QSAR-МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 В РЯДУ НЕКОТОРЫХ АЗОТ- И КИСЛОРОДСОДЕРЖАЩИХ ДИАРИЛГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

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/MedChemRussia2021-2021-541

E-mail: MartynovaYuZ@gmail.com

Целью данной работы было установление количественной связи «структура-ингибиторная активность» в ряду диарилгетероциклических производных в отношении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) человека, экспериментально изученных в работе [1], и построение моделей QSAR на основе этих классов соединений для виртуального скрининга виртуальных библиотек и баз данных. Исследования проводили с использованием программы GUSAR 2019 по методике, описанной в работах [2]. С использованием метода RBF-SCR, заложенного в программе GUSAR 2019, на основе QNA- и MNA-дескрипторов [2], а также их сочетания, построено шесть статистически значимых устойчивых консенсус моделей QSAR прогноза численных значений IC_{50} для моделируемых соединений. Каждая из консенсус-моделей включала в себя от 20 до 320 частных QSAR-уравнений со статистическими параметрами $R^2 > 0.7$; $Q^2 > 0.6$ (таблица 1). Эти модели применимы для виртуального скрининга и поиска новых соединений с выраженной ингибиторной активностью в отношении ЦОГ-2 с целью разработки новых ингибиторов данного фермента.

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	255	1.000	0.702	10.598	0.502	0.713	46
ОВ2	M4	213	1.000	0.717	8.975	0.515	0.702	41
Модели QSAR, построенные на основе MNA-дескрипторов								
ОВ1	M2	255	0.995	0.705	11.046	0.460	0.762	51
ОВ2	M5	213	1.000	0.685	10.793	0.473	0.750	41
Модели QSAR, построенные на основе QNA- и MNA-дескрипторов								
ОВ1	M3	255	0.998	0.717	11.626	0.468	0.754	46
ОВ2	M6	213	1.000	0.726	10.424	0.486	0.739	38

где N – число структур в ОВ; $R^2_{ОВ}$ – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из ОВ; $R^2_{ТВ}$ – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из ТВ, Q^2 – 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] P. Chavatte, S. Yous and et.al., Journal of Medicinal Chemistry. 2001, 44, 3223-3230.
[2] V. Khairullina, I. Safarova, G. Sharipova, Y. Martynova, A. Gerchikov Molecules. 2021, 26, 421.