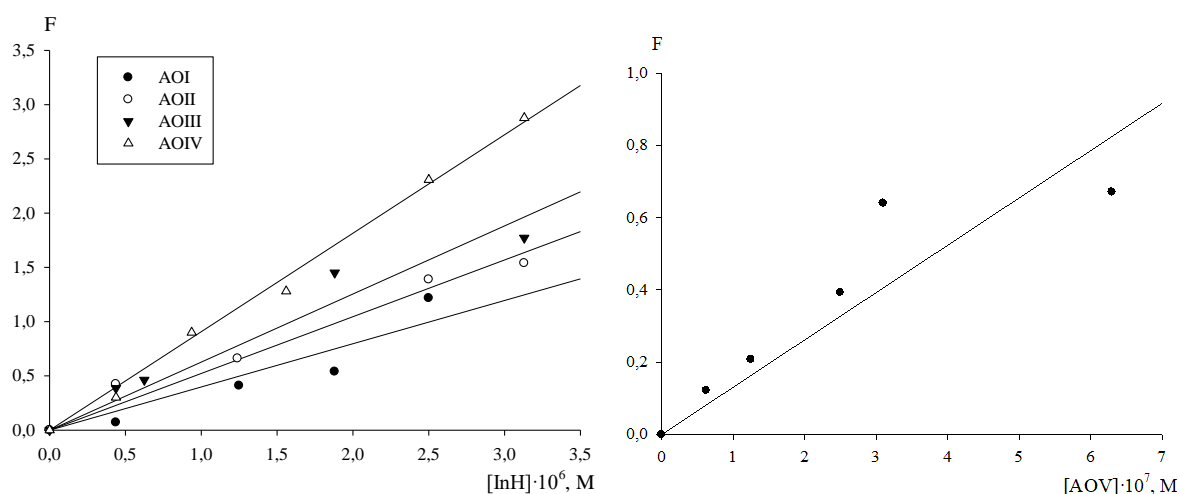


Рисунок 3.15. Зависимость параметра эффективности ингибирования от концентрации АОI – АОV,  $V_i = 1 \cdot 10^{-7}$  М/с, 348 К

$$F = \frac{V_0}{V} - \frac{V}{V_0} = \frac{fk_7[\text{InH}]}{\sqrt{2k_6}V_i} \quad (3.1)$$

где  $V_0$  и  $V$  — начальные скорости поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана в отсутствие и в присутствии каждого из антиоксидантов, взятых по-отдельности, соответственно,  $[\text{InH}]$  — концентрация добавки АО,  $k_7$  и  $2k_6$  — константы скорости обрыва цепи окисления на антиоксиданте и квадратичного обрыва цепи на пероксильных радикалах субстрата соответственно [4, 36-39],  $[\text{RH}]$  — концентрация 1,4-диоксана ( $[\text{RH}] = 11,75$  моль/л),  $k_2$  — константа скорости продолжения цепи окисления модельного субстрата ( $k_2 = 7.9$  л·моль $^{-1}$ ·с $^{-1}$  [4]). При расчете этих величин использовали известное из литературы значение константы скорости квадратичного обрыва цепи  $2k_6 = 6,67 \cdot 10^7$  л·моль $^{-1}$  с $^{-1}$  [4, 20].

Дополнительно для определения численного значения стехиометрического коэффициента ингибирования изучали зависимость величины периода индукции, который возникал на кинетических кривых поглощения кислорода, от концентрации соединений АОI – АОV. Как видно из рисунка 3.16, зависимость величины периода индукции  $\tau$  от концентрации соединений АОI – АОV имела линейный вид. В этом случае для определения стехиометрического коэффициента ингибирования  $f$  корректно использовать уравнение (3.2):

$$\tau = \frac{f[\text{InH}]}{V_i} \quad (3.2)$$

где  $\tau$  – период индукции на кинетических кривых поглощения кислорода при окислении 1,4-диоксана, ингибированного добавками АОI – АОV;  $V_i$  – скорость инициирования окислительного процесса. Преобразование экспериментальных данных в координатах уравнения (2) позволило рассчитать стехиометрический коэффициент ингибирования  $f$  для антиоксидантов АОI – АОV, данные представлены в таблице 3.26.

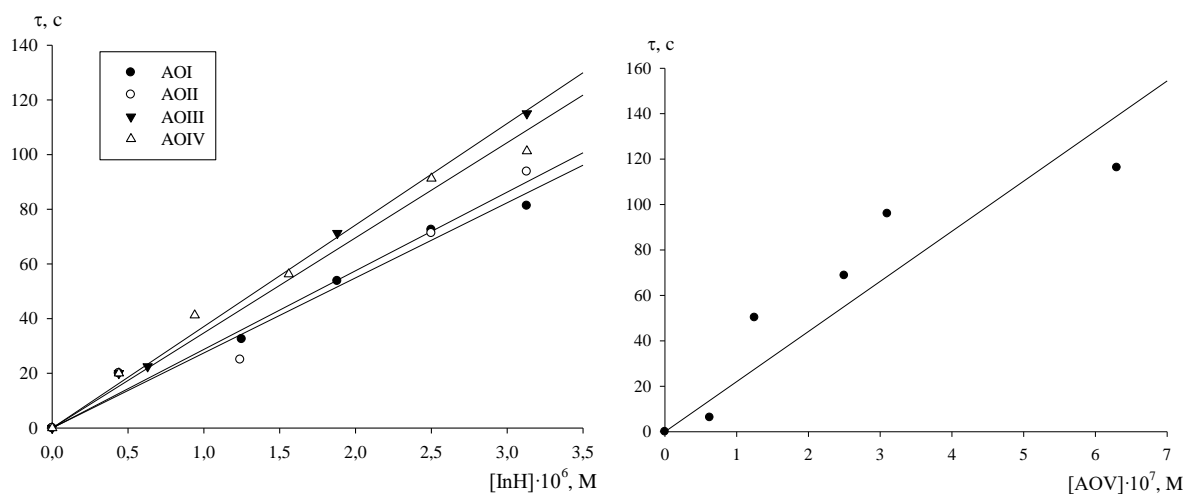


Рисунок 3.16. Зависимость периода индукции от введенной начальной концентрации ингибитора.  $T = 348 \text{ K}$ ,  $V_i = 1 \cdot 10^{-7} \text{ M/s}$

Константу скорости ингибирования  $k_7^{\text{exp}}$  для АОI – АОV рассчитывали по формуле (3):

$$k_7^{\text{exp}} = f k_7^{\text{exp}} / f \quad (3)$$

Численные значения  $f k_7^{\text{exp}}$  для антиоксидантов АОI – АОV представлены в таблице 3.23.

Таблица 3.23. Эффективные константы скорости ингибирования 1,4-диоксана добавками АОI – АОV;  $T = 348\text{ K}$ ,  $V_i = 1 \cdot 10^{-7}\text{ M/c}$ .

Исследуемое соединение	$f$	$fk_7^{exp} \cdot 10^5, M^{-1}c^{-1}$
АОI	31±4	1,1±0,2
АОII	29±3	1,6±0,2
АОIII	30±4	1,5±0,2
АОIV	39±4	2,6±0,4
АОV	32±4	1,5±0,2

Сравнительный анализ расчетных значений  $lgk_7^{pred}$  с экспериментальной величиной  $lgk_7^{exp}$  для соединений АОI – АОV (рис. 3.6) позволяет заключить, что консенсус модели QSPR M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21, M24, M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48, M51, M54, M57, M60, M63, M66, M69 и M72 обладают умеренной предсказательной способностью и могут быть применимы для поиска и разработки новых антиоксидантов. Разница между предсказанными и экспериментально определенными значениями  $lgk_7$  для этих антиоксидантов не превышает диапазон 2RMSEP (0,83 – 0,97). Результаты этих исследований представлены в табл. 3.24 – 3.25.

Таблица 3.24. Результаты прогноза параметра  $lgk_7$  для производных хромана АОI – АОV по моделям QSPR M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21, M24, M27, M30, M33 и M36

Шифр АО	OB <sub>i</sub>	$lgk_7^{exp}$	M <sub>i</sub>	SCR		M <sub>i</sub>	RBF-SCR		M <sub>i</sub>	Both	
				$lgk_7^{pred}$	$ lgk_7^{pred} - lgk_7^{exp} $		$lgk_7^{pred}$	$ lgk_7^{pred} - lgk_7^{exp} $		$lgk_7^{pred}$	$ lgk_7^{pred} - lgk_7^{exp} $
АОI	OB1	5,052	M3	5,702	0,650	M6	5,503	0,451	M9	5,614	0,562
	OB2		M12	5,607	0,555	M15	5,368	0,316	M18	5,537	0,485
	OB3		M21	5,630	0,578	M24	5,398	0,346	M27	5,505	0,453
	OB4		M30	5,495	0,443	M33	5,277	0,225	M36	5,453	0,401
АОII	OB1	5,170	M3	5,327	0,157	M6	5,168	0,002	M9	5,400	0,230
	OB2		M12	5,391	0,221	M15	5,181	0,012	M18	5,428	0,258
	OB3		M21	5,246	0,076	M24	5,126	0,044	M27	5,331	0,161
	OB4		M30	5,349	0,179	M33	5,158	0,012	M36	5,404	0,234
АОIII	OB1	5,165	M3	5,644	0,479	M6	5,405	0,235	M9	5,602	0,437
	OB2		M12	5,552	0,387	M15	5,273	0,107	M18	5,482	0,317
	OB3		M21	5,529	0,364	M24	5,255	0,090	M27	5,438	0,273
	OB4		M30	5,493	0,328	M33	5,232	0,067	M36	5,462	0,297
АОIV	OB1	5,410	M3	5,667	0,258	M6	5,426	0,017	M9	5,651	0,242

	OB2		M12	5,539	0,130	M15	5,247	0,163	M18	5,522	0,112
	OB3		M21	5,576	0,166	M24	5,264	0,146	M27	5,531	0,122
	OB4		M30	5,418	0,009	M33	5,125	0,285	M36	5,424	0,015
	OB1		M3	5,739	0,558	M6	5,953	0,772	M9	5,779	0,598
AOV	OB2	5,181	M12	5,948	0,767	M15	6,041	0,860	M18	5,937	0,755
	OB3		M21	5,893	0,712	M24	6,002	0,821	M27	5,888	0,707
	OB4		M30	5,886	0,705	M33	5,982	0,801	M36	5,926	0,745
	OB1		M3	5,739	0,558	M6	5,953	0,772	M9	5,779	0,598

Таблица 3.25. Результаты прогноза параметра  $\lg k_7$  для производных хромана AOI – AOV по моделям QSPR M39, M42, M45, M48, M51, M54, M57, M60, M63, M66, M69 и M72

Шифр АО	OB <sub>i</sub>	$\lg k_{7\text{exp}}$	M <sub>i</sub>	SCR		M <sub>i</sub>	RBF-SCR		M <sub>i</sub>	Both	
				$\lg k_{7\text{pred}}$	$ \lg k_{7\text{pred}} - \lg k_{7\text{exp}} $		$\lg k_{7\text{pred}}$	$ \lg k_{7\text{pred}} - \lg k_{7\text{exp}} $		$\lg k_{7\text{pred}}$	$ \lg k_{7\text{pred}} - \lg k_{7\text{exp}} $
AOI	OB5	5,052	M37	5,518	0,466	M42	5,479	0,427	M45	5,495	0,443
	OB6		M48	5,301	0,249	M51	5,294	0,242	M54	5,282	0,230
	OB7		M57	5,267	0,215	M60	5,256	0,204	M63	5,248	0,196
	OB8		M66	5,270	0,218	M69	5,315	0,263	M72	5,259	0,207
АОП	OB5	5,170	M37	5,067	0,103	M42	5,034	0,136	M45	5,215	0,046
	OB6		M48	5,023	0,147	M51	5,010	0,160	M54	5,165	0,005
	OB7		M57	5,019	0,151	M60	4,987	0,183	M63	5,156	0,014
	OB8		M66	5,091	0,079	M69	5,082	0,088	M72	5,19	0,018
АОПШ	OB5	5,165	M37	5,440	0,274	M42	5,401	0,231	M45	5,481	0,316
	OB6		M48	5,184	0,019	M51	5,185	0,020	M54	5,208	0,042
	OB7		M57	5,214	0,049	M60	5,213	0,047	M63	5,243	0,078
	OB8		M66	5,129	0,036	M69	5,173	0,007	M72	5,153	0,012
АОIV	OB5	5,410	M37	5,297	0,113	M42	5,310	0,100	M45	5,354	0,055
	OB6		M48	5,039	0,371	M51	5,070	0,339	M54	5,114	0,296
	OB7		M57	5,214	0,196	M60	5,202	0,208	M63	5,215	0,195
	OB8		M66	4,935	0,475	M69	5,024	0,385	M72	5,016	0,393
AOV	OB5	5,181	M37	6,053	0,871	M42	6,119	0,937	M45	6,042	0,861
	OB6		M48	6,062	0,881	M51	6,122	0,941	M54	6,047	0,866
	OB7		M57	6,055	0,873	M60	6,112	0,931	M63	6,055	0,874
	OB8		M66	6,108	0,927	M69	6,168	0,987	M72	6,104	0,923

Таким образом, все консенсус-модели QSPR M3, M6, M9, M12, M15, M18, M21, M24, M27, M30, M33, M36, M39, M42, M45, M48, M51, M54, M57, M60, M63, M66, M69 и M72 характеризуются высокой описательной и умеренной прогностической способностью при сравнительном анализе экспериментальных и предсказанных значений  $\lg k_7$  для структур обучающих выборок OB1–OB8, внешней и внутренней тестовых выборках TB1–TB8, а также соединений AOI – AOV. Эти модели могут быть использованы для виртуального скрининга

виртуальных библиотек и баз данных с целью поиска новых антиоксидантов в ряду некоторых серосодержащих адкилфенолов, природных фенолов, хромана, бетулоновых и бетулиновых кислот.

В целом, подход, реализованный в программе GUSAR 2019, который ранее использовался только для моделирования биологической активности низкомолекулярных соединений, позволяет с высокой степенью надежности моделировать кинетическую характеристику антиоксидантов, выраженную в виде параметра  $k_7$ , что позволяет рекомендовать эту программу в качестве дополнительного инструмента при поиске новых антиоксидантов.

### **3.6.2. Прогноз параметров $pIC_{50}$ для ингибиторов 15-ЛОГ**

Биологические испытания ингибиторов 15-ЛОГ выполнялись в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» под руководством профессора Федотовой О.В. [116]. Количественный прогноз параметра  $pIC_{50}$  для ингибиторов 15-ЛОГ с 9-10, 28-30, 32b и 35a-d (рис 3.7) выполняли по консенсус-моделям M75, M78, M81, M84, M87, M90, M93, M96, M99, M102, M105 и M108. Результаты данных исследований представлены в таблице 3.26.

Из таблицы 3.26 видно, что разность между предсказанными и экспериментально найденными коллегами значениями параметра  $pIC_{50}$  существенно меньше порогового значения RMSEP, равного 0.875, и стремиться к 0.001. Это свидетельствует о хорошей предсказательной способности и корректности построенных нами моделей, а также о применимости программы GUSAR2019 для моделирования ингибиторов 15-ЛОГ с общими структурными формулами XIV – XXIV (рис. 2.3) [117].

Таблица 3.26. Результаты прогноза параметра  $pIC_{50}$  для ингибиторов 15-ЛОГ 9-10, 28-30, 32b и 35a-d по моделям QSAR M75, M78, M81, M84, M87, M90, M93, M96, M99, M102, M105 и M108

No	OB <sub>i</sub>	$pIC_{50exp}$	M <sub>i</sub>	SCR		M <sub>i</sub>	RBF-SCR		M <sub>i</sub>	Both	
				$pIC_{50pred}$	$ pIC_{50pred} - pIC_{50exp} $		$pIC_{50pred}$	$ pIC_{50pred} - pIC_{50exp} $		$pIC_{50pred}$	$ pIC_{50pred} - pIC_{50exp} $
9	OB9	4,137	M75	4,348	0,212	M78	4,326	0,189	M81	4,336	0,200
	OB10		M84	4,323	0,187	M87	4,313	0,176	M90	4,267	0,130
	OB11		M93	4,367	0,231	M96	4,317	0,181	M99	4,277	0,141
	OB12		M102	4,301	0,164	M105	4,301	0,165	M108	4,249	0,113
10	OB9	4,319	M75	4,324	0,005	M78	4,313	0,006	M81	4,237	0,082
	OB10		M84	4,033	0,286	M87	4,063	0,256	M90	3,934	0,385
	OB11		M93	4,223	0,096	M96	4,152	0,167	M99	4,089	0,230
	OB12		M102	4,145	0,174	M105	4,166	0,153	M108	4,054	0,265
28	OB9	4,387	M75	4,156	0,231	M78	4,176	0,211	M81	4,154	0,234
	OB10		M84	4,086	0,301	M87	4,119	0,268	M90	4,081	0,307
	OB11		M93	4,148	0,240	M96	4,193	0,195	M99	4,134	0,254
	OB12		M102	4,054	0,333	M105	4,112	0,275	M108	4,052	0,335
29	OB9	4,252	M75	4,672	0,421	M78	4,633	0,381	M81	4,665	0,413
	OB10		M84	4,639	0,388	M87	4,570	0,318	M90	4,619	0,367
	OB11		M93	4,637	0,385	M96	4,534	0,282	M99	4,602	0,350
	OB12		M102	4,644	0,392	M105	4,588	0,336	M108	4,624	0,373
30	OB9	4,108	M75	4,526	0,392	M78	4,511	0,403	M81	4,501	0,393
	OB10		M84	4,416	0,418	M87	4,367	0,259	M90	4,367	0,259
	OB11		M93	4,494	0,308	M96	4,419	0,311	M99	4,422	0,314

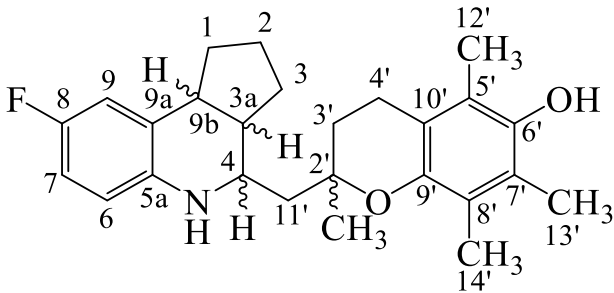


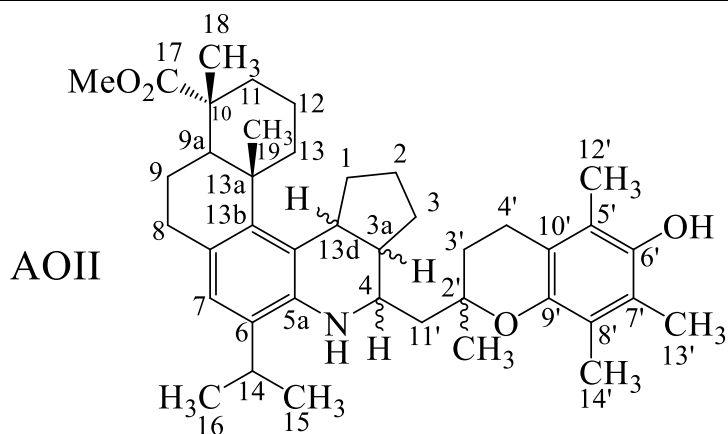
	OB12		M102	4,425	0,386	M105	4,403	0,295	M108	4,401	0,293
32b	OB9	4,161	M75	5,036	0,875	M78	5,030	0,869	M81	4,988	0,827
	OB10		M84	4,874	0,713	M87	4,836	0,675	M90	4,823	0,662
	OB11		M93	4,837	0,676	M96	4,761	0,600	M99	4,781	0,619
	OB12		M102	4,840	0,679	M105	4,808	0,647	M108	4,813	0,652
35a	OB9	4,155	M75	4,626	0,471	M78	4,607	0,452	M81	4,578	0,423
	OB10		M84	4,426	0,271	M87	4,389	0,234	M90	4,388	0,233
	OB11		M93	4,526	0,371	M96	4,478	0,323	M99	4,438	0,283
	OB12		M102	4,518	0,363	M105	4,479	0,324	M108	4,493	0,338
35b	OB9	4,602	M75	4,599	0,003	M78	4,602	0,001	M81	4,620	0,018
	OB10		M84	4,403	0,199	M87	4,373	0,229	M90	4,385	0,217
	OB11		M93	4,405	0,197	M96	4,374	0,228	M99	4,384	0,218
	OB12		M102	4,427	0,175	M105	4,398	0,204	M108	4,429	0,173
35c	OB9	4,301	M75	4,622	0,321	M78	4,596	0,295	M81	4,633	0,332
	OB10		M84	4,532	0,231	M87	4,450	0,149	M90	4,501	0,200
	OB11		M93	4,642	0,341	M96	4,526	0,224	M99	4,591	0,290
	OB12		M102	4,635	0,334	M105	4,552	0,251	M108	4,613	0,312
35d	OB9	4,319	M75	4,460	0,141	M78	4,457	0,138	M81	4,432	0,113
	OB10		M84	4,318	0,001	M87	4,290	0,029	M90	4,270	0,049
	OB11		M93	4,440	0,121	M96	4,350	0,031	M99	4,359	0,040
	OB12		M102	4,396	0,077	M105	4,364	0,045	M108	4,362	0,043

### 3.7. Исследование стерической комплементарности в активных центрах 15-ЛОГ, ЦОГ-1 и ЦОГ-2

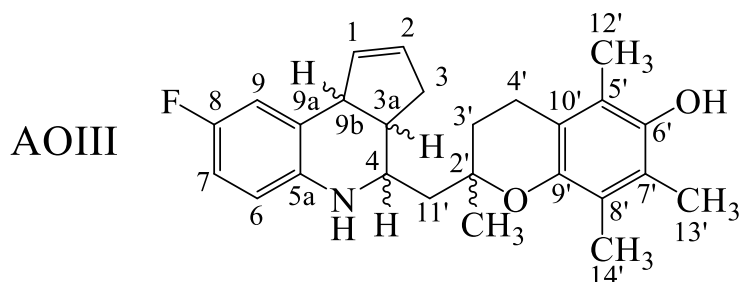
На следующем этапе исследований нами была выполнена оценка стерической комплементарности соединений с шифрами АОI – АОV (рис. 3.6) с активными центрами 15-ЛОГ и изоформ ЦОГ. Молекулярный докинг соединений АОI – АОV в активные центры белков проводили с учетом их стереоизомерии. В таблице 3.27 представлены синтетически доступные стереоизомеры соединений АОI – АОV. Именно эти стереоизомеры соединений АОI – АОV позиционировали в активные центры изоформ ЦОГ и 15-ЛОГ. В результате выявили факторы, влияющие на эффективность их связывания с активными центрами моделируемых ферментов.

Таблица 3.27. Синтетически доступные стереоизомеры соединений с шифрами АОI – АОV

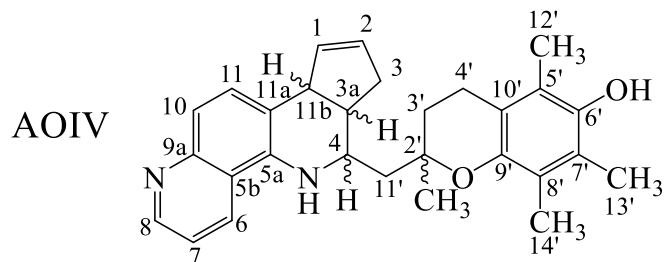
<div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="margin-right: 20px;">АОI</div>  </div>				
Код лиганда	Положение ассиметрических атомов углерода в соединении			
	9b	3a	4	2'
АОI-a	S-изомер	R-изомер	S-изомер	S-изомер
АОI-b	R-изомер	R-изомер	S-изомер	S-изомер
АОI-c	S-изомер	S-изомер	R-изомер	S-изомер
АОI-d	R-изомер	S-изомер	R-изомер	S-изомер
АОI-e	S-изомер	S-изомер	R-изомер	R-изомер
АОI-f	R-изомер	R-изомер	R-изомер	R-изомер



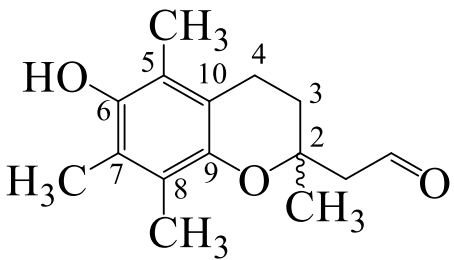
Код лиганда	Положение ассимметрических атомов углерода в соединении						
	10	9a	13a	13d	3a	4	2'
АОП-а	R-изомер	R-изомер	R-изомер	R-изомер	S-изомер	S-изомер	S-изомер
АОП-б	R-изомер	R-изомер	S-изомер	R-изомер	S-изомер	S-изомер	R-изомер
АОП-с	R-изомер	R-изомер	S-изомер	R-изомер	S-изомер	R-изомер	R-изомер
АОП-д	R-изомер	R-изомер	S-изомер	R-изомер	S-изомер	R-изомер	S-изомер



Код лиганда	Положение ассимметрических атомов углерода в соединении		
	3a	4	2'
АОШ-а	S-изомер	S-изомер	S-изомер
АОШ-б	S-изомер	S-изомер	R-изомер
АОШ-с	R-изомер	S-изомер	S-изомер
АОШ-д	R-изомер	S-изомер	R-изомер
АОШ-е	R-изомер	R-изомер	S-изомер
АОШ-ф	R-изомер	R-изомер	R-изомер



Код лиганда	Положение ассимметрических атомов углерода в соединении		

	3a	4	2'
AOIV-a	S-изомер	R-изомер	S-изомер
AOIV-b	S-изомер	S-изомер	S-изомер
AOIV-c	S-изомер	S-изомер	R-изомер
<div style="text-align: center;">  <p>AOV</p> </div>			
Код лиганда	Положение ассиметрических атомов углерода в соединении		
	2		
AOV-a	R-изомер		
AOV-b	S-изомер		

Молекулярный докинг проводили с использованием программного обеспечения AutoDock 4.2 и AutoDock Vina, различие между которыми в алгоритме проведения расчета и использовании разных формул для расчета энергии взаимодействия. Программа AutoDock Vina предсказывает положение лиганда и энергию связи, которая хоть и не совпадает с реальной энергией по абсолютной величине, но хорошо коррелирует с ней для соединений близкой химической природы.

### 3.7.1. Оценка стерической комплементарности соединений с шифрами AOI – AOV в активном центре 15-ЛОГ

Молекулярный докинг соединений AOI – AOV выполняли в цепь В макромолекулы с кодом 2p0m, что соответствует модели 15-ЛОГ ретикулоцитов кролика (табл. 3.28). В таблице 3.28 представлены численные значения свободной энергии связывания ( $E_{\text{bind}}$  [ккал/моль]) и константы ингибирования ( $K_{\text{inh}}$  [мкмоль/л]) для исследуемых антиоксидантов AOI-AOV (табл. 3.20). Для сравнения в активный центр 15-ЛОГ дополнительно докировали нативный лиганд

данного белка с кодом RS7, который представляет собой (2е)-3-(2-окт-1-ен-1-илфенил)акриловую кислоту (рис. 3.17) [118-119].

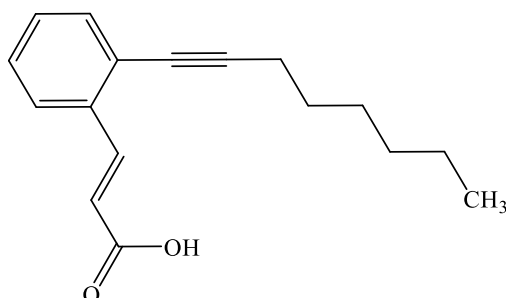


Рисунок 3.17. Структурная формула нативного лиганда макромолекулы с PDB ID 2p0m (код лиганда RS7)

Таблица 1.28. Результаты позиционирования соединений с шифрами АОI – в активный центр 15-ЛОГ (2p0m, цепь В)

Код лиганда	E <sub>bind</sub> , ккал/моль	K <sub>inh</sub> , мкмоль/л	Взаимодействия аминокислотных фрагментов с лигандом	
			Н-связи	Гидрофобные взаимодействия
RS7	-5,6 / -7,2*	82,50	–	ALA404, LEU408, ILE593, LEU362, HIS366
АОI-a	-10,5 / -10,1*	0,02	–	HIS366, ILE173, LEU362, ALA404, LEU408, ARG403
АОI-b	-11,0 / -9,9*	0,01	PHE175: HA	ILE173, ILE400, ARG403, LEU408
АОI-c	-11,5 / -10,8*	0,01	ARG403: HH12, ILE663: O, GLU357: OE2	ARG403, ALA404, LEU408, ILE173, ILE400, HIS361
АОI-d	-10,0 / -11,3*	0,05	GLU357: OE2, PHE175: HA	ILE173, ILE400, ARG403, ALA404, LEU408, HIS366
АОI-e	-10,9 / -11,4*	0,01	ASP174: O, PHE175: O	LEU408, ILE593, ILE173, LEU362
АОI-f	-10,8 / -10,7*	0,01	ASP174: O, PHE175: O	LEU408, ILE593, ILE173, LEU362, HIS361
АОII-a	-4,2 / –	886,14	HIS366: HD2, ARG403: HD1	LEU362, ALA404, LEU408, VAL409, MET419, ILE593
АОII-b	Не комплементарно с активным центром 15-ЛОГ			
АОII-c				
АОII-d				
АОIII-a	-10,1 / -9,6*	0,04	ASP174: HN, GLU357: OE2	ILE173, ILE400, ARG403, LEU408

AOIII-b	-10,2 / -11,7*	0,03	ASP174: O	LEU362, LEU408, VAL409, ILE173, ILE593
AOIII-c	-11,2 / -10,0*	0,01	—	LEU362, LEU408, VAL409, PHE415, ILE593
AOIII-d	-10,2 / -12,3*	0,03	GLN596: HE21, ASP174: O	LEU362, HIS361, ILE173, LEU408, ILE593
AOIII-e	-10,8 / -8,9*	0,01	ILE173: O, ARG403: HD1, ARG403: HD2	HIS361, ILE173, ILE400, ARG403, LEU362
AOIII-f	-10,5 / -10,9*	0,02	ASP174: O	LEU408, ILE593, ILE173, LEU362, HIS361
AOIV-a	-11,3 / -10,2*	0,01	ARG403: HH12, ILE173: O, ARG403: HD2	ILE173, LEU362, ILE400, ALA404, LEU408, VAL409, VAL594, ILE593, LEU597, ARG403
AOIV-b	-12,5 / -11,2*	0,001	ARG403: HH12	HIS361, LEU362, ALA404, VAL594, ILE593, LEU597, HIS366, LEU408, ARG403
AOIV-c	-11,4 / -11,6*	0,01	GLN596: HE21, ASP174: O	LEU362, ALA404, LEU408, VAL409, VAL594, ILE593, HIS361, HIS366, ILE173
AOV-a	-7,2 / -7,4*	5,76	ILE593: O	LEU408, ILE593
AOV-b	-7,0 / -7,8*	7,63	ILE593: O	LEU408, ILE593

\* расчет численных значений свободных энергий связывания с помощью программ AutoDock 4.2.6 / AutoDock Vina.

По результатам позиционирования соединений с шифрами AOI – AOV в активный центр 15-ЛОГ выявлено, что все изученные структуры, кроме АОП, являются потенциально высокоэффективными ингибиторами данного белка, так как характеризуются высоким сродством с его активным центром.

На рисунках 3.18 и 3.19 представлены результаты позиционирования соединений AOI-a, AOI-b и AOI-e (рис. 3.18 (А)), AOIII-a, AOIII-b и AOIII-c (рис. 3.18 (Б)), AOIV-a, AOIV-b и AOIV-c (рис. 3.19 (А)) и AOV-a и AOV-b (рис. 3.19 (Б)) в активном центре 15-ЛОГ в сравнении с активным компонентом RS7.

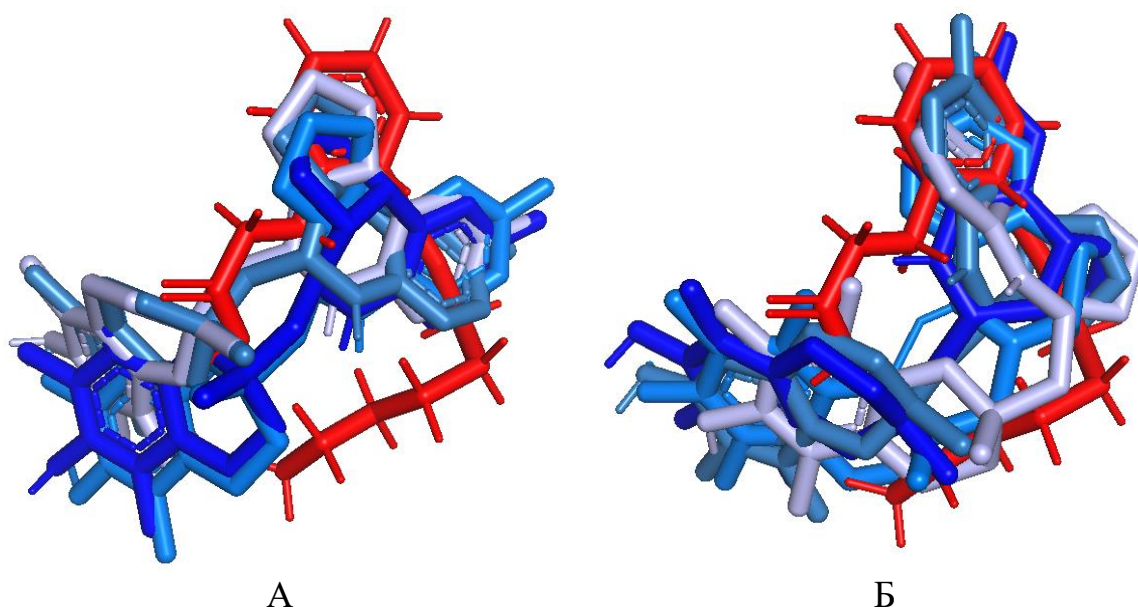


Рисунок 3.18. Позиционирование соединений AOI-a, AOI-b и AOI-e (А) и АОШ-б и АОШ-с (Б), а также нативного лиганда RS7 в активном центре 15-ЛОГ (2p0m, цепь В); лиганд RS7 изображен красным цветом

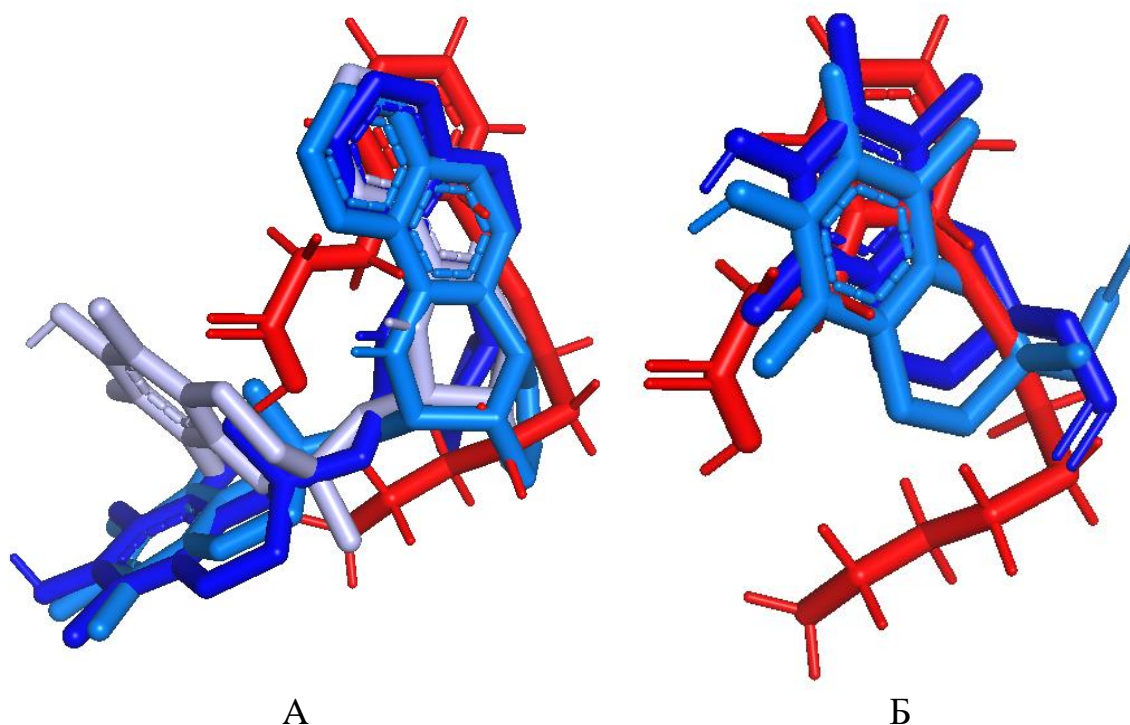


Рисунок 3.19. Позиционирование соединений AOIV-a, AOIV-b и AOIV-c (А) и а и AOV-b (Б) а также нативного лиганда RS7 в активный центр 15-ЛОГ (2p0m, цепь В); лиганд RS7 изображен красным цветом

По результатам молекулярного докинга установлено, что исследуемые антиоксиданты АОI-AOV позиционируются в гидрофобной области активного центра 15-ЛОГ и вступают в алкильные и  $\pi$ -алкильные взаимодействия с такими аминокислотными остатками, как: ALA404, LEU408, ILE593, LEU362, HIS366, ILE173 и ARG403. Дополнительно стабилизирую положение их в активном центре  $\pi$ - $\pi$ -стэкинг-овые взаимодействия с HIS361 и водородные связи с GLU357, PHE175, ASP174, ARG403 и GLN596. Лиганды АОI, АОIII-AOV характеризуются достаточно высокими оценками энергии связывания с активным центром 15-ЛОГ.

### 3.7.2. Оценка стерической комплементарности соединений с шифрами АОI – AOV и ингибиторов ЦОГ-2, отобранных по результатам виртуального скрининга из базы данных ChEMBL, с активными центрами изоформ ЦОГ

На следующем этапе исследований нами был выполнен молекулярный докинг веществ АОI-AOV, а также потенциальных и фактических ингибиторов ЦОГ-2, отобранных в результате виртуального скрининга из базы данных ChEMBL, в активные центры макромолекул с PDB ID – 3n8x (цепь B) и 1pxx (цепь A), представляющих собой модели ЦОГ-1 овцы и ЦОГ-2 мышей соответственно (см. п. 3.5, табл. 3.30). Для сравнения в те же активные центры изоформ ЦОГ дополнительно докировали активный компонент нестероидного противовоспалительного лекарственного средства (НПВС): «Целекоксиб», структурная формула которого изображена на рисунке 3.20.

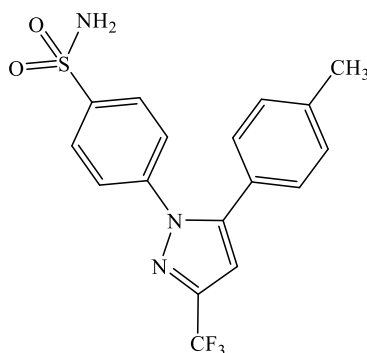


Рисунок 3.20. Структурная формула НПВС «Целекоксиб»



Таблица 1.29. Результаты позиционирования соединений с шифрами

AOI – AOV в активный центр ЦОГ-1 (3n8x, цепь В)

Код лиганда	E <sub>bind</sub> , ккал/моль	K <sub>inh</sub> , мкмоль/л	Взаимодействия аминокислотных фрагментов с лигандом	
			Н-связи	Гидрофобные взаимодействия
Целекоксиб	-9,3 / -9,4*	0,15	HIS90: HE2, PHE518: HN, LEU352: O, HIS90: HE1	LEU384, TYR385, TRP387, VAL349, ALA527, LEU352, ILE523
AOI-a	-5,1 /-6,9*	185,79	LEU352: O, TYR355: HH	VAL349, LEU352, LEU359, ALA527, LEU531, VAL116
AOI-b	-4,6 / -8,2*	411,31	—	VAL349, ALA527, LEU531, LEU352, LEU359, PHE518
AOI-c	-7,7 / -4,5 *	2,35	SER530: OG, SER353: O	VAL116, VAL349, LEU352, ILE523, ALA527, LEU531, ILE345, LEU359
AOI-d	-7,5 / -7,0*	3,33	LEU352: O, HIS90: CE1	ARG120, VAL349, ALA527, LEU531, LEU352, ILE345, LEU359
AOI-e	-6,5 / -7,5*	16,91	SER530: OG	VAL116, VAL349, ALA527, LEU531, ILE345, LEU359, TRP387
AOI-f	-5,8 / -7,3*	60,97	ARG120: HE, ARG120: HH22, TYR355: OH, TYR355:HH	VAL349, LEU352, ILE523, ALA527, LEU93, TYR355
AOII-a	Не комплементарно с активным центром ЦОГ-1			
AOII-b				
AOII-c				
AOII-d				
AOIII-a	-5,1 / -6,5*	177,80	ILE345: O	LEU352, ILE523, ALA527, PHE518, ILE345, LEU359, VAL349
AOIII-b	-6,2 / -7,2*	29,01	HIS513: HN, PRO86: O, LYS511: O	I L
AOIII-c	-6,3 / -8,1*	22,74	—	TYR355, ILE523, LEU359, VAL349, LEU352, ALA527
AOIII-d	-6,2 / -3,5*	26,55	HIS90: CE1, TYR385	ILE523, ALA527, TYR355, LEU352, TRP387

AOIII-e	-5,5 / -2,0*	94,39	–	VAL116, ALA527, LEU531, TYR355, VAL349, LEU352, ILE345
AOIII-f	-7,8 / -7,3*	1,93	SER530: OG	VAL349, ALA527, LEU531, LEU352, VAL116, TRP387
AOIV-a	-4,3 / -6,2*	739,52	LEU352: O, SER353: O	VAL349, LEU352, ALA527, ILE523, HIS90, TYR355, LEU359
AOIV-b	-5,9 / -5,9*	51,06	–	LEU352, ILE523, TYR355, TYR385, TRP387, LEU359
AOIV-c	-6,9 / -5,3*	8,40	SER353: O, GLN192: OE1	VAL349, LEU352, ALA527, ILE523, TYR355, PHE518, TRP387
AOV-a	-8,4 / -6,9*	0,74	ARG120: HH22, TYR355: HH	TRP387
AOV-b	-7,8 / -7,1*	1,85	SER353: CB	VAL349, ILE523
ChEMBL1235806	-10,5 / -9,6 *	0,02	GLN192: HE22, ILE517: HN, PHE518: HN, SER516: OG	LEU384, MET522, TRP387, PHE518, VAL349, ALA527, ILE523, LEU352
ChEMBL27733	-7,2 / -2,4 *	5,34	ASN515: HD22, THR94: HB, GLN351: HA, TYR355: O	–
ChEMBL29620	-9,2 / -8,7 *	0,17	HIS90: HE2, ARG120: HE, GLN192: OE1, LEU352: O, ILE523: HA	VAL349, ALA527, LEU352, ILE523
ChEMBL29899	-10,5 / -10,3 *	0,02	HIS90: HE2, ARG120: HE, TYR355: HH, GLN192: OE1, LEU352: O, MET522: O	VAL349, ALA527, ILE523
ChEMBL1652453	-1,5 / – *	74 670,00	HIS90: HE2, SER353: HA, SER530: HB2, TYR355: HH, GLN192: OE1, LEU352: O	VAL349, ALA527, LEU93, VAL116, LEU352, ILE523, TYR355
ChEMBL3601277	-10,8 / -9,5 *	0,01	HIS90: HE2, ILE517: HN, PHE518: HN, PHE518: O, SER516: OG	TRP387, PHE518, VAL349, ALA527, LEU352, ILE523, MET522, LEU531
ChEMBL1766285	-11,8 / -9,7 *	0,002	SER530: HB2, TYR385	VAL349, ALA527, LEU352, ILE523, LEU93, LEU112, VAL116, PHE518

ChEMBL29766	-9,6 / -9,1 *	0,10	TYR385: OH, HIS90: HE1, SER353: HA, SER353: HB2, GLY526: HA2, SER530: HB2	LEU352, ILE523, VAL349, ALA527, TYR355
ChEMBL29840	-10,0 / -9,4 *	0,04	HIS90: HE2, PHE518: HN, GLN192: OE1, LEU352: O, HIS90: HE1	TRP387, PHE518, VAL349, ALA527, ILE523, LEU384, MET522, LEU531, PHE518
ChEMBL129021	- / -7,4 *	3,61	HIS90: HE2, TYR355: HH, PHE518: HN, GLN192: OE1, LEU352: O, SER516: OG	TYR355, VAL349, ALA527, LEU352, ILE523, VAL116, PHE518
ChEMBL281694	- / -8,5*	0,56	HIS90: HE2, PHE518: HN, LEU352: O, SER353: O, ILE523: HA	TYR355, VAL349, ALA527, LEU352, VAL116, LEU531, LEU359, PHE518
ChEMBL3601278	- / -8,5*	0,57	HIS90: HE2, ILE517: HN, PHE518: HN, GLN192: OE1, LEU352: O, SER353: O	TRP387, PHE518, VAL349, ALA527, LEU352, ILE523, MET522, VAL116, LEU359, LEU531, PHE518
ChEMBL339798	- / -8,8*	0,36	HIS90: HE2, TYR355: HH, ILE517: HN, PHE518: HN, SER353: O, GLN192: OE1, SER516: OG	TYR355, PHE381, TYR385, TRP387, VAL349, ALA527, ILE523, VAL116, LEU38, PHE518
ChEMBL285831	- / -9,9*	0,05	HIS90: HE2, TYR355: HH, PHE518: HN, SER516: OG, GLN192: OE1, LEU352: O, GLY526: HA2	TYR355, TRP387, PHE518, VAL349, ALA527, LEU352, ILE523, VAL116, MET522, PHE518
ChEMBL363574	- / -8,6*	0,49	HIS90: HE2, ILE517: HN, PHE518: HN, GLN192: OE1, SER516: OG, LEU352: O, SER353: O, SER353: HB1, SER353: HB2, SER530: HB2	TYR355, VAL349, ALA527, ILE523, VAL116, LEU359
ChEMBL29423	- / -3,3*	3675,38	HIS90: HE2, ILE517: HN, PHE518: HN, SER353: O, SER516: OG, SER353: HB1, SER353: HB2	TRP387, PHE518, VAL349, ALA527, LEU352, ILE523, VAL116, LEU531, LEU384, MET522, PHE518
ChEMBL28913	- / -6,1*	35,32	TYR355: HH, PHE518: HN, SER516: OG,	TYR355, PHE381, TYR385, TRP387, PHE518, VAL349,

			GLN192: OE1, LEU352: O	ALA527, LEU352, MET522, ILE523, VAL116, LEU384
ChEMBL283633	– / -7,2*	5,51	HIS90: HE2, ILE517: HN, PHE518: HN, SER353: O, GLN192: OE1, SER516: OG, SER353: HB1	TRP387, PHE518, VAL349, ALA527, LEU352, ILE523, VAL116, LEU359, LEU531, LEU384, MET522, MET113
ChEMBL283178	– / -9,6*	0,10	HIS90: HE2, TYR355: HN, ILE517: HN, PHE518: HN, GLN192: OE1, LEU352: O, SER353: O	TYR355, TYR385, TRP387, VAL349, ALA527, LEU352, ILE523, VAL116, LEU384, PHE518
ChEMBL94935	-9,3 / -8,3*	0,14	ILE517: HN, PHE518: HN, SER516: OG, GLN192: OE1, LEU352: O	VAL349, ALA527, LEU352, LEU352,

\* расчет численных значений свободных энергий связывания с помощью программных обеспечений AutoDock 4.2.6 / AutoDock Vina.

Таблица 1.30. Результаты позиционирования соединений с шифрами

АОI – АОV в активный центр ЦОГ-2 (1рхх, цепь А)

Код лиганда	E <sub>bind</sub> , ккал/моль	K <sub>inh</sub> , мкмоль/л	Взаимодействия аминокислотных фрагментов с лигандом	
			Н-связи	Гидрофобные взаимодействия
Целекоксиб	-10,3 / -10,4*	0.03	HIS90: HE2, ARG513: HN11, GLN192: OE1, LEU352: O, SER353: O	PHE381, TYR385, TRP387, VAL349, VAL523, ALA527, LEU384
АОI-a	-8,8 / -4,3*	0,38	TYR355	VAL349, LEU352, VAL523, LEU531
АОI-b	-9,9 / -6,0*	0,05	PHE518: HN	LEU352, VAL523, VAL349, LEU531
АОI-c	-10,4 / -6,8*	0,02	–	VAL116, TYR355, ILE345, VAL349, LEU359, LEU531
АОI-d	-10,8 / -8,3*	0,01	TYR385	VAL116, LEU359, TYR355, ILE345, VAL349, LEU531
АОI-e	-9,9 / -7,7*	0,05	–	TYR385, TRP387, VAL349, LEU359, ALA527, LEU531, TYR348
АОI-f	-11,4 / -7,5*	0,01	VAL523: O, SER353: HB2, SER353: HB1	VAL349, ALA527, LEU359, LEU531
АОII-a	Не комплементарно			

AOII-b	с активным центром ЦОГ-2			
AOII-c				
AOII-d				
AOIII-a	-9,9 / -7,3*	0,05	PHE518: HN, ILE345: HA	LEU352, VAL523, ALA527, ILE345, LEU531
AOIII-b	-10,0 / -5,6*	0,05	TYR385: HH, PHE518: HN, GLN192: OE1	VAL523, PHE518, LEU352, VAL523, VAL349
AOIII-c	-9,9 / -6,4*	0,06	ILE345: HA	VAL523, TYR355, ILE345, LEU531, LEU352, ALA527
AOIII-d	-9,7 / -4,9*	0,08	—	VAL349, LEU352, TYR348, ILE345, LEU359, LEU531, VAL523, TRP387
AOIII-e	-9,7 / -7,6*	0,08	—	VAL116, VAL349, LEU359, TYR355, LEU352, ALA527, LEU531
AOIII-f	-11,0 / -7,9*	0,01	—	LEU352, VAL523, PHE518, VAL349, LEU359, ALA527, LEU531, TRP387
AOIV-a	-7,3 / -4,9*	4,50	SER353: O	VAL349, VAL523, ALA527, LEU531, TYR355, TYR385, TRP387, LEU352, LEU359
AOIV-b	-9,3 / -1,8*	0,17	—	VAL523, LEU352, TYR385, VAL349, LEU359, ALA527, LEU531
AOIV-c	-5,9 / —	44,71	SER353: O, GLN192: OE1	VAL349, LEU352, VAL523, ALA527, TYR355, PHE518, TRP387
AOV-a	-8,4 / -6,7*	0,66	TYR355: HH, TYR385: HH	LEU352
AOV-b	-7,9 / -7,1*	1,71	TYR385: HH, LEU352: O	LEU352, TRP387
ChEMBL1235806	-7,7 / -9,7 *	2,20	HIS90: HE2, LEU352: O	TRP387, VAL349, VAL523, ALA527, LEU352, LEU384, MET522, LEU531, PHE518
ChEMBL27733	-6,4 / -3,7 *	22,26	GLN192: OE1, LEU352: O, VAL523: O, MET522: O	VAL349, ALA527, LEU352, LEU531

ChEMBL29620	-9,7 / -10,8 *	0,08	HIS90: HE2, TYR355: HH, ILE517: HN, PHE518: HN, GLN192: OE1, LEU352: O, SER353: HB2, ARG513: HD2	TYR355, VAL349, VAL523, ALA527, LEU352, PHE518
ChEMBL29899	-10,4 / -11,1 *	0,02	HIS90: HE2, TYR355: HH, TYR385: HH, GLN192: OE1, HIS90: HE1, SER353: HB2, SER353: HB1, ARG513: HD2, MET522: O	TYR355, VAL349, VAL523, ALA527, LEU352, LEU359, PHE518
ChEMBL1652453	-7,2 / -3,3 *	5,18	TYR385: HH, ARG513: HH11, SER353: O, LEU352: O, SER530: HB2	TYR115, VAL349, LEU352, ALA527, VAL349, LEU93, VAL116, TYR355
ChEMBL3601277	-11,1 / -10,1 *	0,01	HIS90: HE2, PHE518: HN, GLN192: OE1, LEU352: O, SER353: HB2, SER530: HB1	TYR355, TRP387, VAL349, VAL523, ALA527, LEU352, LEU352, LEU384, MET522, LEU531, PHE518
ChEMBL1766285	-8,8 / -9,6 *	0,37	HIS90: HE1	TYR115, TYR355, VAL349, ALA527, VAL523, LEU93, VAL116, PHE518
ChEMBL29766	-9,7 / -11,3 *	81,64	HIS90: HE2, TYR355: HH, GLN192: OE1, SER353: HB2, SER353: HB1, ARG513: HD2	TYR355, VAL349, VAL523, ALA527, LEU352, PHE518
ChEMBL29840	-10,4 / -9,2 *	0,02	HIS90: HE2, PHE518: HN, LEU352: O, GLN192: OE1	TYR385, TRP387, VAL349, VAL523, ALA527, LEU352, LEU384, MET522, LEU531
ChEMBL129021	-10,0 / -11,0 *	0,05	HIS90: HE2, TYR355: HH, GLN192: OE1, LEU352: O, SER353: HB2, ARG513: HD2	TYR355, VAL349, VAL523, ALA527, LEU352, LEU359, PHE518
ChEMBL281694	-10,0 / -10,9 *	0,05	ARG120: HH12, TYR355: HH, LEU352: O, GLN192: OE1, VAL523: HA	TYR355, VAL349, VAL523, ALA527, LEU352, LEU359, PHE518
ChEMBL3601278	-10,1 / -9,9 *	0,04	LEU352: O, GLN192: OE1	TYR355, TYR385, TRP387, VAL349, ALA527, VAL523, LEU352, LEU384, MET522, VAL116
ChEMBL339798	-9,8 / -8,5 *	0,06	ARG120: HH12, PHE518: HN,	TYR355, TRP387, VAL349, ALA527,

			GLN192: OE1, LEU352: O, SER353: HB2	VAL523, LEU352, LEU359, LEU384, MET522, TYR355
ChEMBL285831	-9,7 / -10,7*	0,07	HIS90: HE2, PHE518: HN, GLN192: OE1, LEU352: O, GLY526: HA1	TRP387, VAL349, ALA527, VAL523, LEU352, LEU359, LEU384, MET522
ChEMBL363574	-10,5 / -11,3*,	0,02	HIS90: HE2, PHE518: HN, GLN192: OE1, LEU352: O, SER353: HB2, ARG513: HD2	TYR355, VAL349, VAL523, ALA527, LEU359
ChEMBL29423	-9,5 / -7,3*	0,11	HIS90: HE2, PHE518: HN, GLN192: OE1, ARG513: HD2	TRP387, PHE518, VAL349, VAL523, ALA527, LEU352, LEU359, LEU531, MET522, LEU384, PHE518
ChEMBL28913	-10,4 / -9,3*	0,02	HIS90: HE2, ARG120: HH12, TYR355: HH, TYR385: HH, PHE518: HN, LEU352: O, GLN192: OE1	TYR355, PHE381, TYR385, TRP387, VAL349, ALA527, LEU352, VAL523, MET522, VAL523, LEU384
ChEMBL283633	-8,2 / -10,4*	0,97	HIS90: HE2, PHE518: HN, SER353: O, GLN192: OE1, SER353: HB2	TYR385, TRP387, VAL349, ALA527, LEU352, VAL523, VAL116, LEU359, LEU531, LEU384, MET113, LEU117, LEU531
ChEMBL283178	-10,2 / -9,3*	0,03	TYR355: HH, ARG120: HH12, LEU352: O, GLN192: OE1	TYR355, TRP387, PHE518, VAL349, VAL523, ALA527, LEU352, LEU384, MET522
ChEMBL94935	-10,7 / -11,2*	0,01	HIS90: HE2, GLN192: OE1, SER353: HB2	TYR355, VAL349, VAL523, ALA527, LEU352, VAL523

\* расчет численных значений свободных энергий связывания с помощью программных обеспечений AutoDock 4.2.6 / AutoDock Vina.

По результатам молекулярного докинга антиоксидантов АОI-AOV, а также потенциальных и фактических ингибиторов ЦОГ-2, отобранных в ходе виртуального скрининга, выявлено, что все изученные структуры, кроме АОII, характеризуются довольно высоким сродством с активными центрами моделируемых белков.

На рисунках 3.21-3.25 представлены результаты позиционирования соединений АОI-а, АОI-с и АОI-д (рис. 3.21 (А)); АОIII-а, АОIII-с, АОIII-д и АОIII-ф (рис. 3.21 (Б)); АОIV-а, АОIV-б и АОIV-с (рис. 3.22 (А)); АОV-а и АОV-б (рис. 3.22 (Б)); Chembl1235806, Chembl29620, Chembl29899, Chembl3601277 и Chembl29840 (рис. 25 (А)) в активном центре ЦОГ-1 и d и АОI-ф (рис. 3.23 (А)); АОIII-а, АОIII-с, АОIII-е и АОIII-ф (рис. 3.23 (Б)); V-с (рис. 3.24 (А)); АОV-а и АОV-б (рис. 3.24 (Б)); Chembl29899, Chembl3601278 и Chembl283178 (рис. 25 (Б)) в активном центре ЦОГ-2, в сравнении с активным компонентом НПВС «Целекоксиб» соответственно.

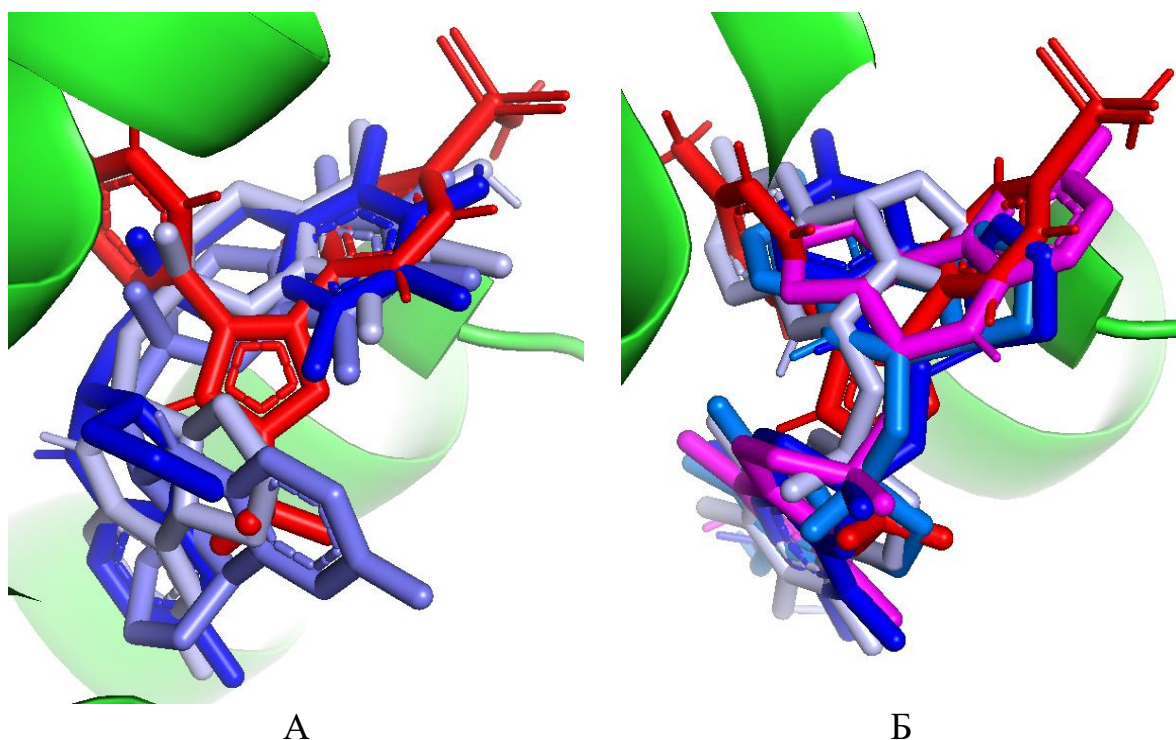


Рисунок 3.21. Результаты позиционирования соединений АОI-а, АОI-с и АОI-д (А) и АОIII-а, АОIII-с, АОIII-д и АОIII-ф (Б) в сравнении с активным компонентом НПВС «Целекоксиб» в активный центр ЦОГ-1 (код 3n8x, цепь В), где лиганд «Целекоксиб» изображен красным цветом



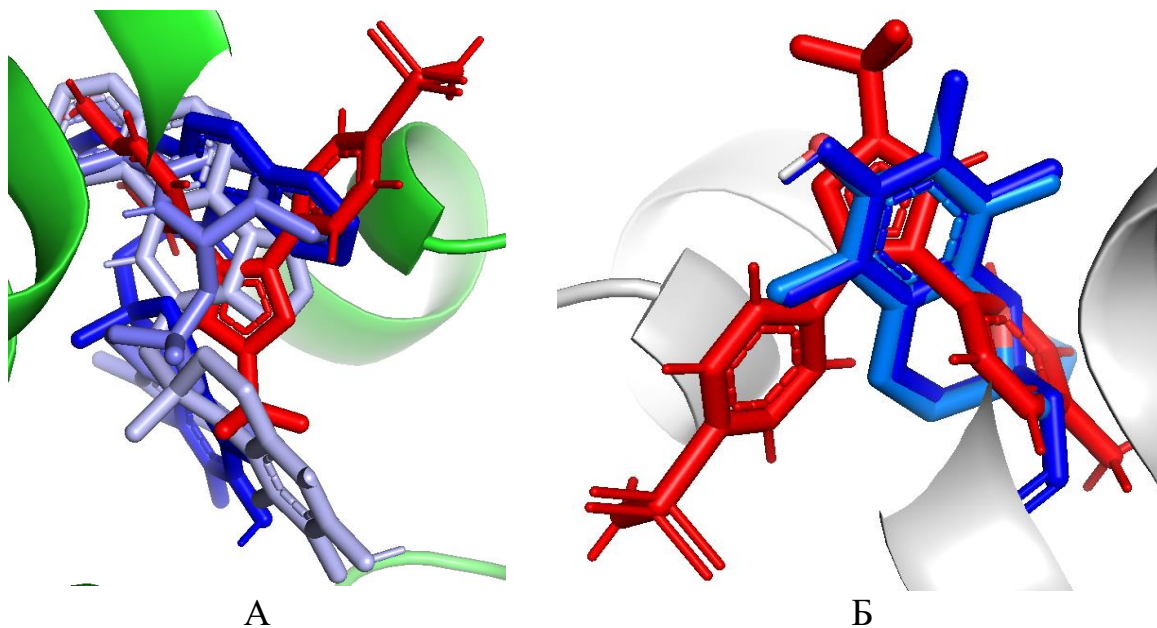


Рисунок 3.22. Результаты позиционирования соединений АОIV-а, АОIV-б и АОIV-с (А) и АОV-а и АОV-б (Б) в сравнении с активным компонентом НПВС «Целекоксиб» в активный центр ЦОГ-1 (код 3n8x, цепь В), где лиганд «Целекоксиб» изображен красным цветом

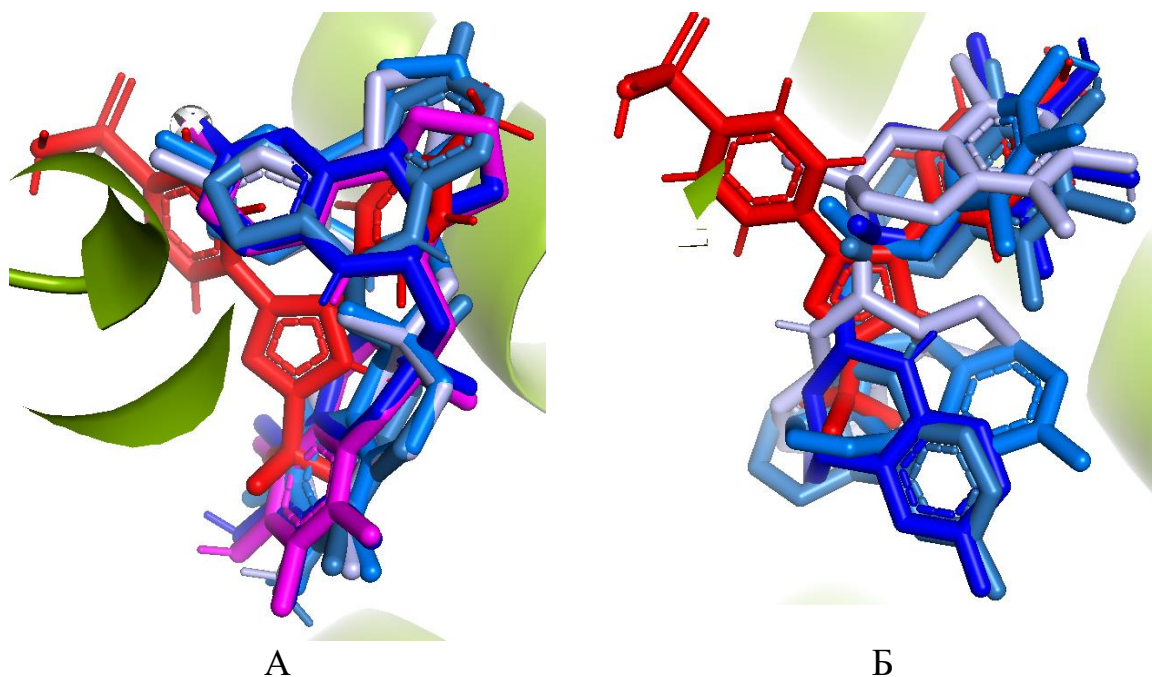


Рисунок 3.23. Результаты позиционирования соединений АОI-а, АОI-б, АОI-с, d и АОI-ф (А) и АОПI-а, АОПI-с, АОПI-е и АОПI-ф (Б) в сравнении с активным компонентом НПВС «Целекоксиб» в активный центр ЦОГ-2 (код 1rxx, цепь А), где лиганд «Целекоксиб» изображен красным цветом

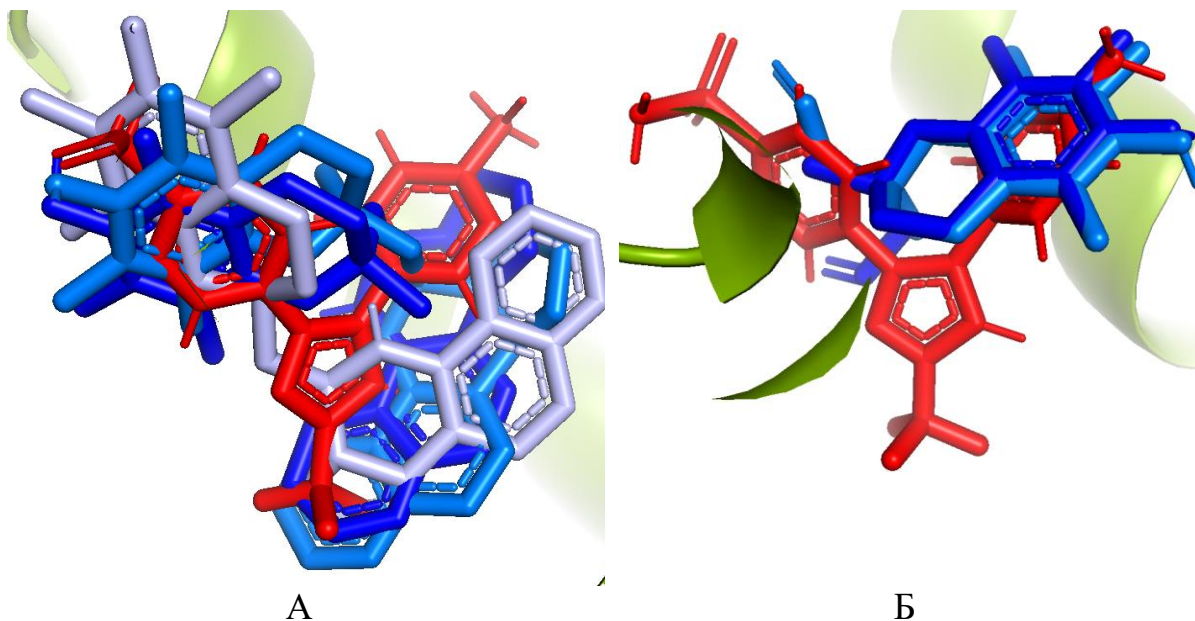


Рисунок 3.24. Результаты позиционирования соединений АОIV-а, АОIV-б и АОIV-с (А) и АОV-а и АОV-б (Б) в сравнении с активным компонентом НПВС «Целекоксиб» в активный центр ЦОГ-2 (код 1rxx, цепь А), где лиганд «Целекоксиб» изображен красным цветом

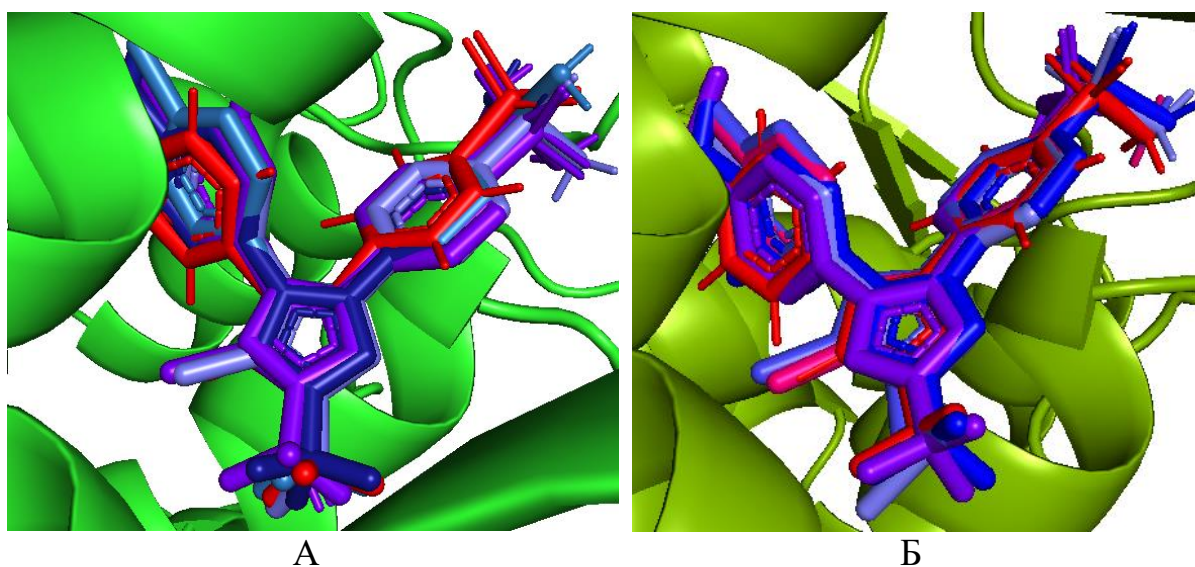


Рисунок 3.25. Результаты позиционирования соединений из базы данных ChEMBL – А: Chembl1235806, Chembl29620, Chembl29899, Chembl3601277, Chembl29840; Б: Chembl29899, Chembl3601277, Chembl29840, Chembl3601278, Chembl283178, в сравнении с активным компонентом НПВС «Целекоксиб» в активных центрах изоформ ЦОГ, соответственно, где лиганд «Целекоксиб» изображен красным цветом

Преобладающее большинство исследуемых соединений в активных центрах изоформ ЦОГ позиционируются в одном кластере. При этом циклические фрагменты лигандов накладываются на активный компонент НПВС «Целекоксиб». Как видно из таблиц 1.29 – 1.30, антиоксиданты АОI, АОШ-АОV демонстрируют достаточно высокие численные значения свободной энергии связывания с активными центрами изоформ ЦОГ, сопоставимые с аналогичной характеристикой для активного компонента НПВС «Целекоксиб». Эти соединения характеризуются низкими значениями константы ингибирования, которые также были оценены с использованием программных пакетов AutoDock 4.2 и AutoDock Vina.

Циклические ароматические фрагменты этих соединений участвуют в  $\pi$ - $\pi$ - и Т-стэкинг-взаимодействиях с PHE518, TRP387 и TYR355 в активном центре ЦОГ-1 и Т-стэкинг-взаимодействиях с TYR348 и TRP387 в активном центре ЦОГ-2. Кроме того, в активном центре ЦОГ-1 эти соединения стабилизируются за счет Н-связей с ARG120, ILE345, PHE 518, TYR 355, TYR385, HIS90 и SER353. Антиоксиданты АОI, АОШ-АОV стабилизируются в циклооксигеназном пуле ЦОГ-2 за счет Н-связей с HIS90, VAL523, SER353, PHE518, ILE345, LEU352 и TYR385.

Из полученных данных можно заключить, что все исследованные соединения будут преимущественно ингибировать каталитическую активность ЦОГ-2 мышей, представленную макромолекулой с PDB ID 1рхх.

При анализе стерической комплементарности потенциальных и фактических ингибиторов ЦОГ-2, отобранных в ходе виртуального скрининга, с активными центрами моделируемых белков выявлено, что все изученные структуры позиционируются в активных центрах макромолекул с PDB ID 3п8х и 1рхх сходным образом с активным компонентом НПВС «Целекоксиб» (рис. 3.25) и образуют с ним единый кластер. При этом ароматические фрагменты этих молекул накладываются на циклические фрагменты «Целекоксиба» в данном кластере и вступают в алкильные и  $\pi$ -алкильные взаимодействия с близлежащими аминокислотами Leu352, Ile523, Val349 и Ala527 в активном центре ЦОГ-1 и Val349, Val523, Ala527 и Leu384 в активном



центре ЦОГ-2, соответственно. Кроме этого данные лиганды образуют Н-связи с аминокислотными остатками His90, Phe518 и Leu352.

В качестве примера на рисунках 3.26 и 3.27 представлены результаты позиционирования соединения Chembl3601277 в активный центр ЦОГ-1 и соединения Chembl3601277 в активный центр ЦОГ-2, соответственно.

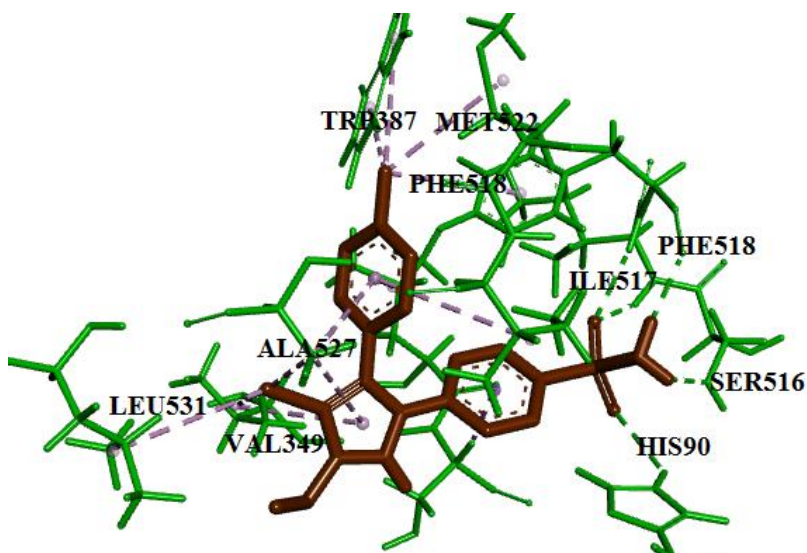


Рисунок 3.26. Результаты позиционирования соединения Chembl3601277 из базы данных ChEMBL в активный центр ЦОГ-1 (код 3n8x, цепь В).

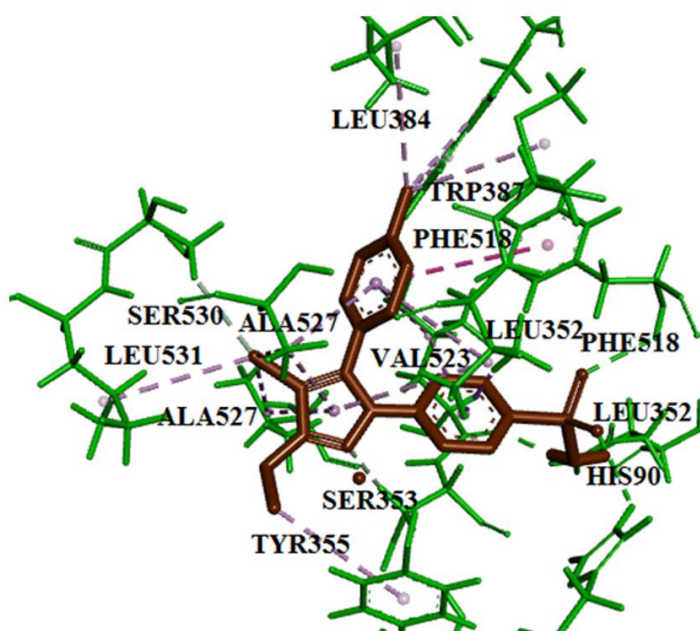


Рисунок 3.27. Результаты позиционирования соединения Chembl3601277 из базы данных ChEMBL в активный центр ЦОГ-2 (код 1pxx, цепь В)

Сравнение численных значений свободной энергии связывания ( $E_{\text{bind}}$ ) и константы ингибирования ( $K_{\text{inh}}$ ) позволяет заключить, что практически все протестированные соединения теоретически могут быть эффективными ингибиторами изоформ ЦОГ. Следует ожидать, что в условиях *in vivo* эти соединения могут проявить выраженное противовоспалительное действие в контексте ингибирования каталитической активности данных белков. В связи с тем, что результаты молекулярного докинга подтверждают эффективное ингибирование активности белков 3n8x и 1rxx фактическими ингибиторами ЦОГ-2, то можно сделать вывод о корректности выполненных в данной работе исследований. Следует ожидать, что потенциальные ингибиторы ЦОГ-2, для которых были получены высокие значения энергии связывания и константы ингибирования, также в условиях *in vivo* обнаружат выраженный ингибиторный эффект в отношении данного белка. Таким образом, все изученные соединения перспективны для дальнейших исследований в условиях *in vivo*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На базе QSAR/QSPR-методологии, реализованной в программе GUSAR2019, установлена количественная связь между строением и эффективностью ингибирования каталитической активности ферментов 15-липоксиогеназы и циклооксигеназы-2, а также антиоксидантов. Построено 144 статистически значимые консенсус-модели QSAR/QSPR. Все модели показали высокую прогностическую способность, так как с высокой степенью точности воспроизводили экспериментальные данные, содержащиеся в обучающих выборках. Перекрестная проверка с 20-кратным удалением 20% данных из обучающих выборок тоже показала хорошие результаты.

С помощью программы GUSAR2019 проведен структурный анализ влияния природы атомов на эффективность антиоксидантов и ингибиторов 15-липоксиогеназы и циклооксигеназы-2, участвующих в моделировании. С использованием методов QSAR/QSPR выявлены функциональные группы, повышающие и понижающие биологическую активность.

С использованием консенсус-моделей QSAR/QSPR, построенных на базе программы GUSAR2019, предложено 35 соединений-хитов с выраженными антиокислительными, противовоспалительными и противоопухолевыми свойствами. Определены границы применимости моделей QSAR/QSPR, реализованных в программе GUSAR2019. Показано, что алгоритмы, лежащие в основе работы программы, позволяют строить устойчивые статистические QSAR/QSPR – модели на основе структурно разнородных соединений.

Удовлетворительное совпадение теоретически рассчитанных значений  $\lg k_{7\text{pred}}$  с экспериментальными  $\lg k_{7\text{exp}}$  для соединений тестовых выборок и антиоксидантов позволяет говорить об адекватности алгоритмов расчета и отбора дескрипторов, а также алгоритмов построения регрессионных уравнений и их объединения в консенсус-подходе, заложенных в программе GUSAR 2019. Полученные результаты открывают перспективы применения

программы GUSAR 2019 при реализации процедуры виртуального скрининга, проводимого с целью поиска широкого класса новых антиоксидантов, а также предсказания количественных характеристик эффективности их ингибирующего действия.

Показано, что совместное использование программ GUSAR2019 и Xternal Validation Plus 1.2 позволяет проводить комплексный анализ статистических характеристик при моделировании взаимосвязи «структура – биологическая активность» и «структура – антиокислительная активность».

Численные значения параметра  $lgk_7$ , предсказанные с использованием построенных нами моделей QSPR, подтверждены результатами экспериментальных исследований. Установленные с помощью программы GUSAR2019 выводы об избирательности действия некоторых биологически активных веществ (БАВ) в отношении 15-ЛОГ и ЦОГ-2 доказаны независимыми биологическими испытаниями, проведенными в ФГБОУ ВО «Саратовский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского» и в ряде зарубежных фармацевтических центров.

На примере позиционирования ингибиторов 15-липоксигеназы и изоформ циклооксигеназ показано, что все исследованные соединения характеризуются достаточно высокими численными значениями свободных энергий связывания с активными центрами исследуемых ферментов, сопоставимыми с аналогичными характеристиками для референтного ингибитора НПВС «Целекоксиб».

Показано, что совместное использование QSAR/QSPR-подходов, реализованных в программе GUSAR2019, в сочетании с методом молекулярного докинга, позволяет разрабатывать новые структуры соединений-хитов, а также, повышать надежность и достоверность оценки их биологического профиля. Полученные результаты позволяют говорить о создании нового комплексного подхода к моделированию взаимосвязи «структура – биологическая активность» и поиску БАВ с выраженными противовоспалительными, антиокислительными и противоопухолевыми свойствами.

## ВЫВОДЫ

1. С помощью компьютерной программы GUSAR2019 установлена количественная взаимосвязь «структура-свойство» в ряду азот-, кислород- и серосодержащих соединений с выраженными антиокислительными и противовоспалительными свойствами. Построен комплекс статистически значимых консенсус-моделей QSAR/QSPR, ориентированных на прогноз параметров  $lgk_7$  для антиоксидантов и  $pIC_{50}$  для 15-липоксигеназы и циклооксигеназы-2 соответственно.

2. На основе численных значений  $pIC_{50}$ , предсказанных с использованием моделей QSAR, предложено 30 соединений-хитов с выраженной противовоспалительной и противоопухолевой активностью. Для четырнадцати из них эффект ингибирования каталитической активности циклооксигеназы-2 и 15-липоксигеназы подтвержден результатами независимых биологических исследований в условиях *in vivo*.

3. С помощью консенсус-моделей QSPR, ориентированных на прогноз параметра  $lgk_7$ , предложено пять новых производных 6-гидроксихромана с выраженными антиокислительными свойствами. Антиокислительная активность этих веществ подтверждена результатами кинетических испытаний.

4. Для всех отобранных в ходе QSAR/QSPR-моделирования соединений-хитов, включая антиоксиданты и соединения из базы данных ChEMBL, методом молекулярного докинга оценены численные значения энергии связывания ( $E_{bind}$ ) и константы ингибирования ( $K_{inh}$ ) в отношении изоформ циклооксигеназ и 15-липоксигеназы. Показано, что наибольшей аффинностью с активными центрами циклооксигеназы-2 в сочетании с низкими значениями  $E_{bind}$  и  $K_{inh}$  в отношении циклооксигеназы-1 характеризуются соединения ChEMBL1652453, ChEMBL29423. Теоретически наибольшим сродством с активным центром 15-липоксигеназы характеризуется соединение 2,5,7,8-тетраметил-2-(3a,4,5,11b-тетрагидро-3H-циклопента-1,7-фенантролин-4-илметил)хроман-6-ола.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. White P., Oliveira R., Oliveira A., Serafini M., Araújo A., Gelain D., Moreira J., Almeida J., Quintans J., Quintans-Junior L. Antioxidant Activity and Mechanisms of Action of Natural Compounds Isolated from Lichens: A Systematic // Review. *J. Mol.* – 2014. – V. 19. – P. 14496-14527.
2. Nimse S.B., Pal D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms // *J. RSC Adv.* – 2015. – V. 5. – P. 27986-28006.
3. Apak R., Özyürek M., Guclu K., Capanoglu E. Antioxidant Activity/Capacity Measurement. 1. Classification, Physicochemical Principles, Mechanisms, and Electron Transfer (ET)-Based // Assays. *J. Agric. Food. Chem.* – 2016. – V. 64. – P. 997-1027.
4. Khairullina V., Martynova Y., Safarova I., Sharipova G., Gerchikov A., Limantseva R., Savchenko R. QSPR Modeling and Experimental Determination of the Antioxidant Activity of Some Polycyclic Compounds in the Radical-Chain Oxidation Reaction of Organic Substrates // *J. Mol.* – 2022. – V. 27. – 6511.
5. Watanabe B., Nakagawa Y., Miyagawa H. Synthesis of castasterone/ponasterone hybrid compound and evaluation of its molting hormone-like activity // *J. Pestic. Sci.* – 2003. – V. 28. – P. 188-193.
6. Savchenko R.G., Urmanova Y.R., Shafikov R.V., Afon'kina S.R., Khalilov L., Odínokov V. Regio- and stereodirected transformation of 20-hydroxyecdysone to 2-dehydro-3-epi-20-hydroxyecdysone under ozonization in pyridine // *J. Mendeleev Commun.* – 2008. – V. 18. – P. 191-192.
7. Siddall J.B., Horn D.H.S., Middleton E.J. Synthetic studies on insect hormones. The synthesis of a possible metabolite of crustecdysone (20-hydroxyecdysone) // *J. Chem. Commun.* – 1967. – V. 17. – P. 899-900.
8. Roy K., Kar S., Das R.N. A Primer on QSAR/QSPR Modeling. Fundamental Concepts / K. Roy [et. al.] // New York: Springer, 2015. – 121 p.
9. Tute M.S. History and objectives of quantitative drug design / C. Hansch [et. al.] // Oxford: Pergamon Press, 1990. – V. 4. – 1-31 p.
10. Todeschini R., Consonni V., Gramatica P. Chemometrics in QSAR / S. Brown [et. al.] // Oxford: Elsevier, 2009. – P. 129-172.

11. Guha R., Willighagen E. A survey of quantitative descriptions of molecular structure // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2012. – V. 12 – P. 1946-1956.
12. Todeschini R., Consonni V. Handbook of molecular descriptors / R. Todeschini [et. al.] // Weinheim: Wiley-VCH, – 2000.
13. Livingstone D.J. The characterization of chemical structures using molecular properties. A survey // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 2000. – V. 40. – P. 195-209.
14. Roy K., Das R.N. A review on principles, theory and practices of 2D-QSAR // *Current. Drug. Metabol.* – 2014. – V. 15. – P. 346-379.
15. Taylor P.J. Quantitative drug design. the rational design, mechanistic study and therapeutic applications of chemical compounds / C. Hansch [et. al.] // Oxford: Pergamon Press, 1991. – V. 4. – P. 241-294.
16. Rekker R. The hydrophobic fragmental constant / R. Rekker // Amsterdam: Elsevier, 1977.
17. Hansch C., Leo A., Hoekman D. Exploring QSAR vol 2: hydrophobic, electronic and steric constants / C. Hansch [et. al.] // Washington: ACS, 1995.
18. Khairullina V.R., Gerchikov A.J., Lagunin A.A., Zarudii F.S. QSAR Modeling of Thymidylate Synthase Inhibitors in a Series of Quinazoline Derivatives // *Pharm. Chem. J.* – 2018. – V. 51. – P. 884-888.
19. Khairullina V.R., Gimadieva A.R., Gerchikov A.Ja., Mustafin A.G., Zaarudii F.S. Quantitative structure–activity relationship of the thymidylate synthase inhibitors of *Mus musculus* in the series of quinazolin-4-one and quinazolin-4-imine derivatives // *J. Mol. Graph. Modell.* – 2018. – V. 85. – P. 198-211.
20. Khairullina V., Safarova I., Sharipova G., Martynova Y., Gerchikov A. QSAR Assessing the Efficiency of Antioxidants in the Termination of Radical-Chain Oxidation Processes of Organic Compounds // *Molecules.* – 2021. – V. 26. – 421.
21. Zakharov A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. Quantitative prediction of antitarget interaction profiles for chemical compounds // *J. Chem. Res. Toxicol.* – 2012. – V. 25. – P. 2378-2385.
22. Lagunin A.A., Romanova M.A., Zadorozhny A.D., Kurilenko N.S., Shilov B.V., Pogodin P.V., Ivanov S.M., Filimonov D.A., Poroikov V.V. Comparison of Quantitative and Qualitative (Q)SAR Models Created for the Prediction of  $K_i$  and

- IC50 Values of Antitarget Inhibitors // J. Front. Pharmacol. – 2018. – V. 9. – P. 1136.
23. Taipov I.A., Khayrullina V.R., Khoma V.K., Gerchikov A.J., Zarudiy F.S., Bege K. Virtual screening in the row of effective inhibitor of catalytic activity-A4-hydrolase // J. Vestn. Bashkir. Univ. – 2012. – V. 17. – P. 886-891.
24. Тарасов Г.П., Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Кирлан С.А., Зарудий Ф.С. Производные 4-амино-N-[2-(диэтиламино)этил]бензамида как потенциально низкотоксичные вещества с выраженным антиаритмическим действием // Вестник Башкирского университета. – 2012. – Т. 17. – С. 1242-1246.
25. Хайруллина В.Р., Кирлан С.А., Герчиков А.Я., Зарудий Ф.С., Димогло А.С., Кантор Е.А. Моделирование структур противовоспалительных соединений с учетом токсичности // Башкирский химический журнал. – 2010. – Т. 17. – С. 76-79.
26. Liu J. 4D-QSAR analysis of a series of antifungal p450 inhibitors and 3D-pharmacophore comparisons as a function of alignment / J. Liu [et al.] // Journal of chemical information and computer sciences. – 2003. – V. 43, No. 6. – P. 2170-2179.
27. Scior T. How to recognize and workaround pitfalls in QSAR studies: a critical review / T. Scior [et al.] // Current medicinal chemistry. – 2009. – V. 16, No. 32. – P. 4297-4313.
28. Lagunin A.A., Geronikaki A., Eleftheriou P., Pogodin P.V. Rational Use of Heterogeneous Data in Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) Modeling of Cyclooxygenase/Lipoxygenase Inhibitors // J. Chem. Inf. Model. – 2019. – V. 59. – P. 713-730.
29. Filimonov D.A., Zakharov A.V., Lagunin A.A., Poroikov V.V. QNA based “Star Track” QSAR approach // SAR QSAR Environ. J. Resolut. – 2009. – V. 20. – P. 679-709.
30. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction // J. Mol. Inf. – 2011. – V. 30. – P. 241-250.

31. Zakharov A.V., Peach M.L., Sitzmann M., Nicklaus M.C. A New Approach to Radial basis function approximation and Its application to QSAR // J. Chem. Inf. Model. – 2014. – V. 54. – P. 713-719.
32. Khayrullina V.R., Gerchikov A.Ya., Lagunin A.A., Zarudii F.S. Quantitative Analysis of Structure–Activity Relationships of Tetrahydro-2H-isoindole Cyclooxygenase-2 Inhibitors // J. Biokhimiya. – 2015. – V. 80. – P. 74-86.
33. Хайруллина В.Р., Акбашева Ю.З., Гимадиева А.Р., Мустафин А.Г. Анализ взаимосвязи «структура – активность» в ряду некоторых производных 5-этилуридина с выраженной противогерпетической активностью // Вестник Башкирского университета. – 2017. – Т. 22, № 4. – С. 960-965.
34. Martynova Y.Z., Khairullina V.R., Nasretdinova R.N., Garifullina G.G., Mitsukova D.S., Gerchikov A.Y., Mustafin A. G. Determination of the chain termination rate constants of the radical chain oxidation of organic compounds on antioxidant molecules by the QSPR method // J. Russ. Chem. Bull. – 2019. – V. 69. – P. 1679-1691.
35. Kokurkina G.V., Dutov M.D., Shevelev S.A., Popkov S.V., Zakharov A.V., Poroikov V.V. Synthesis, antifungal activity and QSAR study of 2-arylhydroxynitroindoles // J. Med. Chem. – 2011. – V. 46. – P. 4374-4382.
36. Мартынова Ю. З., Хайруллина В. Р., Герчиков А. Я., Зарудий Ф. С., Мустафин А. Г. QSPR-моделирование антиокислительной активности потенциальных и промышленно используемых стабилизаторов из класса замещенных алкилфенолов // Вестник Башкирского университета. – 2020. – Т. 25, № 4. – С. 723-730.
37. Эмануэль Н.М., Бучаченко А.Л. Химическая физика старения и стабилизации полимеров / Н.М. Эмануэль [и др.] // М.: Наука, 1982. – 359 с.
38. Денисов Е.Т., Ковалев Г.И. Окисление и стабилизация реактивных топлив / Е.Т. Денисов [и др.] // М.: Химия, 1983. – 272 с.
39. Рогинский В.А. Фенольные антиоксиданты: Реакционная способность и эффективность / В.А. Ргинский // М.: Наука, 1988. – 247 с.
40. Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Герасев. А.Д. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека // Экологическая физиология. – 2013. – Т. 7. – С. 50-58.

41. Russo G.L., Tedesco I., Spagnuolo C., Russo M. Antioxidant polyphenols in cancer treatment: Friend, foe or foil? // *Semin. Cancer Biol.* – 2017. – V. 46. – P. 1-13.
42. Fuchs-Tarlovsky V. Role of antioxidants in cancer therapy // *J. Nutr.* – 2013. – V. 29. – P. 15-21.
43. Denisov E.T., Afanas'ev I.B. Oxidation and Antioxidants in Organic Chemistry and Biology. In *Chemistry/Organic Chemistry* / E.T. Denisov [et. al.] / USA: Boca Raton, 2005. – 992 p.
44. Anthony K., Saleh M. Free Radical Scavenging and Antioxidant Activities of Silymarin Components // *J. Antiox.* – 2013. – V. 2. – P. 398-407.
45. Kuhn H. Mammalian lipoxygenases and their biological relevance / H. Kuhn [et.al.] // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2015. – V. 1851, No. 4. – P 308-330.
46. Мирзоева О.К., Судьина Г.Ф., Пушкарёва М.А., Коршунова Г.А., Сумбатян Н.В., Варфоломеев С.Д. Липофильные производные коричной кислоты - липоксигеназные ингибиторы с антиоксидантными свойствами // *Биоорганическая химия.* – 1995. – Т. 21, № 2. – С. 143-151.
47. Berliner J.A., Heinecke J.W. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis // *Free Radical Biology and Medicine.* – 1996. – V. 20, No. 5. – P. 707-727.
48. Pidgeon G.P., Lysaght J., Krishnamoorthy S., Reynolds J.V., O'Byrne K., Nie D., Honn K.V. Lipoxygenase metabolism: roles in tumor progression and survival // *Cancer and Metastasis Reviews.* – 2007. – V. 26, No. 3-4. – P. 503-524.
49. Cathcart M.K., Folcik V.A. Lipoxygenases and atherosclerosis: protection versus pathogenesis // *Free Radical Biology and Medicine.* – 2000. – V. 28, No. 12. – P. 1726-1734.
50. Sadik C.D., Sies H., Schewe T. Inhibition of 15-lipoxygenases by flavonoids: structure-activity relations and mode of action // *Biochemical Pharmacology.* – 2003. – V. 65, No. 5. – P. 773-781.
51. Cornicelli J.A., Trivedi B.K. 15-Lipoxygenase and Its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease // *ChemInform.* – 2010. – V. 30, No. 18.
52. Brach A.R., Boeglin W.E., Chang M.S. Discovery of second 15S-lipoxygenase in humans // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1997. – V. 97. – P. 6148-6152.

53. Kelavkar U.P., Badr K.F. Effects of mutant p53 expression on human 15-lipoxygenase-promoter activity and murine 12/15-lipoxygenase gene expression: Evidence that 15-lipoxygenase is a mutator gene // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1999. – V. 96, No. 8. – P. 4378-4383.
54. Мусалатов Х.А. Применение НСПВП нового поколения в травматологии и ортопедии // *Вестник травматологии и ортопедии.* –2002. – №1. – С. 49-53.
55. Manev H., Chen H., Dzitoyeva S., Manev, R. Cyclooxygenases and 5-lipoxygenase in Alzheimer's disease // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* – 2011. – V. 35, No. 2. – P. 315-319.
56. Dhull D.K., Jindal A., Dhull R.K., Aggarwal S., Bhateja D., Padi S.S.V. Neuroprotective Effect of Cyclooxygenase Inhibitors in ICV-STZ Induced Sporadic Alzheimer's Disease in Rats // *Journal of Molecular Neuroscience.* – 2011. – V. 46, No. 1. P. 223-235.
57. Minghetti L. Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Inflammatory and Degenerative Brain Diseases // *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology.* – 2004. – V. 63, No. 9. – P. 901-910.
58. Hawkey C.J. COX-1 and COX-2 inhibitors // *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* – 2001. – V. 15, No. 5. – P. 801-820.
59. Masters L., Eagon S., Heying M. Evaluation of consensus scoring methods for AutoDock Vina, smina and idock // *J. Mol. Graphics Modell.* –2020. – V. 96. – 107532.
60. Герчиков А.Я., Васильев М.Н., Хайруллина В.Р., Цыпышева И.П., Зайцева О.Е., Зарудий Ф.С. Стерическая комплментарность некоторых производных метанпиридо[1,2-а] [1,5]диазоцина с изоформами циклооксигеназ // *Вестник Башкирского университета.* – 2015. – Т. 20, № 4. – С. 1181-1185.
61. Хайруллина В. Р., Мартынова Ю. З., Гимадиева А. Р., Мустафин А. Г. Перспективы поиска новых ингибиторов тимидилатсинтазы в ряду производных хиназолина // *Кардиоваск. тер. проф.* – 2021. – Т. 20. – С. 89-90.
62. Valdés-Tresanco M.S., Valdés-Tresanco M.E., Valiente P.A., Moreno E. AMDock: a versatile graphical tool for assisting molecular docking with Auto-dock Vina and Autodock4 // *Biology Direct* – 2020. – V. 15. – P. 1-12.

63. URL: <https://vina.scripps.edu/>.
64. Martynova Y.Z., Khairullina V.R., Gimadieva A.R., Mustafin A.G. QSAR-modeling of desoxyuridine triphosphatase inhibitors in a series of some derivatives of uracil // *Biomeditsinskaya Khimiya*. – 2019. – V. 65, No. 2. – P. 103-113.
65. URL: <https://www.ebi.ac.uk/chembl/>.
66. Денисов Е.Т. Handbook of antioxidants: Bond dissociation energies, rate constants, activation energies a. enthalpies of reactions / Е.Т. Denisov [et. al.] // Boca Raton: CRC press, 2000. – 289 p.
67. Денисов Е.Т., Денисова Т.Г. Реакционная способность природных фенолов // *Успехи химии*. – 2009. – Т. 78, № 11. – С. 1129-1152.
68. Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Уразаева Я.Р., Савченко Р.Г., Одинокое В.Н. Антиокислительные свойства конъюгатов производных 20-гидрокси-экдизона с полизамещенным хроманилальдегидом // *Кинетика и катализ*. – 2010. – Т. 51, № 4. – С. 528-532.
69. Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Сафарова А.Б., Халитова Р.Р., Спивак А.Ю., Шакурова Э.Р., Одинокое В.Н. Антиокислительные свойства конъюгатов тритерпеновых кислот с амидными производными кислоты Тролокс // *Кинетика и катализ*. – 2011. – Т. 52, № 2. – С. 193-198.
70. Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Денисова С.Б. Сравнительное изучение антиокислительных свойств некоторых флавонолов и флаванонов // *Кинетика и катализ*. – 2010. – Т. 51, № 2. – С. 234-239.
71. Дюбченко О.И. Синтез, свойства и антиокислительная активность гидроксиарилалкиламинов и их производных: автореф. дис. ... канд. хим. наук. 02.00.03 / Дюбченко Ольга Ивановна. – Новосибирск, 2005. – 24 с.
72. Boiko M.A., Terakh E.I., Prosenko A.E. Relationship between the Electrochemical and Antioxidant Activities of Alkyl-Substituted Phenols // *Kinetics and Catalysis*. – 2006. – V. 47, No. 5. – P. 677-681.
73. Prosenko A.E., Dyubchenko O.I., Terakh E.I., Markov A.F., Gorokh E.A., Boiko M.A. Synthesis and Investigation of Antioxidant Properties of Alkylated Hydroxybenzyl Dodecyl Sulfides // *Petroleum Chemistry*. – 2006. – V. 46, No. 4. – P. 283-288.

74. Prosenko A.E., Markov A.F., Khomchenko A.S., Boiko M.A., Terakh E.I., Kandalintseva N.V. Synthesis and Antioxidant Activity of Alkyl 3-(4-Hydroxyaryl)propyl Sulfides // *Petroleum Chemistry*. – 2006. – V. 46, No. 6. – P. 442-446.
75. Хомченко А.С. Серосодержащие производные на основе 3-(4-гидрокси(метокси)арил)-1-галогенпропанов и 2,6-диметилфенола: синтез и антиокислительная активность: автореф. дис. ... канд. хим. наук. 02.00.03 / Хомченко Алексей Сергеевич. – Новосибирск, 2010. – 22 с.
76. Бойко М.А. Взаимосвязь электрохимической активности алкил- и тио(амино)алкилзамещенных фенолов с их строением, кислотными и противокислительными свойствами: автореф. дис. ... канд. хим. наук. 02.00.03, 02.00.04 / Бойко Марина Александровна. – Новосибирск, 2006. – 20 с.
77. Boiko M.A., Terakh E.I., Prosenko A.E. Interrelation between the Electrochemical Activity of Alkyl- and Thioalkylphenols and Their Antioxidant Action // *Russian Journal of Physical Chemistry*. – 2006 – V. 80, No. 8. – P. 1225-1230.
78. Кандалинцева Н.В. Гидрофильные халькогенсодержащие производные алкилированных фенолов: синтез, свойства, антиокислительная и биологическая активность: дис. ... докт. хим. наук. 02.00.03 / Кандалинцева Наталья Валерьевна. – Новосибирск, 2020. – 401 с.
79. Vinayagam J., Gajbhiye R.L., Mandal L., Arumugam M., Achari A., Jaisankar P. Substituted furans as potent lipoxygenase inhibitors: Synthesis, in vitro and molecular docking studies // *Bioorganic Chemistry*. – 2017. – V. 71. – P. 97-101.
80. Siskou I.C., Rekka E.A., Kourounakis A.P., Chrysseis M.C., Tsiakitzis K., Kourounakis P.N. Design and study of some novel ibuprofen derivatives with potential nootropic and neuroprotective properties // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2007. – V. 15, No. 2. – P. 951-961.
81. Pontiki E., Hadjipavlou-Litina D. Synthesis and pharmacochemical evaluation of novel aryl-acetic acid inhibitors of lipoxygenase, antioxidants, and anti-inflammatory agents // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2007. – V. 15, No. 17. – P. 5819-5827.
82. Wisastra R., Ghizzoni M., Boltjes A., Haisma H.J., Dekker F.J. Anacardic acid derived salicylates are inhibitors or activators of lipoxygenases // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2012. – V. 20, No. 16. – P. 5027-5032.



83. Rao P.N.P., Chen Q.-H., Knaus E.E. Synthesis and biological evaluation of 1,3-diphenylprop-2-yn-1-ones as dual inhibitors of cyclooxygenases and lipoxygenases // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2005. – V. 15, No. 21. – P. 4842-4845.
84. Doulgkeris C.M., Galanakis D., Kourounakis A.P., Tsiakitzis K.C., Gavalas A.M., Eleftheriou P.T., Victoratos P., Rekka E.A., Kourounakis P.N. Synthesis and pharmacochemical study of novel polyfunctional molecules combining anti-inflammatory, antioxidant, and hypocholesterolemic properties // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2006. – V. 16, No. 4. – P. 825-829.
85. Burguete A., Pontiki E., Hadjipavlou-Litina D., Villar R., Vicente E., Solano B., Ancizu S., Pérez-Silanes S., Aldana I., Monge A. Synthesis and anti-inflammatory/antioxidant activities of some new ring substituted 3-phenyl-1-(1,4-di-N-oxide quinoxalin-2-yl)-2-propen-1-one derivatives and of their 4,5-dihydro-(1H)-pyrazole analogues // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2007. – V. 17, No. 23. – P. 6439-6443.
86. Lau C.K., Belanger P.C., Scheigetz J., Dufresne C., Williams H.W.R., Maycock A.L., Guindon Y., Bach T., Dallob A.L. Synthesis and structure-activity relationships of a novel class of 5-lipoxygenase inhibitors. 2-(Phenylmethyl)-4-hydroxy-3,5-dialkylbenzofurans: the development of L-656,224 // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 1989. – V. 32, No. 6. – P. 1190-1197.
87. Whitman S., Gezginci M., Timmermann B.N., Holman T.R. Structure–Activity Relationship Studies of Nordihydroguaiaretic Acid Inhibitors toward Soybean, 12-Human, and 15-Human Lipoxygenase // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2002. – V. 45, No. 12. – P. 2659-2661.
88. Rao P.P.N., Chen Q.-H., Knaus E.E. Synthesis and Structure–Activity Relationship Studies of 1,3-Diarylprop-2-yn-1-ones: Dual Inhibitors of Cyclooxygenases and Lipoxygenases // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2006. – V. 49, No. 5. – P. 1668-1683.
89. Kontogiorgis C.A., Hadjipavlou-Litina D.J. Synthesis and Antiinflammatory Activity of Coumarin Derivatives // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2005. – V. 48, No. 20. – P. 6400-6408.

90. Shobha S.V., Candadai R.S., Ravindranath B. Inhibition of Soybean Lipoxygenase-1 by Anacardic Acids, Cardols, and Cardanols // *Journal of Natural Products*. – 1994. – V. 57, No. 12. – P. 1755-1757.
91. Khan A.N., Perveen S., Malik A., Afza N., Iqbal L., Latif M., Saleem M. Conferin, potent antioxidant and anti-inflammatory isoflavone from *Caragana conferta* Benth // *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* – 2010. – V. 25, No. 3. – P. 440-444.
92. Jabbari A., Sadeghian H., Salimi A., Mousavian M., Seyedi S.M., Bakavoli M. 2-Prenylated m-Dimethoxybenzenes as Potent Inhibitors of 15-Lipoxygenase: Inhibitory Mechanism and SAR studies // *Chemical Biology & Drug Design*. – 2016. – V. 88. – P. 460-469.
93. Rajić Z., Hadjipavlou-Litina D., Pontiki E., Balzarini J., Zorc B. The novel amidocarbamate derivatives of ketoprofen: synthesis and biological activity // *Med. Chem. Res.* – 2011. – V. 20, No. 2. – P. 210-219.
94. Doulgkeris C.M., Siskou I.C., Xanthopoulou N., Lagouri V., Kravaritou C., Eleftheriou P., Kourounakis P.N., Rekka E.A. Compounds against inflammation and oxidative insult as potential agents for neurodegenerative disorders // *Med. Chem. Res.* – 2012. – V. 21, No. 9. – P. 2280-2291.
95. Chavatte P., Yous S., Marot C., Baurin N., Lesieur D. Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships of Cyclo-oxygenase-2 (COX-2) Inhibitors: A Comparative Molecular Field Analysis // *J. Med. Chem.* – 2001. – V. 44. – P. 3223-3230.
96. Dearden J.C., Cronin M.T.D., Kaiser K.L.E. How not to develop a quantitative structure-activity or structure-property relationship (QSAR/QSPR) // *J. SAR QSAR Environ. Res.* – 2009. – V. 20. – P. 241-266.
97. MarvinSketch. Available online: <https://chemaxon.com/download/marvin-suite>.
98. DiscoveryStudioVisualiser. Available online: <https://www.3ds.com>.
99. Gramatica P., Sangion A. A Historical Excursus on the Statistical Validation Parameters for QSAR Models: A Clarification Concerning Metrics and Terminology // *J. Chem. Inform. Model.* – 2016. – V. 56. – P. 1127-1131.

100. Consonni V., Ballabio D., Todeschini R. Evaluation of model predictive ability by external validation techniques // *J. Chemom.* – 2010. – V. 24. – P. 194-201.
101. Chirico N., Gramatica P. Real External Predictivity of QSAR Models: How to Evaluate It? Comparison of Different Validation Criteria and Proposal of Using the Concordance Correlation Coefficient // *J. Chem. Inform. Model.* – 2011. – V. 51. – P. 2320-2335.
102. Xternal Validation Plus, version 1.2, 2015, DTC Lab., Kolkata, India. URL: <https://sites.google.com/site/dtclabxvplus/>.
103. Khairullina V.R., Gerchikov A.Ya., Urazaeva Ya.R., Savchenko R.G., Odionokov V.N. Antioxidant Properties of Conjugates of 20-Hydroxyecdysone Derivatives with a Polysubstituted Chromanylaldehyde // *J. Kinet. Catal.* – 2010. – V. 51. – P. 502-506
104. Khairullina V.R., Gerchikov A.Ya., Safarova A.B., Khalitova R.R., Spivak A.Yu., Shakurova E.R., Odionokov V.N. Antioxidant Properties of Conjugates of Triterpenic Acids with Amido Derivatives of Trolox // *J. Kinet. Catal.* – 2011. – V. 52. – P. 186-191.
105. Khayrullina V.R., Gerchikov A.Ja., Ilina E.A., Drevko Ja.B., Isaeva A.Yu., Drevko B.I. Antioxidant properties of some 7,8-benzo-5,6-dihydro(4H)selenochromene derivatives // *J. Kinet. Catal.* – 2013. – V. 54. – P. 14-17.
106. URL: <http://www.rcsb.org>.
107. Roy P.P., Paul S., Mitra I., Roy K. On Two Novel Parameters for Validation of Predictive QSAR Models // *Molecules.* – 2009. – V. 14. – P. 1660-1701.
108. Roy K., Das R.N., Ambure P., Aher R.B. Be aware of error measures. Further studies on validation of predictive QSAR models // *J. Chemom. Intell. Lab. Syst.* – 2016. – V. 152. – P. 18-33.
109. OSIRIS Property Explorer, Idorsia Pharmaceuticals Ltd., Allschwil, Switzerland. URL: <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>.
110. Chiu H.-C., Yang J., Soni S., Kulp S.K., Gunn J.S., Schlesinger L.S., Chen C.-S. Pharmacological Exploitation of an Off-Target Antibacterial Effect of the Cyclooxygenase-2 Inhibitor Celecoxib against *Francisella tularensis* // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 2009. – V. 53, No. 7. – P. 2998-3002.

111. Chiu H.-C., Lee S.-L., Kapuriya N., Wang D., Chen Y.-R., Yu S.-L., Chen C.-S. Development of novel antibacterial agents against methi-cillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2012. – V. 20, No. 15. – P. 4653-4660.
112. Pal M., Madan M., Padakanti S., Pattabiraman V.R., Kalleda S., Vanguri A., Yeleswarapu K.R. Synthesis and Cyclooxygenase-2 Inhibit-ing Property of 1,5-Diarylpyrazoles with Substituted Benzenesulfonamide Moiety as Pharmacophore: Preparation of Sodium Salt for Injectable Formu-lation // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2003. – V. 46, No. 19. – P. 3975-3984.
113. Ahlström M.M., Ridderström M., Zamora I., Luthman K. CYP2C9 Struc-ture–Metabolism Relationships: Optimizing the Metabolic Stability of COX-2 Inhibitors // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2007. – V. 50, No. 18. – P. 4444-4452.
114. Ahlström M.M., Ridderström M., Zamora I. CYP2C9 Struc-ture–Metabo-lism Relationships: Substrates, Inhibitors, and Metabolites // *Journal of Medicinal Chemistry*. – 2007. – V. 50, No. 22. – P. 5382-5391.
115. PASS-online и GUSAR (Acute Rat Toxicity). URL: [www.way2drug.com](http://www.way2drug.com).
116. Страшилина И.В. Замещенные 2H-пиран-2-оны в one-pot синтезе n, o - содержащих гетеросистем: автореф. дис. ... канд. хим. наук. 02.00.03 / Страшилина Ирина Владимировна. – Саратов, 2018. – 23 с.
117. Martynova Y.Z., Khairullina V.R., Biglova Y.N., Mustafin A.G. Quantita-tive structure-property relationship modeling of the C60 fullerene derivatives as electron acceptors of polymer solar cells: Elucidating the functional groups criti-cal for device performance // *Journal of Molecular Graphics and Modelling*. – 2019. – V. 88. – P. 49-61.
118. URL: <https://go.drugbank.com/>.
119. Knox C., Law V., Jewison T., Liu P., Ly S., Frolkis A., Wishart D.S. Drug-Bank 3.0: a comprehensive resource for “Omics” research on drugs // *Nucleic Acids Research*. – 2010. – V. 39. – P. 1035-1041.

## ПРИЛОЖЕНИЕ

### Приложение 1

Характеристика параметров пороговых значений  $lgk_7$  в обучающих  
выборках ОВ1-ОВ4 для массива данных MD1

Параметры ОВ <sub>i</sub>	ОВ <sub>i</sub>			
	ОВ1	ОВ2	ОВ3	ОВ4
N	107	111	114	93
$\overline{\lg k_7}$	3,529			
$\Delta \lg k_7$	7,057			
Пороговые значения, используемые для оценки прогноза модели				
$0,10 \cdot \Delta \lg k_7$	0,706			
$0,15 \cdot \Delta \lg k_7$	1,059			
$0,20 \cdot \Delta \lg k_7$	1,411			
$0,25 \cdot \Delta \lg k_7$	1,764			

### Приложение 2

Характеристика параметров пороговых значений  $lgk_7$  в тестовых выборках  
ТВ1-ТВ4 для массива данных MD1

Параметры ТВ <sub>i</sub>	ТВ <sub>i</sub>			
	ТВ1	ТВ2	ТВ3	ТВ4
N	26	22	19	18
$\overline{lgk_7}$	4,859	4,926	4,808	4,861
$\Delta lgk_7$	6,510	6,809	6,550	6,450
Распределение наблюдаемых значений тестового набора вокруг средней тестовой выборки (в %)				
$\overline{lgk_7} \pm 0.5_{(TBi)}, \%$	26,923	22,727	26,316	27,778
$\overline{lgk_7} \pm 1.0_{(TBi)}, \%$	46,154	45,455	47,368	50,000
$\overline{lgk_7} \pm 1.5_{(TBi)}, \%$	84,615	81,818	78,947	83,333
$\overline{lgk_7} \pm 2.0_{(TBi)}, \%$	96,154	90,909	94,737	94,444
Распределение наблюдаемых значений тестового набора вокруг средней обучающей выборки (в %)				
$\overline{lgk_7} \pm 0.5_{(OVi)}, \%$	11,539	13,636	10,526	11,111
$\overline{lgk_7} \pm 1.0_{(OVi)}, \%$	34,615	31,818	36,842	33,333
$\overline{lgk_7} \pm 1.5_{(OVi)}, \%$	50,000	45,455	47,368	50,000
$\overline{lgk_7} \pm 2.0_{(OVi)}, \%$	57,692	54,546	57,895	55,556

Приложение 3

Характеристика параметров пороговых значений  $lgk_7$  в обучающих  
выборках OB5-OB8 для массива данных MD2

Параметры OB <sub>i</sub>	OB <sub>i</sub>			
	OB5	OB6	OB7	OB8
N	119	123	127	103
$\overline{\lg k_7}$	3,529			
$\Delta \lg k_7$	7,057			
Пороговые значения, используемые для оценки прогноза модели				
$0,10 \cdot \Delta \lg k_7$	0,706			
$0,15 \cdot \Delta \lg k_7$	1,059			
$0,20 \cdot \Delta \lg k_7$	1,411			
$0,25 \cdot \Delta \lg k_7$	1,764			

Приложение 4

Характеристика параметров пороговых значений  $lgk_7$  в тестовых выборках  
TB5-TB8 для массива данных MD2

Параметры TB <sub>i</sub>	TB <sub>i</sub>			
	TB5	TB6	TB7	TB8
N	29	25	21	20
$\overline{lgk_7}$	5,078	5,106	5,160	5,117
$\Delta lgk_7$	3,350	4,009	3,577	3,148
Распределение наблюдаемых значений тестового набора вокруг средней тестовой выборки (в %)				
$\overline{lgk_7} \pm 0.5_{(TBi)}, \%$	34,483	32,000	33,333	35,000
$\overline{lgk_7} \pm 1.0_{(TBi)}, \%$	65,517	64,000	66,667	70,000
$\overline{lgk_7} \pm 1.5_{(TBi)}, \%$	93,103	88,000	90,476	95,000
$\overline{lgk_7} \pm 2.0_{(TBi)}, \%$	100,000	96,000	100,000	100,000
Распределение наблюдаемых значений тестового набора вокруг средней обучающей выборки (в %)				
$\overline{lgk_7} \pm 0.5_{(OBi)}, \%$	10,345	8,000	9,524	10,000
$\overline{lgk_7} \pm 1.0_{(OBi)}, \%$	31,035	32,000	28,571	30,000
$\overline{lgk_7} \pm 1.5_{(OBi)}, \%$	44,828	44,000	42,857	45,000
$\overline{lgk_7} \pm 2.0_{(OBi)}, \%$	68,966	68,000	66,667	70,000

## Приложение 5

### Характеристика параметров пороговых значений $pIC_{50}$ в обучающих выборках OB9-OB12 для массива данных MD3

Параметры OB <sub>i</sub>	OB <sub>i</sub>			
	OB9	OB10	OB11	OB12
N	80	84	86	70
$\overline{pIC}_{50}$	5,308			
$\Delta pIC_{50}$	3,873			
Пороговые значения, используемые для оценки прогноза модели				
$0,10 \cdot \Delta pIC_{50}$	0,387			
$0,15 \cdot \Delta pIC_{50}$	0,581			
$0,20 \cdot \Delta pIC_{50}$	0,775			
$0,25 \cdot \Delta pIC_{50}$	0,968			

## Приложение 6

### Характеристика параметров пороговых значений $pIC_{50}$ в тестовых выборках TB9-TB12 для массива данных MD3

Параметры TB <sub>i</sub>	TB <sub>i</sub>			
	TB9	TB10	TB11	TB12
N	20	16	14	14
$\overline{pIC}_{50}$	4,811	4,765	4,681	4,678
$\Delta pIC_{50}$	3,585	3,196	3,203	3,275
Распределение наблюдаемых значений тестового набора вокруг средней тестовой выборки (в %)				
$\overline{pIC}_{50} \pm 0,5_{(TBi)}, \%$	35,000	37,500	50,000	50,000
$\overline{pIC}_{50} \pm 1,0_{(TBi)}, \%$	70,000	75,000	78,571	78,571
$\overline{pIC}_{50} \pm 1,5_{(TBi)}, \%$	85,000	87,500	85,714	85,714
$\overline{pIC}_{50} \pm 2,0_{(TBi)}, \%$	95,000	93,750	92,857	92,857
Распределение наблюдаемых значений тестового набора вокруг средней обучающей выборки (в %)				
$\overline{pIC}_{50} \pm 0,5_{(OBi)}, \%$	15,000	12,500	14,286	14,286
$\overline{pIC}_{50} \pm 1,0_{(OBi)}, \%$	45,000	50,000	42,857	42,857
$\overline{pIC}_{50} \pm 1,5_{(OBi)}, \%$	85,000	87,500	85,714	85,714
$\overline{pIC}_{50} \pm 2,0_{(OBi)}, \%$	100,000	100,000	100,000	100,000

## Приложение 7

### Характеристика параметров пороговых значений $pIC_{50}$ в обучающих выборках OB13-OB16 для массива данных MD4

Параметры ОВ <sub>i</sub>	ОВ <sub>i</sub>			
	ОВ13	ОВ14	ОВ15	ОВ16
N	244	255	262	213
$\overline{pIC}_{50}$	7,010			
$\Delta pIC_{50}$	3,980			
Пороговые значения, используемые для оценки прогноза модели				
$0,10 \cdot \Delta pIC_{50}$	0,398			
$0,15 \cdot \Delta pIC_{50}$	0,597			
$0,20 \cdot \Delta pIC_{50}$	0,796			
$0,25 \cdot \Delta pIC_{50}$	0,995			

## Приложение 8

### Характеристика параметров пороговых значений $pIC_{50}$ в тестовых выборках TB13-TB16 для массива данных MD4

Параметры TB <sub>i</sub>	TB <sub>i</sub>			
	OB13	OB14	OB15	OB16
N	61	50	43	42
$\overline{pIC}_{50}$	7,126	7,113	7,115	7,099
$\Delta pIC_{50}$	3,770	3,581	3,581	3,591
Распределение наблюдаемых значений тестового набора вокруг средней тестовой выборки (в %)				
$\overline{pIC}_{50} \pm 0,5_{(TBi)}, \%$	34,426	36,000	34,884	35,714
$\overline{pIC}_{50} \pm 1,0_{(TBi)}, \%$	67,213	70,000	69,767	69,048
$\overline{pIC}_{50} \pm 1,5_{(TBi)}, \%$	88,525	90,000	90,698	88,095
$\overline{pIC}_{50} \pm 2,0_{(TBi)}, \%$	100,000	100,000	100,000	100,000
Распределение наблюдаемых значений тестового набора вокруг средней обучающей выборки (в %)				
$\overline{pIC}_{50} \pm 0,5_{(OBi)}, \%$	31,148	32,000	30,233	30,952
$\overline{pIC}_{50} \pm 1,0_{(OBi)}, \%$	70,492	70,000	69,767	71,429
$\overline{pIC}_{50} \pm 1,5_{(OBi)}, \%$	86,885	88,000	88,372	88,095
$\overline{pIC}_{50} \pm 2,0_{(OBi)}, \%$	100,000	100,000	100,000	100,000



## Список используемых сокращений

АО – антиоксидант;  
QSAR – Quantitative Structure–Activity Relationship;  
QSPR – Quantitative Structure–Property Relationship;  
15-ЛОГ – 15-липоксигеназы;  
ЦОГ-1 / ЦОГ-2 – циклооксигеназа-1/ циклооксигеназа-2;  
АОА – антиокислительную активность;  
GUSAR – General Unrestricted Structure Activity Relationships;  
MNA – Multilevel Neighbourhoods of Atoms;  
QNA – Quantitative Neighbourhoods of Atoms;  
CDK2 – циклин зависимая киназа;  
DHFR – дигидрофталат редуктаза;  
ACE – ангиотензинпревращающий фермент;  
CoMSIA – Comparative Molecular Similarity Indices Analysis;  
CoMFA – Comparative Molecular Field Analysis;  
PASS – Prediction of Activity Spectra for Substances;  
SCR – метод самосогласованной регрессии;  
RBF – метод радиальных базисных функций;  
RBF-SCR – метод, основанный на сочетании SCR и RBF;  
НПВС – нестероидное противовоспалительное средство;  
PG – простагландины;  
БАВ – биологически активные вещества;  
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты;  
 $k_7$  – константа скорости ингибирования;  
 $pIC_{50}$  – концентрация полумаксимального ингибирования;  
MD – массив данных;  
ОВ – обучающая выборка;  
ТВ – тестовая выборка;  
Both – сочетание SCR и RBF-SCR подхода;  
RMSEP – среднеквадратичная ошибка;

MAE – средняя абсолютная ошибка;

SD – стандартное отклонение;

АИБН – азодиизобутиронитрил;

МНК – метод наименьших квадратов;

N – число структур в обучающей выборке;

$N_{\text{mod}}$  – число частных регрессионных моделей, входящих в консенсус модель  $M_i$ ;

$R^2_{\text{TBi}}$  – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из обучающей выборки;

$R^2_{\text{OVi}}$  – коэффициент детерминации рассчитанный для соединений из тестовой выборки;

$Q^2$  – коэффициент корреляции рассчитанный на обучающей выборке при скользящем контроле с исключением по одному;

F – критерий Фишера;

SD – стандартное отклонение;

V – число переменных в конечном регрессионном уравнении;

OECD – Organisation for Economic Cooperation and Development.