

DOI: 10.15643/mmcct-2023-18

Перспективы поиска новых ингибиторов ацетилхолинэстеразы в ряду некоторых метоксипиридиновых производных

Ю. З. Мартынова*, В. Р. Хайруллина, Р. Н. Насретдинова,
А. Г. Мустафин

Уфимский университет науки и технологий

Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.

*Email: martynovayuz@gmail.com

С использованием программы GUSAR 2019 на основе MNA- и QNA-дескрипторов построено 6 статистически значимых консенсус-моделей прогноза численных значений IC_{50} в ряду некоторых метоксипиридиновых производных.

Ключевые слова: модели QSAR, GUSAR 2019, QNA- и MNA-дескрипторы, анализ взаимосвязи «структура – биологическая активность».

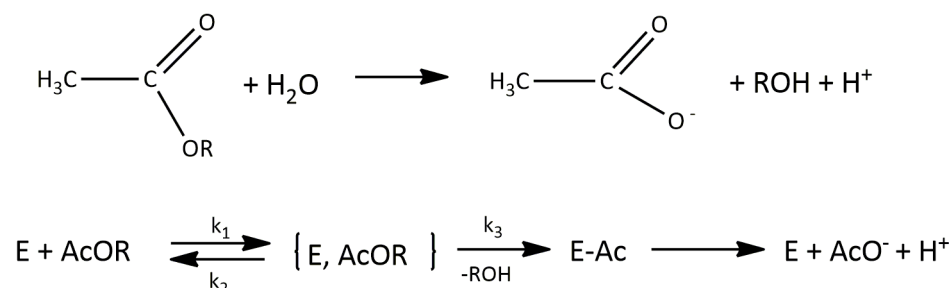
Ацетилхолинэстераза (АХЭ) основной холинергический фермент, обнаруживаемый в постсинаптических нервно-мышечных соединениях и холинергических синапсах головного мозга. Задачей фермента является прекращение передачи импульса в холинергических синапсах путем быстрого гидролиза нейротрансмиттера ацетилхолина. АХЭ катализирует гидролиз ацетилхолин (АХ), ключевой нейротрансмиттер, с образованием уксусной кислоты и холина, тем самым регулируя концентрацию передатчика в синапсе [1].

Фермент действует по механизму двойного смещения (схема 1, уравнение 2). На первой стадии происходит образование ацетилирование остатка серина в активном центре. На второй стадии происходит гидролиз ацетилированного фермента с образованием конечных продуктов [1].

АХЭ является основной мишенью для терапевтического вмешательства при болезни Альцгеймера. Помимо этого, ингибиторы АХЭ находят применение в анестезиологии, для улучшения когнитивных способностей, для лечения глаукомы, восстановления

нервно-мышечной проводимости. Однако большинство известных ингибиторов АХЭ достаточно токсичны из-за своей высокой способности к угнетению АХЭ.

Схема 1.



В этой связи актуальной остается проблема поиска новых ингибиторов АХЭ с оптимальным балансом активности и малым количеством побочных эффектов. Однако поиск новых лекарств без применения методов виртуального скрининга нерационален как с экономической точки зрения, так и из-за высоких временных затрат [2].

QSAR-моделирование (Quantitative Structure Activity Relationship) одно из наиболее интенсивно развивающихся направлений машинного обучения в области искусственного интеллекта [2, 3]. Данное исследование позволяет установить количественную зависимость между свойствами и структурами химических соединений, проводить обоснованный отбор органических соединений из виртуальных баз данных, тем самым решая проблему поиска потенциально эффективных соединений с необходимым набором свойств. Последнее обстоятельство, что в свою очередь, снижает затраты, направленные на синтез потенциально перспективных веществ [4].

В связи с этим цель настоящей работы заключалась в построении и валидации моделей QSAR, ориентированных на оценку численных значений параметра IC_{50} для ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в ряду некоторых метоксипиридиновых производных.

Изучение количественной взаимосвязи «структура – ингибиторная активность» для ингибиторов АХЭ проводили в ряду метоксипиридиновых производных с общими структурными формулами I–VII (рис. 1) с использованием компьютерной программы GUSAR 2019 (General Unrestricted Structure Activity Relationships) [2–4]. Формирование моделей QSAR выполняли в несколько этапов по методике, подробно изложенной в работах [2–4].

Построение QSAR моделей осуществляли на основе подструктурных дескрипторов количественных (QNA) и многоуровневых (MNA) атомных окрестностей. Идеология их расчета приведена в работах [2–4]. Описательную способность консенсус-моделей проводили для соединений обучающих выборок на основе коэффициентов детерминации R^2 , полученных в результате расчетов. Прогностическую способность моделей QSAR оценивали по результатам прогноза параметра pIC_{50} для структур обучающих (ОБ) и тестовых выборок (ТВ).

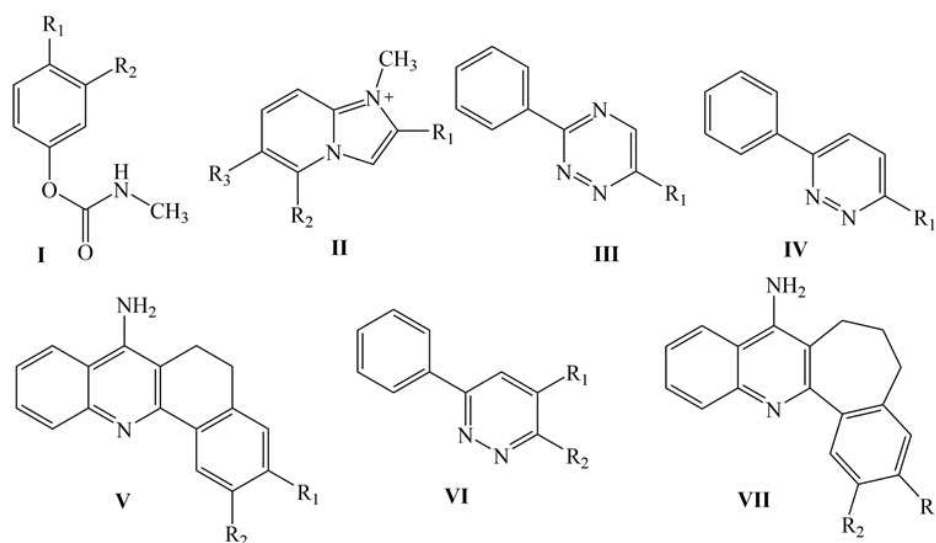


Рис. 1. Общие структурные формулы исследуемых ингибиторов АХЭ.

С использованием консенсус-подхода, реализованного в программе GUSAR 2019 на основе MNA- и QNA-дескрипторов построено в общей сложности 6 моделей QSAR, предназначенных для прогноза численных значений pIC_{50} для ингибиторов АХЭ в ряду некоторых метоксипиридиновых производных. Каждая из этих моделей содержала в себе от 20 до 320 частных регрессионных зависимостей. Диапазон активности pIC_{50} , в котором находились моделируемые соединения, составил 3.0–9.7. В качестве внутренней проверки использовали скользящий контроль со случайным двадцатикратным исключением 20% каждой из обучающих выборок. Статистические параметры этих моделей, а также характеристики точности предсказанных по ним значений pIC_{50} для исследуемых соединений, представлены в *табл. 1*.

Данные *табл. 1* позволяют заключить, что все построенные QSAR-модели М1–М6 могут успешно использоваться для скрининга виртуальных библиотек и баз данных. По результатам значений статистических характеристик полученных моделей

следует заключить вывод о том, что для построения валидных моделей QSAR, обладающих значениями $R^2 > 0.6$ и $Q^2 > 0.5$, можно использовать консенсус-модели, построенные как на каком-либо определенном типе дескриптора (QNA или MNA), так и на основе их совместного применения. Свидетельством устойчивости создания данных моделей является незначительная разница между статистическими характеристиками моделей.

Таблица 1. Статистические характеристики и оценка показателей точности предсказаний значений pIC_{50} для некоторых метоксипиридиновых производных по моделям M1–M6

OB	Модель	N	R^2_{OB}	$R^2_{ТВ}$	F	SD	$Q^2_{ТВ}$	V
QSPR-модели, построенные на основе QNA-дескрипторов								
OB1	M1	313	0,846	0,736	20,328	0,566	0,792	59
OB2	M4	251	0,826	0,839	33,150	0,607	0,780	27
QSPR-модели, построенные на основе MNA-дескрипторов								
OB1	M2	313	0,859	0,719	20,874	0,545	0,810	61
OB2	M5	251	0,859	0,773	34,721	0,555	0,819	30
QSPR-модели, построенные на основе QNA- и MNA-дескрипторов								
OB1	M3	313	0,869	0,756	22,688	0,532	0,822	58
OB2	M6	251	0,859	0,813	35,196	0,559	0,821	29

Примечание. N – число структур в обучающей выборке; R^2_{OB} – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из обучающей выборки; $R^2_{ТВ}$ – 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.

Таким образом, подход используемый в программе GUSAR 2019, позволяет с высокой степенью точности производить моделирование для некоторых метоксипиридиновых производных с целью создания новых, наиболее эффективных ингибиторов АХЭ.

Литература

1. Ohno K. et al. // *Ann. Neurol.* **2000.** Vol. 47, P. 162.
2. Khairullina V., Safarova I., Sharipova G., Martynova Y., Mustafin A. // *Molecules.* **2021.** Vol. 26. P. 421.
3. Мартынова Ю.З., Хайруллина В.Р., Гимадиева А.Р., Мустафин А.Г. // *Биомедицинская химия.* **2019.** Т. 65. № 2. С. 103.
4. Khairullina V., Martynova Y., Safarova I., Sharipova G., Gerchikov A., Limantseva R., Savchenko R. // *Molecules.* **2022.** Vol. 27. P. 6511.