



УДК 544.165

© 2010

А. Г. Артеменко, А. В. Ляховский, Е. Н. Муратов, С. С. Басок,  
В. П. Лозицкий, А. С. Федчук, Т. В. Гридина, В. Е. Кузьмин

### QSAR-анализ противогерпетической активности макрогетероциклических соединений и их структурных аналогов

*(Представлено академиком НАН Украины Г. Л. Камаловым)*

*Проведено аналіз зв'язку структура — противогерпетична активність для ряду азотовмісних макрогетероциклів і бензокраун-ефірів з використанням двох методів: симплексного методу представлення молекулярної структури і циркулярної моделі молекул. З використанням кожної з отриманих моделей був виконаний кількісний аналіз впливу структурних фрагментів на противогерпетичну активність. На підставі отриманої інформації проведено молекулярний дизайн перспективних сполук та експериментальне підтвердження їхньої активності.*

Сегодня, несмотря на обилие противогерпетических средств на фармацевтическом рынке, вирусное семейство *Herpes viridae* остается практически неуправляемой инфекцией. Это определяется как генотипическими особенностями вирусного агента, так и длительной персистенцией этих вирусов в человеческом организме вместе с возникновением штаммов вирусов, которые выдерживают действие известных противогерпетических средств [1]. Максимальный клинический эффект может быть достигнут путем применения лекарственных препаратов с различными механизмами противовирусного действия [2].

В решении проблемы поиска новых лекарственных препаратов важным этапом является поиск количественной связи между структурой веществ и их активностью (QSAR<sup>1</sup>-анализ). Выявление такой связи дает возможность конструирования более эффективных препаратов на основе выявленных закономерностей. В данной работе предпринята попытка оптимизировать разработку новых противогерпетических средств в ряду макрогетероциклических соединений с использованием разработанной нами ранее QSAR-технологии [3–4].

При проведении исследований QSAR для описания структуры нами использовались методы симплексного представления молекулярной структуры (СПМС) [3–4] и циркулярных

<sup>1</sup>QSAR — quantitative structure activity (property) relationship (количественная связь структура—активность).

моделей (ЦМ) молекул. Основой для описания в методе СПМС являются симплексы — четырехатомные фрагменты фиксированной структуры, хиральности и симметрии. Дескриптором при построении моделей служит количество симплексов данного вида в молекуле.

В основу метода ЦМ был положен алгоритм построения молекулярного псевдоцикла для произвольных структур. Структура представляется в виде молекулярного графа, в котором с помощью модифицированного метода ветвей и границ решается “задача коммивояжера”, суть которой состоит в нахождении пути обхода молекулярного графа таким образом, чтобы обход выполнялся с минимальным числом переходов по всем вершинам [5]. Псевдоцикл фактически представляет собой последовательность номеров атомов исследуемой молекулы. Для анализа связи структура — активность вместо номеров атомов полученного псевдоцикла используются их физико-химические характеристики, играющие важную роль при взаимодействии молекулы с биологической мишенью. В качестве таких характеристик используются липофильность, электроотрицательность, частичный атомный заряд, атомная рефракция. Гармонический анализ функций распределения таких свойств в псевдоцикле позволяет отразить структурные особенности молекулы в целом: от отдельных фрагментов (высокочастотные гармоники) до всей молекулы (низкочастотные гармоники) [6, 7]. Фактически в рамках ЦМ в качестве дескрипторов используются величины амплитуд различных гармоник.

Объектом исследования в данной работе была выборка азотсодержащих макрогетероциклов (табл. 1). Противогерпетическое действие всех исследуемых соединений было изучено при помощи цитоморфологического метода [8]. Способность структур подавлять размножение вируса герпеса оценивалась как снижение количества зараженных клеток в обработанных веществами культурах по сравнению с необработанными, выраженная в процентах. Наблюдаемые значения активности для исследуемых молекул лежат в достаточно широком диапазоне. Согласно методологии решения задач QSAR, вся исследуемая серия была разбита на две выборки (обучающая и тестовая). К тестовой выборке случайным образом отнесено около 20% структурных соединений (3, 7, 17, см. табл. 1).

В результате статистического анализа методом проекций на латентные структуры (PLS) [9] были получены вполне адекватные модели с высокими статистическими характеристиками (табл. 2). На основе анализа вошедших в полученные модели структурных параметров можно заключить, что изменение противогерпетической активности ( $\Delta A$ ) соединений большей частью (на 45%) обусловлено изменением электростатических свойств атомов. Гидрофобные параметры и характеристики индивидуальности атомов играют менее важную роль (10–25 и 20–30% соответственно). Полезной особенностью методов СПМС и ЦМ является их хорошая интерпретируемость [4], т. е. возможность определить вклады различных фрагментов (комбинаций атомов) в исследуемую активность. Результаты такого анализа приведены в табл. 3, из которой видно, что накопление азотсодержащих фрагментов (4, 6) в макрогетероцикле — весьма важный фактор для проявления активности соединений. Замена атомов кислорода на азот в макрогетероцикле приводит к увеличению  $\Delta A$  (см. вклад фрагментов в ряду  $10 \rightarrow 8 \rightarrow 6 \rightarrow 4$ ). Весьма важным фактором для проявления активности является наличие фенильного фрагмента, связанного с макрогетероциклом с помощью линкера, причем увеличение длины линкера способствует повышению активности (см. вклад фрагментов в ряду  $3 \rightarrow 2 \rightarrow 1$ ).

На основе полученной информации был проведен виртуальный скрининг соединений с потенциально высокой противогерпетической активностью (см. табл. 1, соединения 18–20): бензодиаза-18-краун-6 (18); бензодиаза-15-краун-5 (19) и октагидро-[1H]-1,7,4-триазио-

Таблица 1. Наблюдаемые и предсказанные значения противогерпетической активности для изучаемых макрогетероциклов

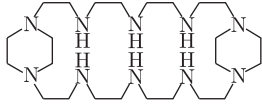
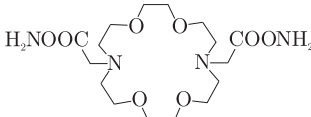
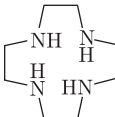
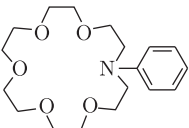
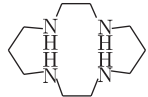
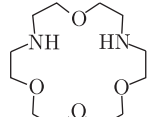
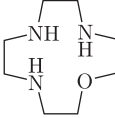
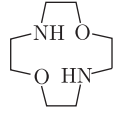
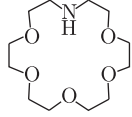
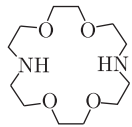
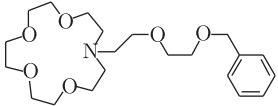
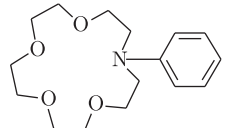
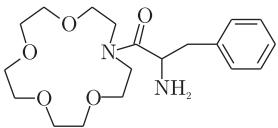
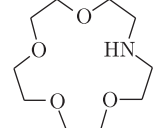
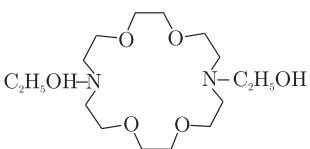
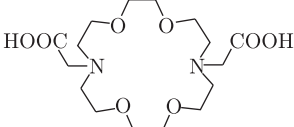
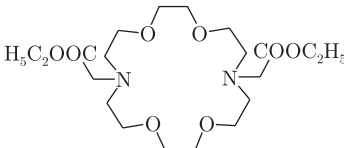
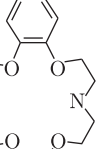
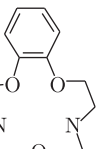
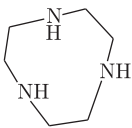
Номер соединения	Структура	Выборка	А, %	Â, %	
				ЦМ	СПМС
1	2	3	4	5	6
1		Обуч.	53	56	59
2		То же	-6	-13	-9
3		”	8	-3	-2
4		”	9	11	14
5		Тест.	16	13	14
6		Обуч.	-4	-9	-9
7		То же	-12	-12	-9
8		”	-27	-25	-20
9		”	-6	-14	-10
10		”	-14	-13	-9

Таблица 1. Продолжение

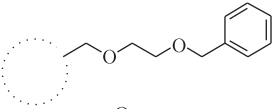
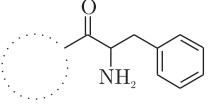
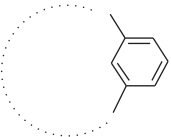
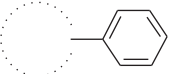
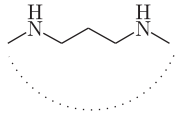
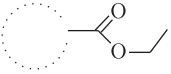
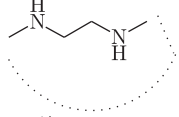
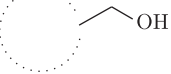
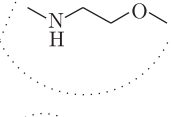
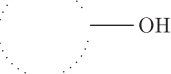
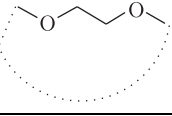
1	2	3	4	5	6
11		Обуч.	47	39	43
12		”	16	5	8
13		Тест.	41	39	43
14		То же	10	-16	-15
15		Обуч.	13	1	5
16		То же	-27	-20	-16
17		”	29	31	32
18		Вирт. скрининг	59	52	50
19		То же	59	58	57
20		”	65	50	53

Примечание. А и  $\hat{A}$  — наблюдаемые и предсказанные значения противогерпетической активности соответственно; каждое соединение было отнесено к обучающей (обуч.) или к тестовой (тест.) выборкам.

Таблица 2. Статистические характеристики моделей, полученных PLS-методом

Статистический параметр	Метод	
	ЦМ	СПМС
Коэффициент детерминации:		
для обучающей выборки $R^2$	0,90	0,93
в условиях скользящего контроля $Q^2$	0,70	0,80
для тестовой выборки $R^2$	0,55	0,54

Таблица 3. Средние относительные вклады фрагментов молекул в изменение противогерпетической активности ( $\Delta A$ )

Номер фрагмента	Структура	$\Delta A$ , %
1		39
2		34
3		18
4		16
5		16
6		14
7		10
8		7
9		5
10		4
11		3

нин (1,7,4-триазадициклононан) (20). Как видно из табл. 1, обе модели относят данные соединения к активным. Далее был осуществлен синтез указанных соединений с целью изучения их противогерпетической активности.

Таким образом, проведенные вирусологические исследования подтвердили их высокую прогнозируемую активность (см. табл. 1). Важно отметить, что в разряд потенциальных противогерпетических агентов попадают бензоазакраун-эфиры. Поэтому считаем целесообразным провести дальнейшие исследования в области поиска новых противогерпетических средств среди ряда производных бензокраун-эфиров и их азотистых аналогов.

1. *Ершов Ф. И.* Антивирусные препараты. – Москва: Медицина, 1998. – 192 с.
2. *Хазалин Л. Н.* ВВЗ и ЦМВ-инфекции у беременных и новорожденных // Неизвестная эпидемия: герпес. – Смоленск: Б. и., 1997. – С. 93–100.
3. *Kuz'min V. E., Muratov E. N., Artemenko A. G. et al.* The effects of characteristics of substituents on toxicity of the nitroaromatics: HiT QSAR study // J. Comp. Aided. Mol. Des. – 2008. – **22**. – P. 747–759.
4. *Kuz'min V. E., Artemenko A. G., Polischuk P. G. et al.* Hierarchic System of QSAR Models (1D – 4D) on the Base of Simplex Representation of Molecular Structure // J. Mol. Mod. – 2005. – **11**. – P. 457–467.
5. *Land A. H., Doig A. G.* An automatic method of solving discrete programming problems // Econometrica. – 1960. – **28**. – P. 497–520.
6. *Кузьмин В. Е., Тригуб Л. П., Богатский А. В.* Гармонический анализ конформаций макроциклов // Докл. АН СССР. – 1984. – **278**. – С. 1401–1405.
7. *Кузьмин В. Е., Тригуб Л. П., Шапиро Ю. Е. и др.* Параметры формы молекул пептидов как дескрипторы при решении задач QSAR // Журн. структур. химии. – 1995. – **36**. – С. 509–517.
8. *Носач Л., Дьяченко Н.* Цитопатология аденовирусных инфекций. – Киев: Наук. думка, 1982. – 217 с.
9. *Rannar S., Lindgren F., Geladi P., Wold S.* A PLS kernel algorithm for data sets with many variables and fewer objects. Part 1: Theory and algorithm // J. Chemometrics. – 1994. – **8**. – P. 111–125.

Физико-химический институт  
и.м. А. В. Богатского НАН Украины, Одесса

Поступило в редакцию 12.06.2009

**A. G. Artemenko, A. V. Liahovskiy, E. N. Muratov, S. S. Basok,  
V. P. Lozitsky, A. S. Fedchuk, T. V. Gridina, V. E. Kuz'min**

### **QSAR analysis of the antiherpetic activity of macroheterocyclic compounds and their structural analogs**

*The analysis of the structure-antiherpetic activity relationship for nitrogen-containing cyclic compounds with the usage of QSAR methods on the basis of the simplex representation of a molecular structure and the circular model has been carried out. Structural factors which are responsible for the antiherpetic activity realization are determined on the basis of the interpretation of the developed adequate models. Several highly active compounds have been designed on the basis of this information. The high antiherpetic activity for three of them is confirmed experimentally.*