QSAR-МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ 15-ЛИПОКСИОКСИГЕНАЗЫ В РЯДУ НЕКОТОРЫХ АЗОТ-, КИСЛОРОД- И СЕРОСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Д.И. Исламов, Ю.З. Мартынова, В.Р. Хайруллина, А.Г. Мустафин

Химический факультет, Башкирский государственный университет,
450076, Россия, Уфа, ул. Заки Валиди, д. 32.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-540

E-mail: numlock4512@gmail.com

Липоксигеназы – это семейство железосодержащих отработанных ферментов, катализирующих образование лейкотриенов из арахидоновой кислоты. Продукты липоксигеназы (ЛОГ) являются важными медиаторами патофизиологии астмы, сердечных заболеваний и рака. Целью работы было моделирование в ряду некоторых азот-, кислород- и серосодержащих гетероциклических соединений с выраженной ингибиторной активностью в отношении 15-липоксиогеназы [1], и построение моделей QSAR (Quantitative Structure–Property Relationships) на их основе. Исследования проводили с использованием программы GUSAR 2019 (General Unrestricted Structure Activity Relationships) на базе двух обучающих и двух тестовых выборок по методике, описанной в работе [2]. В результате построено шесть статистически значимых устойчивых консенсус-моделей QSAR прогноза численных значений IC₅₀ для ингибиторов ЛОГ (табл.1). Они применимы для виртуального скрининга и поиска новых соединений. Дополнительно идентифицированы структурные дескрипторы, позволяющие регулировать активность ингибиторов ЛОГ.

Табл. 1

Статистические характеристики консенсус-моделей M1-M6

ОВ	Модель	N	R ² _{ОВ}	R ² _{ТВ}	F	S.D.	Q ²	V
Модели QSAR, построенные на основе QNA-дескрипторов								
ОВ1	M1	84	0.825	0.821	10.429	0.485	0.758	17
ОВ2	M4	70	0.804	0.818	7.608	0.531	0.714	15
Модели QSAR, построенные на основе MNA-дескрипторов								
ОВ1	M2	84	0.798	0.785	8.749	0.517	0.725	16
ОВ2	M5	70	0.825	0.792	6.444	0.512	0.741	17
Модели QSAR, построенные на основе QNA- и MNA-дескрипторов								
ОВ1	M3	84	0.842	0.778	8.747	0.480	0.777	17
ОВ2	M6	70	0.842	0.776	7.067	0.499	0.766	16

где N – число структур в ОВ; R²_{ОВ} – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из ОВ; R²_{ТВ} – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из ТВ, Q² – коэффициент детерминации, рассчитанный для ОВ при скользящем контроле с исключением по одному; F – критерий Фишера; S.D. – стандартное отклонение; V – число переменных в конечном регрессионном уравнении.

Работа выполнена при поддержке гранта №19-73-20073 Российского научного фонда.

Литература

- [1] E. Pontiki, D. Hadjipavlou-Litina, Med. Res. Rev. 2008, 28, 39-117.
[2] V. Khairullina, I. Safarova, G. Sharipova, Y. Martynova, A. Gerchikov Molecules. 2021, 26, 421.