



Использование методов QSAR-моделирования для предсказания токсичности координационных соединений

Н.И. Баранова, А.В. Бурякина, Л.С. Гредягина, А.В. Москвин,
Е.В. Федорова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская химико-фармацевтическая академия», Санкт-Петербург

Контактная информация: Баранова Надежда Игоревна, nadezhda.baranova@pharminnotech.com; д.х.н. Москвин Андрей Вадимович, andrei.moskvin@pharminnotech.com

Осуществлена попытка разработать подход к QSAR-моделированию свойств координационных соединений. На примере комплексов ванадия показаны трудности, возникающие при предсказании значения полуметаллической дозы (LD_{50}) с использованием современных хемоинформатических программ. Установлено, что в малых выборках требуется введение поправочного коэффициента, связывающего величины предсказанной LD_{50} с экспериментальной LD_{50} . На большей выборке соединений показано наличие корреляции между значением коэффициента распределения «н-октанол/вода» ($\log P$) лиганда и LD_{50} комплекса.

Ключевые слова: QSAR, CADD, компьютерное моделирование, острая токсичность, LD_{50} , комплексные соединения, ванадий, $\log P$.

Введение

Проблема поиска химических веществ с определенной биологической активностью и другими заданными свойствами – одна из важнейших задач био- и хемоинформатики. В современной химической науке уделяется значительное внимание разработке методов, позволяющих осуществлять априорную оценку свойств химических соединений, исходя из структурной формулы, еще до их синтеза [1, 7].

Для поиска и конструирования лекарств, а также для оценки безопасности химических веществ широко приме-

няются методы анализа количественных взаимосвязей структура-активность (quantitative structure-activity relationship – QSAR). В основе QSAR лежит предположение, что свойства химического соединения определяются его структурой. Для описания структуры химического соединения в QSAR используют т.н. дескрипторы – разнообразные характеристики молекул вещества. Однако для координационных соединений, по своей многочисленности среди лекарственных препаратов занимающих второе место после органических соединений, до сих пор не существует разработанных

QSAR-методов. В связи с этим поиск новых потенциальных лекарственных препаратов из группы комплексных соединений остаётся ненаправленным и нерациональным. Существует ряд работ, описывающих корреляционные отношения между структурой комплексов и их биологической активностью [4], однако работ по QSAR-моделированию и предсказанию токсичности координационных соединений нет.

Таким образом, **целью** данного исследования была разработка подхода к QSAR-моделированию комплексов на примере координационных соединений ванадия.

Материалы и методы

Определение полудетальной дозы

Оценка острой пероральной токсичности и установление величины LD_{50} тестируемых веществ проводили экспресс-методом Прозоровского на белых беспородных крысах-самцах массой 200-220 г и на белых беспородных мышках-самцах массой 18-20 г [2]. Устанавливали LD_{50} при испытании 4-х соседних доз воздействия по 3 наблюдения. Дозы веществ для введения готовили непосредственно перед введением животным. Порошок суспендировали в очищенной воде и вводили внутривентриально натошак в первой половине дня. Смертность регистрировали в течение первых трёх суток после введения.

Предсказание значения полудетальной дозы

Для предсказания значения LD_{50} был использован онлайн-сервис GUSAR [5]. Структуры исследуемых веществ были представлены в формате mol-файлов с использованием программы CHEM

Sketch и загружены в диалоговое окно программы. Результаты предсказания выводились в виде значений LD_{50} при разных путях введения: пероральном, внутривенном, внутрибрюшинном, подкожном и ингаляционном. Значения приводились в виде $\lg LD_{50}$ (ммоль/кг) и LD_{50} (мг/кг).

Результаты и их обсуждение

Трудности при установлении корреляционных взаимодействий между структурой и биологической активностью координационных соединений обусловлены особенностями их строения. Так, в структуре комплексного соединения выделяют центральный атом – комплексообразователь, который обычно представлен ионом d-, p- или f-элемента; и лиганды, которые могут быть как анионами, так и нейтральными молекулами, и представлять собой органические или неорганические соединения. Связь между центральным атомом и лигандами относится к особому типу химической связи – координационной, которая является ковалентной связью, однако реализуется по донорно-акцепторному механизму. Прочность и полярность связи определяются химическим строением лигандов и центрального атома. Программное обеспечение, используемое для проведения хемоинформатических исследований, не учитывает особенности координационной связи (длину и прочность), что приводит к присвоению неверных значений дескрипторов и, как следствие, – к созданию неверного молекулярного графа. К тому же, координационное число обычно превышает валентность центрального атома, что воспринимается некорректно многими файловыми форматами. Сложности при переводе

химических данных в математические возникают и в случае смешанных комплексов и пространственных изомеров. У заряженных комплексов присутствуют противоионы внешней координационной сферы, практически не связанные с комплексной частицей, которые также приводят к ошибкам при создании молекулярного графа координационного соединения.

На первом этапе исследования был предложен подход к предсказанию острой токсичности для малой однородной выборки молекул (11 соединений): комплексов ванадия (IV) с производными 1, 3, 4-оксадиазола в качестве лигандов, имеющих общую формулу $[\text{VOL}_2(\text{H}_2\text{O})_2]$ и координационное окружение $\text{VO}(\text{S}_2\text{O}_2)$ [5]. Были использованы данные LD_{50} для крыс при пероральном введении. Для указанных соединений также было предсказано значение LD_{50} с использованием программного продукта GUSAR. Обнаружено, что предсказанные значения коррелируют с экспериментально уста-

новленными, однако превышают их в 4,72 раза. В связи с этим было высказано предположение, что для малой выборки возможно использование поправочного коэффициента на основании значения a уравнения прямой (рис. 1). R^2 составляет 0,79, что означает пригодность данного подхода для предсказания токсичности в малой выборке сходных по структуре соединений.

Для внешней валидации было выбрано 8 соединений, сходных по структуре с исследуемыми, в результате чего установлено, что Q^2 составляет 0,73, т.е. позволяет считать такую модель устойчивой и точной. Недостатком данного подхода является тот факт, что для каждой новой выборки соединений требуется построение своей зависимости и расчёт значения углового коэффициента.

На следующем этапе была создана большая выборка соединений, включающая комплексы ванадия (IV) и ванадия (V). Были отобраны как нейтральные, так и отрицательно заряженные комплексы с

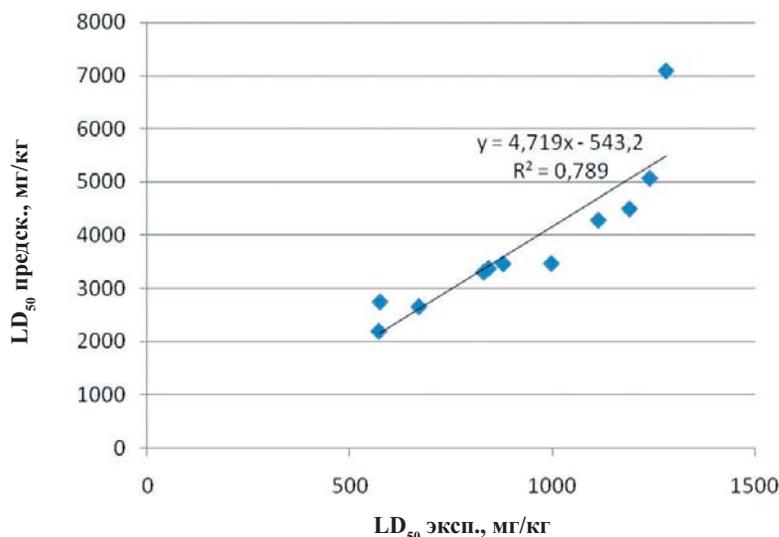


Рис. 1. Соотношение между экспериментально установленными и предсказанными значениями токсичности.

лигандами различного строения. В выборке были использованы только гомолигандные или гетеролигандные комплексы, в которых, кроме органического лиганда, могут присутствовать только молекулы воды (рис. 2). Все молекулы относятся к классическим вернеровским комплексам. На основании того, что свойства координационной связи определяются лигандом и центральным атомом, а в нашем случае центральный атом представлен одним химическим элементом, характер связи будет определяться в большей степени строением лиганда. В связи с этим было высказано предположение, что свойства комплекса могут находиться в непосредственной зависимости от свойств и строения лиганда.

Одной из важнейших характеристик молекулы является коэффициент распределения «н-октанол/вода» – $\log P$. Гидрофильно-липофильный баланс молекулы, который численно выражается значением $\log P$, отражает способность молекул растворяться в биожидкостях, проникать через биологические мембраны и, как следствие, определяет биологические

свойства вещества [6, 8]. В связи с этим нами была предпринята попытка установить зависимость между $\log P$ лигандов и $\log LD_{50}$ комплексов ванадия.

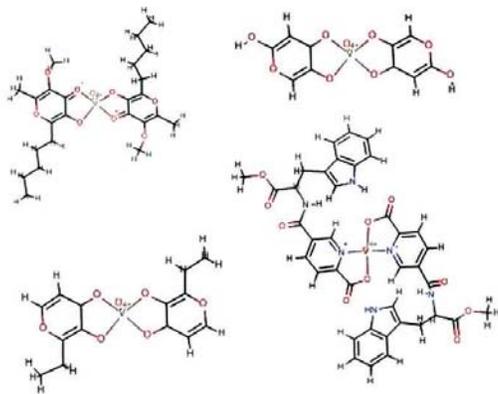


Рис. 2. Примеры структур, использованных при создании модели.

Для этого были отобраны 15 соединений с различной токсичностью. Установлена прямая зависимость, описываемая уравнением:

$$y = 0,2001x + 2,3593;$$

коэффициент Спирмэна (выборка распределена ненормально) $r_s = 0,625$ ($p < 0,05$) (рис. 3).

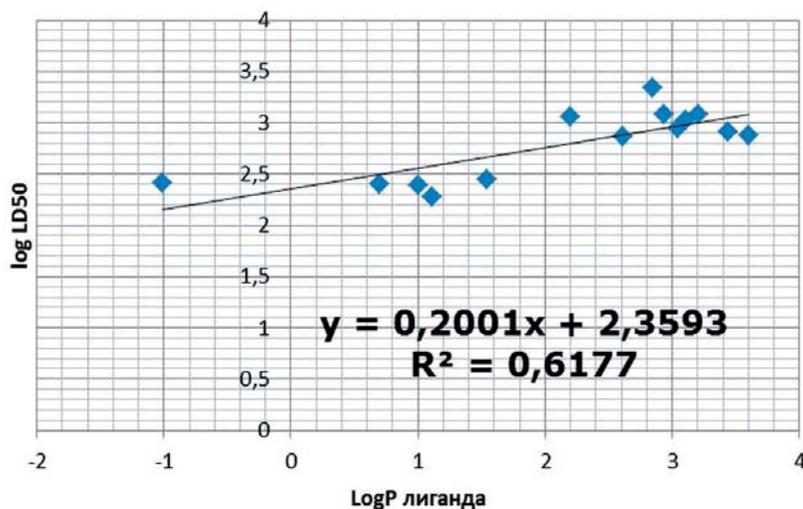


Рис. 3. Корреляция между значением $\log P$ лиганда и токсичностью комплекса.

Для валидации модели были использованы данные по острой пероральной токсичности 11-ти новых комплексных соединений ванадия (IV) [3], имеющих $\log P$ лигандов от 0,8 до 3,8, и значение LD_{50} – от 950 до 1500 мг/кг. При сопоставлении экспериментальных данных с предсказанными было установлено, что точность предсказания составила более 75%, что свидетельствует о возможности использования данной модели. Таким образом, гипотеза о связи свойств и строения лиганда с активностью комплекса была подтверждена.

Выводы

1. Методы количественного соотношения структура-активность для комплексных соединений до настоящего времени остаются недостаточно разработанными. Системного подхода к решению данной проблемы нет, однако нами была предпринята успешная попытка создания математической модели предсказания биологических свойств координационных соединений.

2. Было разработано два подхода к предсказанию величины LD_{50} комплексов ванадия: для малых выборок с использованием поправочного коэффициента и для больших выборок с использованием значения $\log P$ лиганда. Точность указанных моделей подтверждена внешней валидацией.

3. Впервые показано, что свойства комплексной частицы могут быть определены строением её части (лиганда).

Список литературы

1. *Авенирова Е.Л., Алексеева П.А., Баранова Н.И., Басс М.С., Буракина А.В., Питухина Н.Н., Федорова Е.В.* Молекулярные аспекты создания лекарственных препаратов: использование методов компьютерного моделирования с целью создания нового противоишемического средства // Биомедицина. 2014. - № 1. - С. 4-10.
2. *Прозоровский В.В.* Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакология и биологическая наркология. - 2007. - Т. 7. - № 3-4. - С. 2090-2120.
3. *Федорова Е.В., Воробьева Н.М., Баранова Н.И.* QSAR-Моделирование и экспериментальный скрининг комплексов ванадия с 5-замещенными 1,3,4-оксадиазол-2-тиолами // Сб. мат-лов XX Конгресса «Человек и лекарство». - 450 с.
4. *Fedorova E.V., Buryakina A.V., Zakharov A.V., Filimonov D.A., Lagunin A.A., Poroikov V.V.* Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of Novel Vanadium-Containing Complexes as Antidiabetic Agents // PLoS ONE, 9(7): e100386. – 2014. doi:10.1371/journal.pone.0100386.
5. GUSAR ONLINE [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.pharmacxpert.ru/Gusar/acuteoxpredict.html>, свободный. - Загл. с экрана. - Яз. англ.
6. *Hansch C., Maloney P.P., Fujita T., Muir R.M.* The correlation of the biological activity of phenoxycetic acids with Hammett substituent constants and partition coefficients // Nature. - 1962. - No. 194. - Pp. 178-180.
7. *Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V.* QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction // Mol. Informatics / - 2011. - No. 30(2-3). - Pp. 241-250.
8. *Lipinski C.A.* Lead- and drug-like compounds: the rule-of-five revolution Drug Discovery // Today Technol. - 2004. - No. 1(4). - Pp. 337-341.

Using QSAR-modeling for predicting the toxicity of coordination compounds

N.I. Baranova, A.V. Buryakina, L.S. Gretyagina, A.V. Moskvina, E.V. Fedorova

An attempt to develop an approach to QSAR-modeling properties of coordination compounds was made. Using complexes of vanadium as an example the difficulties in predicting the value of half-lethal dose (LD_{50}) using modern chemoinformatical programs were shown. It was found that small samples require a correction factor linking the predicted and experimental value of LD_{50} . A correlation between the value of the distribution coefficient “n-octanol / water” ($\log P$) of ligands and complexes’ LD_{50} values was shown on a large sample of compounds.

Key words: QSAR, CADD, computer modeling, acute toxicity, LD_{50} , complex compounds, vanadium, $\log P$.