

БИОИНФОРМАТИКА

УДК 544.165+615.22
©Коллектив авторов

ИЗУЧЕНИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ “СТРУКТУРА – АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ” В РЯДУ ПРОИЗВОДНЫХ N-ФЕНИЛАЦЕТАМИДА И АМИДОВ АРОМАТИЧЕСКИХ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

В.Р. Хайруллина^{1}, Г.П. Тарасов¹, А.Я. Герчиков^{1*}, Ф.С. Зарудий², Л.А. Тюрина²*

¹Башкирский государственный университет, 450074, Башкортостан, г. Уфа, ул. Фрунзе 32, Россия; тел./факс: (347) 273-67-01; эл. почта: gerchikov@inbox.ru, Veronika1979@yandex.ru

²Институт органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук 450054, Башкортостан, г. Уфа, просп. Октября, 71; тел.: (347) 235-55-60; эл. почта: zarudiy@anrb.ru

С использованием компьютерной системы SARD-21 (Structure Activity Relationship & Design) выявлены структурные признаки, характерные для высоко- и низкоактивных антиаритмических средств, оценена степень их влияния на эффективность антиаритмического действия. На основании полученных данных сформирована математическая модель прогноза эффективности антиаритмического действия лекарственных средств с уровнем распознавания 82% по двум методам. Выявленные структурные закономерности могут быть использованы для конструирования новых высокоактивных антиаритмических лекарственных средств, а также для модификации известных антиаритмических препаратов с целью увеличения эффективности их антиаритмического действия.

Ключевые слова: структура-свойство, антиаритмическая активность, теория распознавания образов.

ВВЕДЕНИЕ. Антиаритмические препараты представляют собой группу лекарственных средств, которые широко применяются в клинической практике. Они различаются как по силе, механизму антиаритмического действия, так и степени выраженности побочных эффектов [1-3]. Многие из применяемых в настоящее время препаратов либо являются недостаточно эффективными, либо обладают проаритмическим действием при длительном их применении [4, 5]. В отдельных случаях проведение эффективной антиаритмической терапии (ААТ) у больных с желудочковыми аритмиями оказывается невозможным из-за фатальных нарушений ритма сердца. Таким образом, поиск новых биологически активных соединений, обладающих высокой антиаритмической активностью (ААА) является актуальной задачей.

Наличие связи между строением лекарственных препаратов и эффективностью их фармакологического действия позволяет использовать при решении задач поиска новых структур потенциальных лекарств программные пакеты, на основе взаимосвязи “структура – свойство” (ВСС).

Целью настоящей работы было изучение взаимосвязи “структура – ААА” в ряду производных N-фенилацетамида и амидов ароматических карбоновых кислот, а также приложение установленных закономерностей к поиску новых потенциально эффективных антиаритмических лекарственных средств.

МЕТОДИКА. Исследования взаимосвязи “структура – ААА” проводили в рамках основных процедур компьютерной системы SARD-21 (Structure Activity Relationship & Design) [6]. Программа позволяет выявить признаки, ответственные

* - адресат для переписки

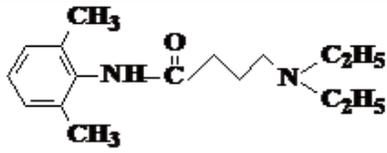
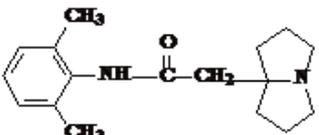
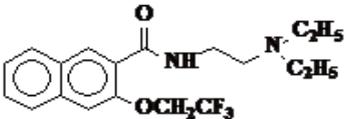
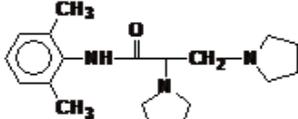
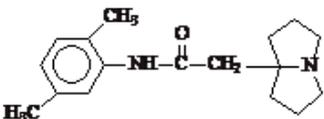
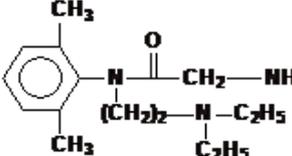
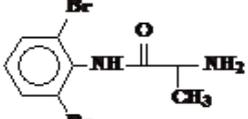
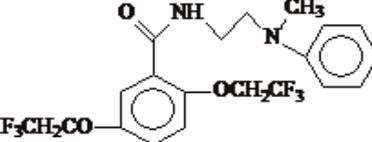
АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ

за проявление целевой активности, количественно оценить степень их влияния, создать математическую модель прогноза активности, и провести комплекс процедур по модификации известных и дизайну новых структур с целью усиления (ослабления) целевого свойства.

Формирование обучающей выборки. Обучающий массив формировали на основе литературных данных о строении и ААА активности природных и синтетических производных N-фенилацетамида и амидов ароматических карбоновых кислот. Он содержит 41 структуры соединений, обладающих выраженным антиаритмическим действием (класс А), и 63 структуры веществ, обладающих данным свойством в весьма незначительной степени (класс В). В качестве критерия при классификации использованы значения ED_{50} , определённые по хлороформной модели на самцах белых мышей. Соединения, имеющие $ED_{50} \leq 0,15$ ммоль/кг, отнесли к высокоактивным, а $ED_{50} > 0,20$ ммоль/кг – к низкоактивным [10-18]. Основанием для выбора данных значений ED_{50} в качестве граничных критериев между классами высоко- и средне- и низкоактивных соединений служит тот факт, что вошедший в экзаменационную выборку хинидин, общепринято считать антиаритмическим препаратом средней силы, значение ED_{50} для него составляет $0,22 \pm 0,04$ ммоль/кг [19]. В то же время, известные лекарственные препараты пропafenон и дизопирамид, которые нами включены в экзаменационный ряд, согласно литературным данным, обладают более выраженным антиаритмическим действием и характеризуются значениями ED_{50} $0,07 \pm 0,01$ и $0,06 \pm 0,01$ ммоль/кг соответственно [20-21].

Типичные структуры соединений, вошедших в обучающую выборку, а также соответствующие значения ED_{50} представлены в таблице 1. Обучающая выборка может быть предоставлена авторами статьи по запросу.

Таблица 1. Типичные структуры обучающей выборки.

Структура	ED_{50} , ммоль/кг	Структура	ED_{50} , ммоль/кг
Класс высокоактивных соединений			
	0,14		0,08
	0,15		0,05
Класс низкоактивных соединений			
	0,23		0,70
	0,47		>0,50

Представление структуры химического соединения на языке фрагментарных дескрипторов (ФД). Рассматривали три вида ФД: 1) исходные фрагменты, в том числе элементы циклических систем и сами циклические системы; 2) субструктурные дескрипторы из нескольких химически связанных исходных фрагментов; 3) логические сочетания (конъюнкции, дизъюнкции, строгие дизъюнкции), сгенерированные на основе дескрипторов первого и второго типов.

Оценка информативности всех признаков. Характер влияния ФД на ААА оценивали по коэффициенту информативности r (корреляции качественных признаков) ($-1 < r < 1$), в соответствии с которым чем выше положительное значение информативности, тем больше вероятность влияния данного признака на проявление целевого свойства (положительного и отрицательного соответственно знаку “+” и “-”) [7].

Формирование математической модели распознавания и прогноза и её апробация на соединениях с известным противовоспалительным действием. Полное дескрипторное описание исследуемых групп соединений, содержащее 1700 признаков, является избыточным. В связи с этим нами проведено сокращение его размерности до оптимального уровня и определены наиболее значимые факторы – решающий набор признаков (РНП). Критериями включения признаков в РНП являются максимальная информативность, минимальная взаимозависимость и оптимальное узнавание распознаваемых объектов. Модели распознавания и прогноза для исследуемого типа активности формировали в результате сочетания решающего набора структурных параметров и правил классификации в виде логических уравнений типа $C=F(S)$, где C – свойство (ААА), F – правила распознавания (алгоритм распознавания образов, по которому производится классификация исследуемых соединений, – геометрический или метод “голосования”), S –решающий набор признаков (РНП).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. В результате проведенной работы был сформирован РНП и математическая модель прогноза и распознавания ААА в ряду производных *N*-фенилацетамида и амидов ароматических карбоновых кислот (табл. 2). В РНП (при автоматическом отборе в рамках алгоритма программы), вошли фрагментарные признаки и их логические сочетания, потенциально ответственные за проявление ААА. Для проверки достоверности установленных зависимостей проведено тестирование РНП на соединениях обучающего массива и экзаменационной выборки, содержащей структуры известных антиаритмических лекарственных препаратов. Максимальный уровень достоверного прогноза целевого свойства составляет 85% как для соединений обучения, так и для структур экзаменационного ряда по методам “голосования” и геометрического подхода соответственно (табл. 3).

При анализе признакового пространства сформированной модели проанализировано влияние на активность как отдельных групп, так и их различных сочетаний. Показано, что для высокоактивных антиаритмических средств наиболее значимы трифторметильная группа и третичный атом азота, среди циклических признаков – 1,2,4-тризамещенный бензол (рис. 1, табл. 4). Первичная аминогруппа, а также моно-, орто- и 1,2,3-тризамещенный бензол встречаются преимущественно в классе низкоактивных соединений (рис. 1, табл. 4).

Установлено, что степень и характер влияния признака на проявление антиаритмической активности зависит как от природы, так и от способа сочетания с соседними признаками. Так последовательное сочетание вторичной amino- и карбонильной групп с 1,2,4-тризамещенным бензольным фрагментом характерно для активных соединений, в то время как сочетание карбамидного фрагмента с 1,2,4-тризамещенным бензолом негативно влияет на проявление целевого свойства (рис. 2).

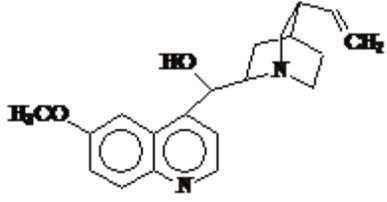
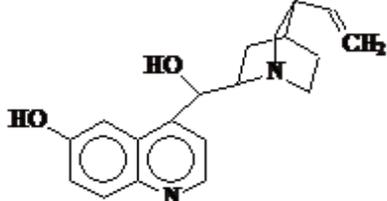
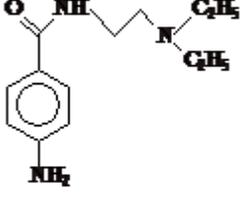
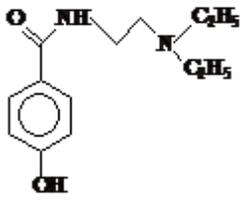
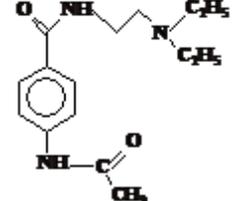
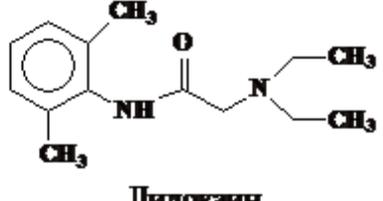
АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ

Таблица 2. Решающий набор признаков.

№	Признак	Информативность
1	{{(-CH ₂ het)-(CF ₃)} # {{(-NH)-(1,2,4-трисубstituted бензол)} # {{(-CH ₂ het->N-)}}	0,606
2	{{(>C=O)-(1,2,4-трисубstituted бензол)} # {{(-CHatom->N-) # {{(-CH ₂) ₂ ->N-)}}	0,591
3	{{(-CHatom->C=O)} # {{(-NH)-(1,2,4-трисубstituted бензол)} # {{(-CH ₂ het)->N-)}}	0,584
4	{{(-CH ₂ het)-(O)} # {{(-NH)-(1,2,4-трисубstituted бензол)} # {{(-CH ₂ het)->N-)}}	0,549
5	{{(-CHatom->O)} # {{(O)-(1,2,4,5-тетрасубstituted бензол)} # {{(-CH ₂ het)->N-)}}	0,549
6	{{(O)-(1,2,4-трисубstituted бензол)} # {{(-CHatom->N-) # {{(-CH ₂) ₂ ->N-)}}	0,532
7	{{(-NH)-(1,2,4-трисубstituted бензол)} # {{(-CHatom->O)} # {{(-CH ₂ het)->N-)}}	0,523
8	{{(-CHatom->NH)} ! {{(-CH ₂ het)->N-) ! {{(-CHatom->N-)}}	-0,575
9	(NH ₂) # (2,3-дисубstituted нафталин) # (7a-замещенный гексайдиро-1H-пирролизин)	-0,571
10	(1,2,4-трисубstituted бензол) # (>N-) # (-CHatom-)	-0,550
11	{{(>CH)->C=O} # {{(-CH ₂ het)->C=O} # {{(-CH ₂ het)->N-)}}	-0,546
12	{{(>CH)-(NH ₂)} # {{(-NH)-(1,2,4-трисубstituted бензол)} # {{(-CH ₂ het)-(NH ₂)}}	-0,530
13	{{(-CH ₃)-(-CHatom)} # {{(-NH)-(1,2-дисубstituted бензол)} # {{(-CH ₂ het)->N-)}}	-0,523

Примечание: & - знак конъюнкций (логическое "и"), ! - знак дизъюнкций (логическое "или и"), # - знак строгих дизъюнкций (логическое "или не").

Таблица 3. Результаты тестирования РНП на структурах экзаменационной выборки.

№	Структурная формула	Распознавание по геом.	Распознавание по голос.	Литерат. Данные	
				ED ₅₀ , ммоль/кг	
1	 <p>Хинидин</p>	В	В	0,22	В
2		А	А	0,08	А
3	 <p>Пропилзамид</p>	В	В	1,30	В
4		В	В	0,58	В
5		В	В	0,35	В
6	 <p>Лидокаин</p>	А	А	0,50	В

АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ

Таблица 3. (продолжение).

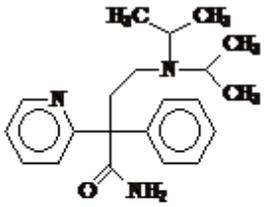
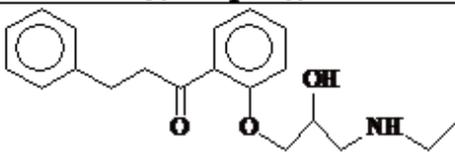
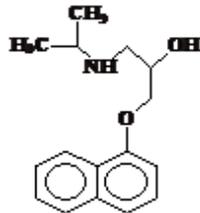
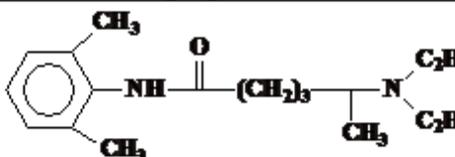
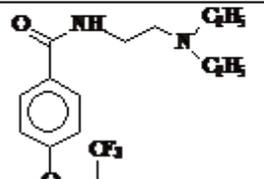
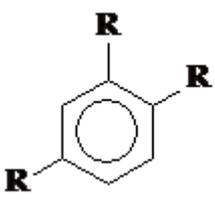
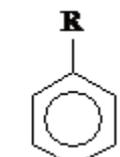
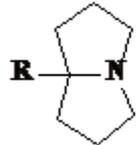
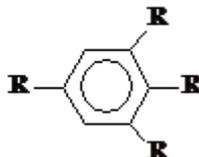
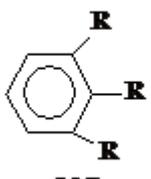
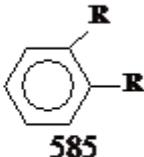
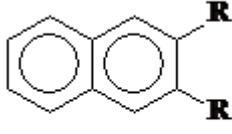
7	 <p>Дизопирамид</p>	A	A	0,06	A
8	 <p>Пропафенон</p>	A	A	0,07	A
9	 <p>Пропафенон</p>	A	A	0,10	A
10		B	B	0,10	A
11		B	B	0,54	B

Таблица 4. Циклические фрагменты и соответствующие им коды.

 <p>590</p>	 <p>594</p>	 <p>586</p>	 <p>588</p>
 <p>587</p>	 <p>585</p>	 <p>591</p>	

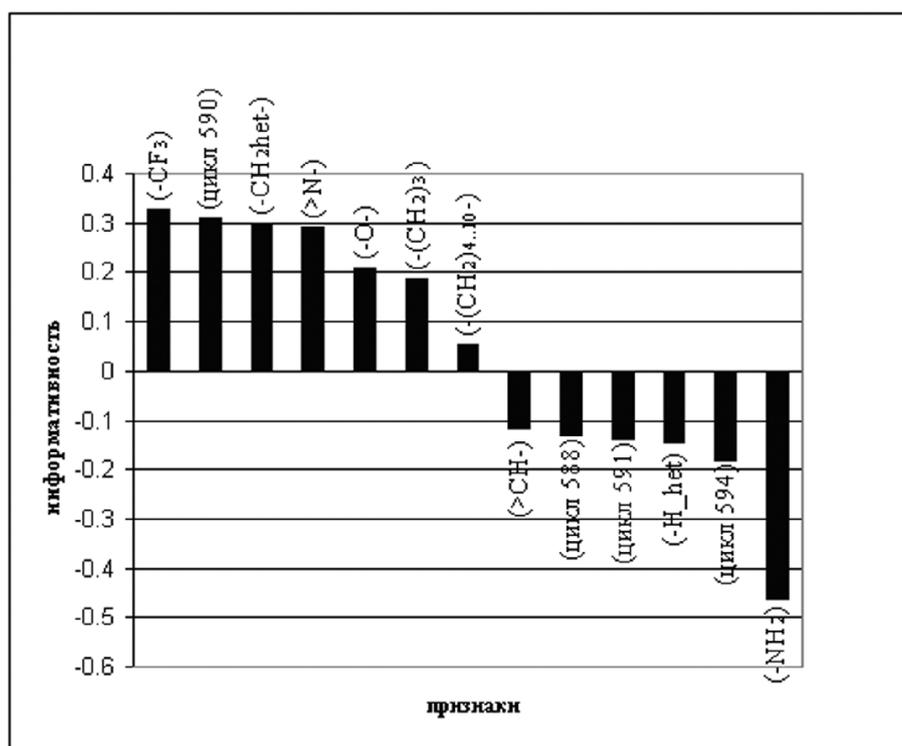


Рисунок 1.

Влияние функциональных групп и циклических фрагментов, структуры которых приведены в табл. 4, на эффективность антиаритмического действия лекарственных средств.

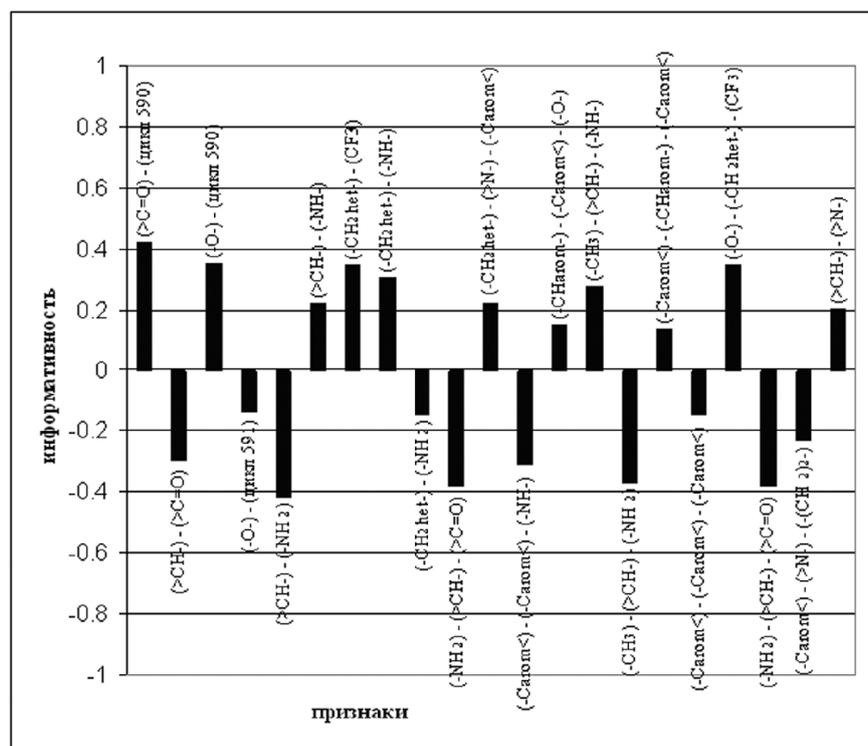


Рисунок 2.

Влияние субструктурных признаков на эффективность антиаритмического действия лекарственных средств.

ВЫВОДЫ.

1. Изучена взаимосвязь “структура – ААА” в ряду производных N-фенилацетамида и амидов ароматических карбоновых кислот. Выявлены циклические и ациклические признаки, характерные для соединений с выраженной ААА.

2. Определен решающий набор признаков, позволяющий прогнозировать наличие ААА у широкого круга соединений, а также ранжировать их по эффективности антиаритмического действия.

3. Сформирована математическая модель прогноза ААА с уровнем достоверного распознавания 82% по двум методам теории распознавания образов (“геометрический подход”, “голосование”).

Полученные данные могут быть использованы для виртуального скрининга широкого круга биологически активных соединений на наличие антиаритмического действия, ранжирования по выраженности ААА, а также для определения направлений структурной модификации известных антиаритмических лекарственных средств с целью повышения эффективности их действия.

Работа выполнена при финансовой поддержке аналитической ведомственной целевой программы Минобрнауки РФ “Развитие научного потенциала высшей школы (2006 - 2008 годы)”, проект РНП 2.2.1.1.6332.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сысоева Н.А. (1993) Лечение нарушений ритма сердца, изд-во “Оветлей”, М.
2. Голицын С.П. (1997) Клин. фармакология и терапия, **6**(3), 14-16.
3. Рахманов Р.П. (2000) Основы антиаритмической терапии, изд-во “Анко”, М.
4. Недоступ А.В., Благова О.В. (2003) Русс. мед. ж., **11**(21), 1168–1172.
5. Szabo T., Geller L., Merkely B. et al. (2000) Life Science, **66**(26), 2527-2541.
6. Тюрина Л.А., Тюрина О.В., Колбин А.М. (2007) Методы и результаты дизайна и прогноза биологически активных веществ, Гилем, Уфа.
7. Marot C., Chavatte P., Lesieur D. (2000) Quant. Struct.–Act. Relat., **19**, 127-134.
8. Kim H.-J., Chae C.H., Yi K.Y. et al. (2004) Bioorg. Med. Chem., **12**(7), 1629–1641.
9. Poroikov V., Filimonov D. (2001) in: Rational Approaches to Drug Design, H.-D. Holtje, W. Sippl (ed.), Prous Science, Barcelona, pp. 403-407.
10. Sumoto K., Satoh F., Shima K. (1985) J. Med. Chem., **28**, 714.
11. Banitt E.H., Schmid J.R., Newmark R. (1986) J. Med. Chem., **29**, 299-302.
12. Banitt E.H., Coyne W.E. (1980) J. Med. Chem., **23**(11), 1130-1134.
13. Tenthorey P.A., Adams H.J., Kronberg G. (1981) J. Med. Chem., **24**, 1059-1063.
14. Tenthorey P., Block A., Ronfeld R. (1981) J. Med. Chem., **24**, 798-806.
15. Johnson R., Baizman R., Becker C. (1993) J. Med. Chem., **36**, 3361-3370.
16. Campbell K., Logan R.T., Marshall R. (1986) J. Med. Chem., **29**, 244-250.
17. Byrnes E., Smith E.R., McMaster P. (1979) J. Med. Chem., **22**(10), 1171-1176.
18. Roufos J., Hays S.J., Dooley D. (1994) J. Med. Chem., **37**, 268.
19. Jung W., Andresen D., Block M. et al. (2006) Clinical Research in Cardiology, **95**(12), 696-708.
20. Reder-Hilz B., Ullrich M., Ringel M. et al. (2004) Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., **369**, 408-417.
21. Mergenthaler J., Haverkamp W., Hüttenhofer A. et al. (2001) Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., **363**, 472-480.

Поступила: 02. 09. 2008.

**STUDY “ STRUCTURE-ANTI-ARRHYTHMIC ACTIVITY” RELATIONSHIP OF
N-PHENIL ACETAMIDE DERIVATIVES AND AMIDES OF AROMATIC CARBONIC ACIDS**

V.R. Khairullina¹, G.P. Tarasov¹, A.Ja. Gerchikov¹, F.S. Zarydiy², L.A. Tjurina²

¹Bashkir State University, ul. Frunze, 32, Ufa, Bashkortostan, 450074 Russia; tel./fax: (3472) 73-67-01;
e-mail: gerchikov@inbox.ru, Veronika1979@yandex.ru

²Institute of Organic Chemistry, Ufa Scientific Center of Russian Academy of Sciences,
prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, Bashkortostan, 450054, Russia; tel.: (347) 235-55-60; e-mail: zarudiy@anrb.ru

Using the computer system SARD-21 (Structure Activity Relationship & Design) structural features of high- and low-effective anti-arrhythmic agents have been recognized and the influence of these features on the anti-arrhythmic properties has been evaluated. This information has been used for generation of the model for prediction of anti-arrhythmic effectiveness of pharmaceutical preparations with the 82%-level of recognition by two methods. The recognized structural parameters may be successfully used for design of new highly effective anti-arrhythmic drugs, and also for modification of structures of known anti-arrhythmic drugs for the increase of effectiveness of their anti-arrhythmic action.

Key words : structure-activity, anti-arrhythmic activity, theory of shape recognition.