

А. С. Кабанкин, Л. И. Габриелян

## АНАЛИЗ СВЯЗИ СТРУКТУРА – ГЕПАТОПРОТЕКТОРНАЯ АКТИВНОСТЬ ДЛЯ ПРОИЗВОДНЫХ АДАМАНТАНА. 2. ПРИМЕНЕНИЕ АВТОКОРРЕЛЯЦИОННЫХ, ПОДСТРУКТУРНЫХ И ТРЕХМЕРНЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ДЕСКРИПТОРОВ

Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии РАН, Москва

Методом линейного дискриминантного анализа с использованием различных молекулярных 2D- и 3D-дескрипторов проведено исследование связи структуры и гепатопротекторной детоксицирующей активности производных адамантана. При оценке указанной активности, если отдельно рассматривать результаты по каждому классу дескрипторов, 2D-дескрипторы оказались более эффективны, чем 3D-дескрипторы. Наибольшей предсказательной способностью обладают дискриминантные функции, вычисленные для комбинаций, содержащих дескрипторы различных типов (объединенные 2D-дескрипторы, объединенные 3D-дескрипторы, объединенные 2D- и 3D-дескрипторы).

В первом сообщении [1] приведены экспериментальные оценки гепатопротекторной активности для 30 производных адамантана, полученные в трехэтапной системе первичного скрининга. Методом линейного дискриминантного анализа были определены классификационные правила, позволяющие на основе молекулярных топологических дескрипторов, преимущественно локального типа, с вероятностью 70 – 80 % прогнозировать гепатопротекторную активность для соединений этого класса. Нами продолжено исследование информативности молекулярных дескрипторов других типов с целью, во-первых, максимально увеличить эффективность прогноза гепатопротекторной активности в ряду адамантанов, во-вторых, попытаться интерпретировать различие между активными и неактивными молекулами с помощью понятных для химика физико-химических концепций.

В данной статье для использованной ранее [1] обучающей выборки, содержащей 12 производных адамантана, обладающих гепатопротекторным детоксицирующим действием (индекс выживаемости в эксперименте составлял не менее 50 %) и 18 неактивных соединений этого же ряда, проанализированы результаты применения для построения классификационных правил молекулярных дескрипторов следующих типов: 1) автокорреляционных; 2) подструктурных (фрагментарных); 3) геометрических (топографических) [2 – 5]; 4) GETAWAY [6, 7]; 5) WHIM [8 – 10]. Три последних типа, вычисленные с использованием программы DRAGON [11], являются представителями класса так называемых 3D-дескрипторов, в которых молекула рассматривается как трехмерный объект. Структурные формулы соединений приведены в работе [1].

Автокорреляционные дескрипторы, использованные в настоящей работе, относятся к классу интегральных молекулярных топологических дескрипторов, вычисляемых по формуле  $A(d) = \sum w_i w_j$  [12 – 14]. Здесь  $w_i$  — любая численная характеристика  $i$ -го атома (например, электроотрицательность, заряд и т.д.), суммирование производится по всем парам неводородных

атомов, разделенных в молекуле  $d$  связями по наикратчайшему пути. В настоящей работе в качестве численных характеристик атомов использовали некоторые локальные топологические индексы, вычисленные для каждой вершины молекулярного графа и, в свою очередь, часто используемые в качестве самостоятельных молекулярных дескрипторов, а также некоторые параметры атомов, применяемые при расчете топологических дескрипторов других типов, например, индексов молекулярной связности:

$$A_1(d) = \sum Es_i Es_j,$$

где  $Es_i$  — электротопологическое состояние  $i$ -го атома.

$$Es_i = I_i + \sum_{j=1}^{N-1} (I_i - I_j) r_{ij}^2, \quad [15]$$

$I_i = [(2/N_q)^2 (Z_i^v - N_{iH}) + 1] / \delta_i$ ,  $r_{ij} = d_{ij} + 1$ ,  $N_q$  — главное квантовое число,  $d_{ij}$  — топологическое расстояние между  $i$ -м и  $j$ -м атомами,  $Z_i^v$  — число валентных электронов на  $i$ -м атоме,  $N_{iH}$  — число связанных с  $i$ -м атомом атомов водорода,  $\delta_i$  — число связанных с  $i$ -м атомом неводородных атомов.

$$A_2(d) = \sum I_i I_j \text{ (см. выше).}$$

$A_3(d) = \sum \delta_i^v \delta_j^v$ , где  $\delta_i^v = (Z_i^v - N_{iH}) / (Z_i - Z_i^v - 1)$ ,  $Z_i$  — заряд ядра  $i$ -го атома (номер в периодической системе).

$$A_4(d) = \sum \gamma_i \gamma_j,$$

где  $\gamma_i = Z_i^v [8 - (2N_{iH} + 1,5\delta_i + 2l_i)] / (Z_i - Z_i^v)$ ,  $l_i$  — число неподеленных электронных пар у  $i$ -го атома.

$A_5(d) = \sum S_i^e S_j^e$ , где  $S_i^e = S_i e_i$ ,  $S_i = \sum d_{ij}$  — дистанционная степень  $i$ -ой вершины,  $e_i$  — электроотрицательность  $i$ -го атома относительно атома углерода.

$$A_6(d) = \sum S_i^r S_j^r,$$

где  $S_i^r = S_i r_i$ ,  $r_i$  — относительный ковалентный радиус  $i$ -го атома.

$$A_7(d) = \sum uns_i uns_j,$$

где  $uns_i = u_i / \log_2 S_i$ ,  $u_i = -\sum (d_{ij} / S_i) \log_2 (d_{ij} / S_i) uns_i$  — нормированная на сумму расстояний  $i$ -ой вершины средняя локальная информация по величинам расстояний  $i$ -го атома [16],  $u_i$  — средняя локальная информация по величинам расстояний  $i$ -го атома (дистанционная сложность  $i$ -ой вершины).

$$A_8(d) = \sum und_i und_j, und_i = u_i / \log_2 d_{i\max},$$

$und_i$  — нормированная на максимальное расстояние от  $i$ -ой вершины дистанционная сложность  $i$ -ой вершины [17].

$$A_9(d) = \sum S_i S_j, A_{10}(d) = \sum N_{iH} N_{jH}$$

Значения  $A_1(d) \dots A_{10}(d)$  были вычислены для всех топологических расстояний от  $d = 1$  до  $d = 8$ , что составило в итоге 80 дескрипторов. Поскольку величина  $A(d)$  зависит от размера молекулы, т.е. от количества атомов в молекуле, для уменьшения этой зависимости результаты суммирования указанных произведений

каждого типа были нормированы на число слагаемых в сумме, т.е. на число атомных пар, отстоящих друг от друга в молекуле на заданное число связей  $d$  по наикратчайшему пути.

Несмотря на широкое и достаточно успешное использование молекулярных топологических дескрипторов для прогнозирования биологической активности химических соединений на основе анализа связей структура – активность, получаемые результаты затруднительно и не всегда возможно интерпретировать в терминах структурной химии. В этом отношении подструктурные (фрагментарные) дескрипторы предпочтительнее [18], хотя их применение не столь гибко, как в случае топологических дескрипторов, чрезвычайно многообразие которых позволяет отображать разнообразные свойства молекул. В настоящей работе использовали подструктурные дескрипторы двух типов: а) число различных фрагментов, центрированных на неводородных атомах (тип 1); б) число различных функциональных групп (тип 2). Оба типа дескрипторов вычислены с помощью программы DRAGON.

Геометрические (топографические) дескрипторы обычно включают некоторые трехмерные аналоги топологических индексов, вычисленные на основе моле-

Т а б л и ц а 1

**Наилучшие комбинации дескрипторов для прогнозирования гепатопротекторного действия производных адамантана**

№	Комбинации дескрипторов	Предсказательная способность (в %)					
		по методу скользящего контроля с исключением по одному			при многократном исключении части соединений из обучающей выборки		
		активные	неактивные	в среднем	активные	неактивные	в среднем
Подструктурные дескрипторы 1-го типа							
1	<i>C-025, N-070, Cl-086, C-001, F-081, C-002, H-051</i>	91,7	94,4	93,3	92,6	96,7	94,0
2	<i>N-074, C-025, N-070</i>	83,3	88,9	86,7	88,9	90,0	88,0
Подструктурные дескрипторы 2-го типа							
3	<i>nHDon, nHAcc, nNR2</i>	83,3	72,2	76,7	90,7	71,3	78,0
Объединенные подструктурные дескрипторы							
4	<i>nHAcc, nCs, F-081, H-050, C-001, Cl-086</i>	100,0	83,3	90,0	92,6	68,3	78,0
Автокорреляционные дескрипторы							
5	<i>A<sub>4</sub>(3), A<sub>10</sub>(2), A<sub>8</sub>(5), A<sub>1</sub>(4), A<sub>4</sub>(2)</i>	83,3	88,9	86,7	81,5	96,7	89,5
Объединенные 2D-дескрипторы							
6	<i>A<sub>2</sub>(1), A<sub>10</sub>(5), A<sub>10</sub>(6), F-081, H-050, nROR</i>	100,0	94,5	96,7	100,0	86,7	92,0
7	<i>A<sub>3</sub>(3), nHAcc, A<sub>10</sub>(7), H-050, F-081, A<sub>9</sub>(3), F-084</i>	91,7	94,5	93,3	88,9	90,0	90,0
8	<i>A<sub>4</sub>(2), A<sub>4</sub>(3), N-072, A<sub>1</sub>(1), nCp, F-084</i>	91,7	88,9	90,0	92,6	90,0	90,0
GETAWAY-дескрипторы							
9	<i>HATS7v, HATS5m, H2u, H3m</i>	91,7	77,8	83,3	85,2	78,0	80,0
10	<i>R1p, ISH, R8p, H8m, H8v</i>	83,3	77,8	80,0	79,6	81,6	82,0
Геометрические дескрипторы							
11	<i>G(N..F), G(O..Cl), H3D, G(N..N), J3D, MAXDP</i>	83,3	77,8	80	74,1	75,0	76,0
WHIM-дескрипторы							
12	<i>P2p, P2u, L3e, G3s, Ks</i>	66,7	77,8	73,3	50,0	69,7	61,0
Объединенные 3D-дескрипторы							
13	<i>HATS5p, R4e+, G(O..Br), MEcc, R2e+, G(N..N), HATS7m, G(O..O)</i>	100,0	94,4	96,7	90,0	90,0	92,0
14	<i>HATS5p, R4e+, G(O..Br), MEcc, R2e+, G(N..N)</i>	91,7	94,4	93,3	94,4	98,0	96,0
Объединенные 2D- и 3D-дескрипторы							
15	<i>E3m, nHAcc, A<sub>10</sub>(5), H-050, F-081</i>	100,0	94,4	96,7	100,0	90,0	94,0
16	<i>A<sub>9</sub>(2), C-025, Cl-086, A<sub>4</sub>(4), R4p+, G(N..Cl), A<sub>9</sub>(1), C-002</i>	91,7	100	96,7	87,0	95,0	92,0

кулярных графов заменой матриц топологических расстояний матрицами геометрических расстояний или взвешиванием вершин и ребер графа различными, например, квантовохимическими, параметрами. Сюда также относятся гравитационные индексы, характеристики пространственной формы молекул, суммы геометрических расстояний между различными типами атомов в молекуле —  $G(X \dots Y)$ .

Дескрипторы GETAWAY (GEometry, Topology and Atom-Weights Assembly) сочетают геометрическую, топологическую и химическую информацию о структуре молекулы [6, 7]. Определены два набора молекулярных дескрипторов этого типа: H-GETAWAY-дескрипторы и R-GETAWAY-дескрипторы. Дескрипторы первого типа вычисляют из так называемой молекулярной матрицы влияния (molecular influence matrix — MIM)  $\mathbf{H}$ :

$$\mathbf{H} = \mathbf{M}(\mathbf{M}^T \cdot \mathbf{M})^{-1} \cdot \mathbf{M}^T,$$

где  $\mathbf{M}$  — матрица атомных координат, вычисленных относительно геометрического центра молекулы, размерностью  $N \times 3$  ( $N$  — число атомов в молекуле) для оптимизированной молекулярной структуры. Симметричная матрица  $\mathbf{H}$  имеет размерность  $N \times N$ . Диагональные элементы матрицы  $\mathbf{H}(h_{ii})$  кодируют информацию об атомах и характеризуют “влияние” каждого атома в молекуле на общую форму молекулы. Чем дальше располагается атом от геометрического центра молекулы, тем больше для него величина  $h_{ii}$ . Поэтому значения  $h_{ii}$  можно интерпретировать также как степень доступности соответствующего атома для внешних взаимодействий. Недиагональные элементы  $h_{ij}$  характеризуют степень доступности  $j$ -го атома для взаимодействия с  $i$ -м атомом. H-GETAWAY-дескрипторы концептуально разделены на три основные группы: информационные индексы, автокорреляционные дескрипторы, локальные инварианты вершин. Наиболее часто применяются автокорреляционные дескрипторы двух типов ( $H$  и  $HATS$ ), вычисляемые для различных топологических расстояний  $d$ :  $Hdw = \sum h_{ij} w_i w_j$ ,  $HATSdw = \sum h_{ii} w_i h_{jj} w_j$ , где  $w_i$  — характеристика  $i$ -го атома. Суммирование производится по всем парам атомов, разделенных топологическим расстоянием  $d$ . Используются следующие характеристики атомов ( $w$ ): масса ( $m$ ), вандерваальсовский объем ( $v$ ), электроотрицательность ( $e$ ), поляризуемость ( $p$ ) и 1 ( $u$ ). Таким образом, в приведенных формулах для  $Hdw$  и  $HATSdw$  сочетается геометрическая ( $h_{ij}$ ,  $h_{ii}$ ), химическая ( $w_i$ ) и топологическая ( $d$ ) информация. R-GETAWAY-дескрипторы вычисляют из молекулярной симметричной матрицы  $\mathbf{R}$  размерностью  $N \times N$ . Недиагональные элементы этой матрицы определены следующим образом:  $[R]_{ij} = \sqrt{h_{ii} h_{jj}} / r_{ij}$ , где  $h_{ii}$  и  $h_{jj}$  — диагональные элементы матрицы  $\mathbf{H}$ ,  $r_{ij}$  — геометрическое расстояние между атомами  $i$  и  $j$ . Диагональные элементы матрицы  $\mathbf{R}$  равны нулю. Среди R-GETAWAY-дескрипторов основную долю составляют также автокорреляционные дескрипторы, определенные аналогичным спосо-

бом:  $Rdw = \sum [R]_{ij} w_i w_j$ . В качестве отдельных дескрипторов выделены максимальные значения произведений в этих суммах для каждого топологического расстояния  $d$ :  $Rdw^+ = \max_{ij} ([R]_{ij} w_i w_j)$ . С помощью программы DRAGON можно вычислить 197 GETAWAY-дескрипторов (104 дескриптора H-типа и 93 дескриптора R-типа).

WHIM (Weighted Holistic Invariant Molecular) — взвешенные целостные инвариантные молекулярные дескрипторы [8–10] являются результатом анализа методом главных компонент взвешенной матрицы, построенной на основе центрированных атомных координат для молекулы, находящейся в энергетически выгодной конформации. Используют 6 схем взвешивания ( $w$ ): 1) отсутствие взвешивания ( $u$ ); 2) атомные массы ( $m$ ); 3) вандерваальсовские объемы атомов ( $v$ ); 4) атомные электроотрицательности ( $e$ ); 5) атомные поляризуемости ( $p$ ); 6) электротопологические индексы ( $s$ ) [15]. Для каждой взвешенной схемы  $w$  на основе трех главных компонент  $t_m$  ( $m = 1, 2, 3$ ) рассчитываются 11 направленных дескрипторов, содержащих информацию о размере ( $L1w$ ,  $L2w$ ,  $L3w$ ), форме ( $P1w$ ,  $P2w$ ), симметрии молекул ( $G1w$ ,  $G2w$ ,  $G3w$ ) и распределении (доступности) в них атомов ( $E1w$ ,  $E2w$ ,  $E3w$ ), а также 6 глобальных дескрипторов ( $Tw$ ,  $Aw$ ,  $Gw$ ,  $Kw$ ,  $Dw$ ,  $Vw$ ), определяемых из направленных дескрипто-

Таблица 2  
Физический смысл некоторых дескрипторов из наилучших комбинаций

Дескриптор	Описание*
<i>C-001</i>	Число фрагментов $\text{CH}_3\text{R}$
<i>C-002</i>	Число фрагментов $\text{CH}_2\text{R}_2$
<i>N-070</i>	Число фрагментов $\text{Ar-NH-Al}$
<i>N-072</i>	Число фрагментов $\text{RCO-N} \langle / \rangle \text{N-X=X}$
<i>N-074</i>	Число фрагментов $\text{R=N/R=N-}$
<i>H-050</i>	Число атомов H, связанных с гетероатомом
<i>H-051</i>	Число атомов H, связанных с $\alpha$ -C
<i>F-081</i>	Число атомов F, связанных с атомом C ( $\text{sp}^3$ )
<i>F-084</i>	Число атомов F, связанных с атомом C ( $\text{sp}^2$ )
<i>Cl-086</i>	Число атомов Cl, связанных с атомом C ( $\text{sp}^3$ )
<i>nHDon</i>	Число протонодонорных атомов для образования H-связи
<i>nROR</i>	Число эфирных алифатических групп
<i>nNR2</i>	Число третичных аминовых групп (алифатических)
<i>nCp</i>	Общее число первичных атомов C ( $\text{sp}^3$ )
<i>nCs</i>	Общее число вторичных атомов C ( $\text{sp}^3$ )
<i>H3D</i>	3D-индекс <i>Harary</i>
<i>J3D</i>	3D-индекс Балабана
<i>MAXDP</i>	Максимальное увеличение электротопологического состояния атома в молекуле ( $\Delta I_{\text{max}}$ )
<i>MEcc</i>	Молекулярная эксцентricность
<i>Ks</i>	Глобальный индекс формы, взвешенный с использованием атомных электротопологических состояний
<i>ISH</i>	Стандартизованное информационное содержание, учитывающее эквивалентность элементов матрицы $\mathbf{H}$ (см. текст)

\* R — любая группа, присоединенная через атом C; X — любой гетероатом (O, N, S и галогены); Al и Ar — алифатическая и ароматическая группы соответственно.

ров и характеризующих различным образом общую форму молекул. Программа DRAGON позволяет вычислить 66 направленных WHIM-дескрипторов и 33 ненаправленных глобальных WHIM-дескриптора.

Необходимо отметить, что вышеуказанные 3D-дескрипторы не зависят от ориентации молекулы и поэтому для них не требуется процедура структурного выравнивания, обязательная при использовании такого популярного 3D-QSAR-метода как CoMFA. Поскольку большинство соединений рассматриваемого ряда содержат заместители, обладающие значительной конформационной гибкостью, при расчете 3D-дескрипторов по программе DRAGON использовали молекулярные структуры, геометрия которых была полностью оптимизирована методом ССП МО ЛКАО в валентном приближении AM1.

Были отдельно исследованы следующие матрицы данных: подструктурные дескрипторы 1-го типа ( $M = 35$ ), подструктурные дескрипторы 2-го типа ( $M = 22$ ), объединенные подструктурные дескрипторы ( $M = 57$ ), автокорреляционные топологические дескрипторы ( $M = 80$ ), объединенные 2D-дескрипторы ( $M = 137$ ), GETAWAY-дескрипторы ( $M = 196$ ), геометрические дескрипторы ( $M = 36$ ), WHIM-дескрипторы ( $M = 99$ ), объединенные 3D-дескрипторы ( $M = 331$ ), объединенные наилучшие 2D- и 3D-дескрипторы ( $M = 134$ ). Для определения классификационных правил, как и в предыдущем сообщении, использовали линейный дискриминантный анализ (ЛДА). Среди использованных в данной работе дескрипторов выявлены только два подструктурных дескриптора, для которых различие между средними значениями в активной и неактивной группах на основе величины  $D^2$ -статистики Махаланобиса статистически значимо с доверительной вероятностью  $P = 0,95$ . Это подструктурный дескриптор 1-го типа C-025 (число фрагментов  $R \cdots CR \cdots R$ , где R — любая группа, связанная через атом C, “...“ означает ароматическую связь) и подструктурный дескриптор 2-го типа  $nHAcc$  (число акцепторов водородной связи (N, O, F)). Среди дескрипторов других типов таковых не оказалось. Здесь и далее используемые обозначения дескрипторов соответствуют обозначениям, принятым в программе DRAGON [11].

Методом ЛДА с использованием пошаговых процедур и скользящего контроля для каждой из вышеуказанных матриц данных отобраны наилучшие комбинации дескрипторов и вычислены соответствующие линейные дискриминантные функции (ЛДФ). Эти комбинации дескрипторов и их предсказательная способность в отношении гепатопротекторного действия производных адамантана, оцененная с использованием скользящего контроля, приведены в табл. 1. В табл. 2 также дано описание некоторых дескрипторов, вошедших в наилучшие комбинации, но не упоминаемых в тексте статьи. Точность прогноза была оценена путем исключения из начальной обучающей выборки с помощью генератора случайных чисел 5 соединений. Эти соединения представляли собой тестовую

выборку, использованную для прогноза гепатопротекторной детоксицирующей активности на основе ЛДФ, полученных при анализе оставшихся 25 соединений. Было рассмотрено 10 вариантов исключения по 5 соединений из начальной обучающей выборки. В табл. 1 приведены усредненные по всем 10 вариантам результаты прогноза. Оцененная таким способом предсказательная способность отобранных комбинаций дескрипторов несколько меньше, чем при использовании метода скользящего контроля; а для подструктурных и автокорреляционных дескрипторов даже немного больше.

Анализ результатов, представленных в табл. 1, позволяет оценить сравнительную эффективность молекулярных дескрипторов различных типов при оценке гепатопротекторной активности производных адамантана. Наиболее эффективны подструктурные дескрипторы 1-го типа (центрированные на атомах фрагменты), наименее эффективны — WHIM-дескрипторы. В целом, если рассматривать результаты по каждому классу дескрипторов по отдельности, 2D-дескрипторы более эффективны по сравнению с 3D-дескрипторами. Отметим также, что автокорреляционные топологические дескрипторы на основе топологических характеристик вершин молекулярного графа, впервые предложенные и исследованные в настоящей работе, приводят к дискриминантным функциям, предсказательная способность которых (87 – 89 %) заметно выше, чем у дискриминантных функций, вычисленных для наилучших комбинаций обычных топологических дескрипторов (70 – 80 %)[1]. Наибольшей предсказательной способностью в отношении гепатопротекторного действия (92 – 96 %) обладают дискриминантные функции, вычисленные для комбинаций, содержащих дескрипторы различных типов (объединенные 2D-дескрипторы, объединенные 3D-дескрипторы, объединенные 2D- и 3D-дескрипторы), причем наилучшая комбинация, полученная из объединенного массива 2D- и 3D-дескрипторов, содержит преимущественно 2D-дескрипторы.

Вопрос о том, какие дескрипторы (2D или 3D) эффективнее в различных приложениях, широко дискутируется в ряде публикаций [2, 19 – 28]. Поскольку молекулы являются трехмерными объектами, *a priori* представляется очевидным преимущество 3D-дескрипторов. Однако приведенные в указанных публикациях примеры, а также результаты наших расчетов, свидетельствуют о том, что более сложные описания молекул не всегда оказываются более удачными по сравнению с представлениями, основанными на 2D-дескрипторах. В действительности, в целом ряде приложений оправдано использование сравнительно простых молекулярных 2D-дескрипторов. Результаты других исследований свидетельствуют о преимуществе 3D-дескрипторов (отдельно или в комбинации с 2D-дескрипторами — 2D/3D). Одна из возможных причин успешного применения 2D-дескрипторов в таких исследованиях заключается в том, что 2D-дескрипторы в неявной форме содержат некоторую важ-

ную информацию о трехмерной структуре молекулы [24]. С другой стороны, адекватность используемых молекулярных дескрипторов в немалой степени определяется характером анализируемых экспериментальных данных по биологической активности. Показано [29, 30], что 3D-QSAR-методы лучше моделируют взаимодействия на молекулярном уровне и, поэтому, они более пригодны для анализа данных по биологической активности, определенных в опытах *in vitro*, например, данных по связыванию лигандов рецепторами или ингибированию ферментов. В то же время, на данные, полученные *in vivo*, как и в случае анализируемого нами ряда адамантанов, может влиять множество не описываемых 3D-дескрипторами факторов, таких как, например, распределение, аккумуляция, неспецифическое связывание белками плазмы, метаболизм.

Таким образом, в результате проведенного нами исследования получены классификационные правила, позволяющие с помощью комбинированного набора молекулярных дескрипторов различных типов с высокой точностью (90 – 96 %) прогнозировать гепатотекторное действие производных адамантана, причем ведущая роль в таком прогнозе принадлежит 2D-дескрипторам.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Л. А. Пирузян, А. С. Кабанкин, Л. И. Габриелян и др., *Хим.-фарм. журн.*, **38**(3), 19 – 25 (2004).
2. Z. Mihalic, S. Nikolic, and N. Trinajstic, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **32**(1), 28 – 37 (1992).
3. M. Randic, and M. Razinger, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **35**(1), 140 – 147 (1995).
4. M. V. Diudea, D. Horvath, and A. Graovac, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **35**(1), 129 – 135 (1995).
5. E. Estrada, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **35**(4), 708 – 713 (1995).
6. V. Consonni, R. Todeschini, and M. Pavan, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **42**(3), 682 – 692 (2002).
7. V. Consonni, R. Todeschini, M. Pavan, and P. Gramatica, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **42**(3), 693 – 705 (2002).
8. О. А. Раевский, *Успехи химии*, **68**(6), 555 – 575 (1999).
9. R. Todeschini, P. Gramatica, R. Provenzani, and E. Marengo, *Chemometr. Intel. Lab. Syst.*, **27**, 221 – 229 (1995).
10. R. Todeschini, M. Vighi, R. Provenzani, et al., *Chemosphere*, **32**(8), 1527 – 1545 (1996).
11. R. Todeschini, V. Consonni, M. Pavan, DRAGON. Software version 2.1 – 2002, Milano Chemometrics \*\* Research Group, Dept. Environmental Sciences. <http://www.disat.unimib.it/chm//>
12. G. Moreau and P. Broto, *Nouv. J. Chim.*, **4**, 359 – 360 (1980).
13. G. Moreau and P. Broto, *Nouv. J. Chim.*, **4**, 757 – 764 (1980).
14. H. Bauknecht, A. Zell, H. Bayer, et al., *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **36**(6), 1205 – 1213 (1996).
15. L. H. Hall, B. Mohny, and L. B. Kier, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **31**(1), 76 – 82 (1991).
16. A. T. Balaban and T. S. Balaban, *J. Math. Chem.*, **8**(4), 383 – 397 (1991).
17. G. Klopman and C. Raychaudhury, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **30**(1), 12 – 19 (1990).
18. N. S. Zefirov, V. A. Palyulin, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **42**, 1112 – 1122 (2002).
19. J. Bajorath, *J. Chem., Inf. Comput. Sci.*, **41**(2), 233 – 245 (2001).
20. R. D. Brown, and Y. C. Martin, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **36**(3), 572 – 584 (1996).
21. R. D. Brown and Y. C. Martin, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **37**(1), 1 – 9 (1997).
22. H. Matter, *J. Med. Chem.*, **40**(8), 1219 – 1229 (1997).
23. R. Benigni, G. Gallo, F. Giorgi, and A. Giuliani, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**(3), 575 – 578 (1999).
24. E. Estrada, E. Molina, and I. Perdomo-Lopez, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **41**(4), 1015 – 1021 (2001).
25. L. Xu, J.-A. Yang, and Y.-P. Wu, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **42**(3), 602 – 606 (2002).
26. L. Xue, J. W. Godden, H. Gao, and J. Bajorath, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**(4), 699 – 704 (1999).
27. L. Xue and J. Bajorath, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **40**(3), 801 – 809 (2000).
28. L. Xue, F. L. Stahura, J. W. Godden, and J. Bajorath, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **41**(2), 394 – 401 (2001).
29. C. J. Blankley, in: *Structure-property correlations in drug research. Van de Waterbeemd H. (ed.)*, Academic Press, London, (1996), pp. 111 – 177.
30. U. Thibaut, in: *3D QSAR in drug design: theory, methods and applications*, Kubinyi H. (Ed.), ESCOM Science Publishers B. V., Leiden, (1993), pp. 661 – 696.

Поступила 08.04.04

## ANALYSIS OF STRUCTURE-HEPATOPROTECTIVE DETOXICATIVE ACTIVITY RELATIONSHIPS FOR ADAMANTANE DERIVATIVES. 2. APPLICATION OF AUTOCORRELATIVE, SUBSTRUCTURAL, AND 3D MOLECULAR DESCRIPTORS

A. S. Kabankin, L. I. Gabrielyan

Center of Theoretical Problems of Physico-Chemical Pharmacology, RAS, Moscow

Structure-hepatoprotective activity relationships for adamantane derivatives were studied by linear discriminant analysis with the use of various 2D and 3D descriptors. 2D descriptors were shown to be more effective than 3D descriptors. Discriminant functions containing molecular descriptors of different types had the most predictive ability.