

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2009

О. А. Раевский¹, В. Ю. Григорьев¹, О. В. Тихонова^{1, 2}

РАЗВИТИЕ МОДЕЛЕЙ ВЗАИМОСВЯЗИ СТРУКТУРЫ И ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ ПО ОТНОШЕНИЮ К GUPPY

¹ Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Московская обл., Россия, email: raevsky@ipac.ac.ru;

² Институт биомедицинской химии РАН, Москва, Россия

С использованием различных методов многомерного анализа данных созданы классификационные модели для дискриминации соединений 4 типов действия по отношению к Guppy. Получены классификационные модели для дискриминации соединений общего токсического действия по отношению ко всем остальным соединениям с другими типами действия и модели для дискриминации соединений полярного типа действия по отношению ко всем остальным. Созданы регрессионные модели для описания токсичности химических соединений, действующих по типу неполярного и полярного наркоза, в частности, можно отметить хорошую двухпараметровую модель, основанную на молекулярной поляризуемости и протоноакцепторной способности молекул. Выявлена разница между механизмом полярного типа действия и механизмом общего токсического действия. Представленные классификационные и регрессионные модели для описания токсичности соединений реактивного и специфического типа действия рассматриваются как формализованные и предварительные. Дальнейшее улучшение таких моделей возможно при более углубленном описании структуры с привлечением не только двухмерных, но и трехмерных дескрипторов.

Ключевые слова: КССА, токсичность, Guppy, HUBOT

Химические соединения, включая лекарства, обладают различными побочными эффектами, в том числе токсичностью по отношению к живым организмам биосферы. Поэтому важно установить и понять взаимосвязь структуры и токсичности химических соединений для того, чтобы предсказать такие свойства для новых веществ.

Имеется по крайней мере 2 недавних важных публикации, в которых рассматриваются подходы для установления количественной взаимосвязи между структурой и активностью (КССА) для предсказания токсичности химических соединений по отношению к водным организмам. Это — прежде всего система классификации химических соединений на 4 группы, основанная на наборе правил [1]. Используя такой подход, можно рассчитать токсичность химических соединений, принадлежащих к одному из 4 классов, на основе коэффициента распределения в системе октанол — вода ($\log P$).

Другой подход использует большой набор CODESSA дескрипторов (включая конститутивные, топологические, квантово-химические, физико-химические) для построения регрессионных соотношений между ними и токсичностью химических соединений [2].

В публикации [3] нами использована обучающая выборка [2] по токсичности химических соединений 4 типов действия: общего токсического (неполярный наркоз), полярного наркоза, реактивного и специфического типов действия по отношению к Guppy для построения КССА-моделей между дескрипторами, рассчитываемы-

ми программой HUBOT [4], и токсичностью этих соединений.

В настоящей работе представлены существенно расширенные стабильные предсказательные классификационные модели для соединений, обладающих различными механизмами токсичности, и количественные КССА модели для рядов соединений, обладающих одним и тем же механизмом действия.

Экспериментальная часть

Данные по токсичности 293 химических соединений были взяты из работы [2] и выражены в виде $\log(1/LC_{50})(LC_{50}, \text{ ммоль/л}, 96 \text{ ч})$. Для описания молекулярной структуры был рассчитан ряд из 95 электронных, топологических и физико-химических дескрипторов с помощью компьютерных программ HUBOT, DNESTR, SLIPPER, созданных в отделе компьютерного молекулярного дизайна ИФАВ РАН [4, 5], и программного комплекса SYBYL [6].

Классификация химических соединений по механизму действия проведена с использованием дискриминантного анализа с применением как параметрических, так и непараметрических методов. В качестве параметрического использован метод линейного дискриминантного анализа (ЛДА), а в качестве непараметрического — дискриминантный анализ на основе метода “ближайшего соседа” (БС) с применением программы DNESTR. Классификация соединений проведена также с помощью

метода “структурного соседа” (СС) на основе меры сходства молекул — индексов Танимото (ТС), рассчитанных с помощью программы MOLDIVS [7]. Отнесение соединений к разным типам действия с использованием СС производилось на основе упорядоченных по убыванию ТС 5 ближайших структурно сходных соединений. В случае использования одного соседа (1, 2, 3, 4 или 5) классифицируемому соединению приписывался тот же тип действия, что и у структурно близкого соединения. В случае нескольких соседей (1 – 3 или 1 – 5) правильным распознаванием считалась ситуация, когда большая часть соседей, а именно 2 из 3 и больше, 3 из 5 и больше, имели рассматриваемый тип действия.

Регрессионный анализ с применением стандартных процедур проводили как для ограниченных комбинаций дескрипторов, так и для всех возможных сочетаний из 1, 2 и 3 независимых переменных. В качестве критерия ли-

нейной независимости дескрипторов использовали коэффициент линейной корреляции (R). Переменные считались линейно независимыми при $R < 0,6$. Качество регрессионных уравнений оценивалось на основе числа соединений (N), коэффициента детерминации (R^2), стандартного отклонения (SD) и критерия Фишера (F). Погрешности параметров уравнений оценивались в виде стандартных ошибок.

Результаты и их обсуждение

Поскольку примерно 60 % веществ, загрязняющих окружающую среду, действуют по механизму общего токсического действия (неполярный наркоз), на первом этапе работы была поставлена задача дискриминации соединений общего токсического действия по отношению ко всем остальным. Табл. 1 содержит результаты класси-

Т а б л и ц а 1

Результаты классификации химических соединений на 2 группы

NN	Тип действия		Метод	Сосед	Классификация		Распознавание, %	
	Группа 1	Группа 2			Группа 1	Группа 2	Группа 1	Группа 2
1	Неполярный наркоз	Остальное	ЛДА		53/37	169/34	58,9	83,3
2	Неполярный наркоз	Остальное	БС	3	71/19	183/20	78,9	90,1
3	Неполярный наркоз	Остальное	СС	1	84/6	184/19	93,3	90,6
4	Неполярный наркоз	Остальное	СС	2	79/11	180/23	87,8	88,7
5	Неполярный наркоз	Остальное	СС	3	80/10	185/18	88,9	91,1
6	Неполярный наркоз	Остальное	СС	4	76/14	181/22	84,4	89,2
7	Неполярный наркоз	Остальное	СС	5	71/19	175/28	78,9	86,2
8	Неполярный наркоз	Остальное	СС	1 – 3	86/4	182/21	95,6	89,7
9	Неполярный наркоз	Остальное	СС	1 – 5	86/4	184/19	95,6	90,6
10	Полярный наркоз	Остальное	ЛДА		101/20	153/19	83,5	89,0
11	Полярный наркоз	Остальное	БС	3	114/7	157/15	94,2	91,3
12	Полярный наркоз	Остальное	СС	1	113/8	160/12	93,4	93,0
13	Полярный наркоз	Остальное	СС	2	111/10	152/20	91,7	88,4
14	Полярный наркоз	Остальное	СС	3	115/6	157/15	95,0	91,3
15	Полярный наркоз	Остальное	СС	4	108/13	149/23	89,3	86,6
16	Полярный наркоз	Остальное	СС	5	109/12	151/21	90,1	87,8
17	Полярный наркоз	Остальное	СС	1 – 3	119/2	159/13	98,4	92,4
18	Полярный наркоз	Остальное	СС	1 – 5	119/2	155/17	98,4	90,1
19	Реактивный	Остальное	ЛДА		6/45	239/3	11,8	98,8
20	Реактивный	Остальное	БС	3	26/25	228/14	51,0	94,2
21	Реактивный	Остальное	СС	1	37/14	235/7	72,6	97,1
22	Реактивный	Остальное	СС	2	30/21	229/13	58,8	94,6
23	Реактивный	Остальное	СС	3	33/18	233/9	64,7	96,3
24	Реактивный	Остальное	СС	4	31/20	230/12	60,8	95,0
25	Реактивный	Остальное	СС	5	26/25	223/19	51,0	92,2
26	Реактивный	Остальное	СС	1 – 3	32/19	239/3	62,8	98,8
27	Реактивный	Остальное	СС	1 – 5	31/20	240/2	60,8	99,2
28	Специфичный	Остальное	ЛДА		22/9	262/0	71,0	100,0
29	Специфичный	Остальное	БС	3	19/12	262/0	61,3	100,0
30	Специфичный	Остальное	СС	1	19/12	260/2	61,3	99,2
31	Специфичный	Остальное	СС	2	15/16	260/2	48,4	99,2
32	Специфичный	Остальное	СС	3	17/14	256/6	54,8	97,7
33	Специфичный	Остальное	СС	4	15/16	256/6	48,4	97,7
34	Специфичный	Остальное	СС	5	14/17	257/5	45,2	98,1
35	Специфичный	Остальное	СС	1 – 3	16/15	262/0	51,6	100,0
36	Специфичный	Остальное	СС	1 – 5	16/15	262/0	51,6	100,0

Примечание. В колонке “Классификация” первое число означает количество правильно распознанных молекул, второе число — количество неправильно распознанных молекул.

фикации химических соединений на 2 группы. Первые 9 строчек таблицы относятся к классификации соединений общего токсического действия по отношению ко всем остальным с помощью методов ЛДА, БС и СС. Использование ЛДА позволило правильно классифицировать только 53 соединения этого типа из 90. Несколько лучшие результаты дало применение метода БС (71 соединение из 90 было правильно классифицировано). В случае же использования метода СС правильная идентификация соединений, проявляющих как общий токсический эффект, так и другие типы действия, оказалась на достаточно высоком уровне. Так, при использовании в качестве ближайшего структурно-сходного соединения с максимальным ТС (1 сосед), 84 из 90 соединений общего токсического действия и 184 из 203 соединений иного типа действия были классифицированы правильно. При использовании в качестве структурно-родственных соединений с меньшими значениями ТС процент правильного распознавания уменьшается. Так, в случае второго структурного соседа число правильно распознанных соединений с общим типом токсического действия равно 79 из 90, в случае третьего структурного соседа — 80 из 90, четвертого — 76 из 90 и пятого — 71 из 90. Уменьшается при этом и число правильно распознанных соединений других типов действия: для второго соседа — 180 из 203, третьего — 185 из 203, четвертого — 181 из 203 и пятого — 175 из 203. А в случае использования информации о 3 или 5 соседях качество распознавания улучшается за счет использования статистического подхода. Таким образом, применение метода СС обеспечило правильное

распознавание соединений общего токсического действия на уровне 95%, а соединений иного типа действия на уровне 90 %.

После построения устойчивой модели, дискриминирующей соединения общего токсического действия по отношению к соединениям иных типов действия, целесообразно поставить вопрос об установлении количественной взаимосвязи между токсичностью $\log(1/LC_{50})$ и дескрипторами, описывающими структуру соединений этого типа действия. В табл. 2 (1–3 строки) приведены регрессионные уравнения, полученные на основе экспериментальной липофильности $\log P_{\text{эксп}}$ (модель 1), расчетных значений липофильности $\log P_{\text{расч}}$ и композитного дескриптора $\Sigma(E_d/\alpha)$, связанного с энтальпийным протонодонорным фактором (E_d) и поляризуемостью молекулы (α) (модель 2), а также свободноэнергетического протоноакцепторного фактора (C_a), индекса валентной связности 1 порядка ($\text{chl}v$) и композитного дескриптора, полученного на основе энергий высшей занятой молекулярной орбитали (ВЗМО) и низшей свободной молекулярной орбитали (НСМО) (модель 3). Эти модели были получены путем перебора всех возможных комбинаций 95 дескрипторов с последующей селекцией на основе коэффициента корреляции. Статистические характеристики указанных 3 уравнений очень хорошие (R^2 на уровне 0,95–0,97, а стандартное отклонение на уровне 0,27–0,33, что соответствует уровню экспериментальной ошибки определения токсичности). Тем не менее вышеуказанные модели носят формальный характер и не имеют ясной физико-химической интерпретации. Так,

Таблица 2

Параметры и статистика регрессионных уравнений, полученных путем перебора всех возможных комбинаций дескрипторов

NN	Тип действия	Уравнение	N	R ²	SD	F
1	Неполярный наркоз	$\log(1/LC_{50}) = -1,71(0,06) + 0,85(0,02)\log P_{\text{эксп}}$	90	0,948	0,33	1607
2	Неполярный наркоз	$\log(1/LC_{50}) = -1,58(0,07) + 0,86(0,02)\log P_{\text{расч}} + 0,38(0,09)\Sigma(E_d/\alpha)$	90	0,957	0,31	958
3	Неполярный наркоз	$\log(1/LC_{50}) = 0,21(0,21) - 0,74(0,03)\Sigma C_a + 0,97(0,03)\text{chl}v + 0,33(0,03)\text{Hn}$	90	0,967	0,27	851
4	Полярный наркоз	$\log(1/LC_{50}) = -0,88(0,07) + 0,76(0,03)\log P_{\text{эксп}}$	121	0,880	0,35	871
5	Полярный наркоз	$\log(1/LC_{50}) = 0,64(0,37) + 0,73(0,02)\log P_{\text{эксп}} - 5,29(1,26)\text{ESC}$	121	0,895	0,33	506
6	Полярный наркоз	$\log(1/LC_{50}) = -4,14(0,64) - 0,090(0,028)\text{Nv}1 + 0,94(0,18)\text{ESM} + 0,76(0,02)\log P_{\text{расч}}$	121	0,904	0,32	366
7	Реактивный	$\log(1/LC_{50}) = 3,20(0,23) - 44,1(5,9)\Sigma(q^+/\alpha)$	51	0,530	0,63	55,2
8	Реактивный	$\log(1/LC_{50}) = 1,79(0,32) - 0,90(0,16)C_a(\text{макс}) + 0,0073(0,0012)\text{MW}$	51	0,700	0,51	56,0
9	Реактивный	$\log(1/LC_{50}) = 1,20(0,26) - 1,18(0,14)\text{CICO} + 0,65(0,06)\text{IDW}_{\text{cp}} + 0,46(0,06)\log P_{\text{расч}}$	51	0,765	0,45	50,9
10	Специфичный	$\log(1/LC_{50}) = 0,07(0,46) + 0,12(0,02)\alpha$	31	0,582	0,88	40,3
11	Специфичный	$\log(1/LC_{50}) = 0,46(0,42) + 0,16(0,02)\alpha - 0,63(0,19)\Sigma(\text{abs}(q))$	31	0,697	0,76	32,2
12	Специфичный	$\log(1/LC_{50}) = 1,75(0,65) + 1,52(0,24)E_a(\text{макс}) - 13,8(1,9)\Sigma C_a + 0,35(0,09)\text{Nv}1$	31	0,771	0,67	30,4

Примечание. $\log P_{\text{эксп}}$ — экспериментальное значение коэффициента распределения вещества в системе октанол — вода;

$\log P_{\text{расч}}$ — рассчитанное значение коэффициента распределения вещества в системе октанол — вода;

E_d — энтальпийный протонодонорный фактор;

α — поляризуемость молекулы;

C_a — свободноэнергетический протоноакцепторный фактор;

$\text{chl}v$ — индекс валентной связности 1 порядка;

$\text{Hn} = (\text{ВЗМО} - \text{НСМО})/2$, ВЗМО — высшая занятая молекулярная орбиталь, НСМО — низшая свободная молекулярная орбиталь;

ESC — коэффициент вариации электроотрицательности;

$\text{Nv}1$ — число вершин со степенью 1;

ESM — среднее значение электроотрицательности;

q^+ — положительный атомный заряд;

$C_a(\text{макс})$ — максимальное значение свободноэнергетического протоноакцепторного фактора;

MW — молекулярный вес;

CICO — комплементарное информационное содержание 0 порядка;

IDW_{cp} — средний информационный индекс распределения расстановок в молекуле в соответствии с их величиной;

$\text{abs}(q)$ — абсолютное значение атомного заряда;

$E_a(\text{макс})$ — максимальное значение энтальпийного протоноакцепторного фактора.

например, липофильность является композитным дескриптором, связанным как с размером молекулы, так и способностью молекул к образованию водородных связей [8], а топологические и квантово-химические дескрипторы трудно интерпретировать в рамках межмолекулярных взаимодействий, связанных с токсичностью соединений.

По этой причине были также исследованы регрессионные уравнения, связывающие токсичность и физико-химические дескрипторы, рассчитанные с помощью программы HUVOT. Результаты этой работы приведены в табл. 3 (строки 1 – 2). Очевидно, что уравнение, представленное в строке 1 и включающее в себя 2 физико-химических дескриптора (α и ΣC_a), имеет ясный физический смысл и одновременно практически такие же статистические характеристики, что и вышеуказанные модели. Согласно этому уравнению токсичность химических веществ, действующих по отношению к Gupru по механизму неполярного наркоза, является результатом 2 противоположно действующих вкладов: молекулярной поляризуемости, рост которой приводит к увеличению токсичности, и протоноакцепторной способности, увеличение которой приводит к уменьшению токсичности вещества. Таким образом, модель 1 (табл. 2), построенная на основе 2 вышеуказанных дескрипторов, дает возможность не только количественно предсказывать меру токсичности, но и оптимизировать токсичность новых химических соединений на основе учета вкладов стерических взаимодействий и водородной связи.

На следующем этапе работы проведена классификация соединений, действующих по механизму полярного наркоза, по отношению к соединениям, действующим по другим механизмам, и созданы количественные модели токсичности соединений с полярным механизмом действия по отношению к Gupru. В табл. 1 представлены результаты дискриминации соединений, действующих по механизму полярного наркоза, по отношению ко всем остальным на основе различных подходов. Из представленных данных очевидно, что все 3 использованных подхода (ЛДА, БС, СС) позволяют достаточно четко идентифицировать соединения с механизмом полярного наркоза и соединений с иными механизмами действия достаточно четко. Наилучшие результаты классификации получены при использовании метода СС с учетом 3 соседей. В этом случае 119 из 121 (98,4 %) соединений с механизмом полярного наркоза классифицируется правильно и 159 из 172 (92,4 %) соединений иного механизма действия также классифицируется правильно.

Что касается количественных соотношений между токсичностью соединений с полярным механизмом действия и дескрипторами молекулярной структуры, можно отметить, что в случае перебора всех возможных комбинаций дескрипторов удается построить одно-, двух- и трехпараметровые модели с достаточно хорошими статистическими характеристиками. Однако эти формализованные модели (строки 4 – 6 табл. 2) содержат экспериментально определяемый параметр ($\log P_{\text{эксп}}$), который имеет ограниченную область использования, поэтому были использованы дескрипторы, рассчитываемые с помощью программы HUVOT. Полученная модель из 3 параметров (строка 4, табл. 3) хотя и немного уступает соответствующей формализованной модели по статистическим параметрам, но зато имеет ясный физический смысл.

Ввиду обширной дискуссии в литературе о том, существует ли различие между механизмами общего токсического действия и полярного наркоза [9 – 11], было проведено сопоставление полученных регрессионных уравнений для соединений указанных выше типов действия:

$$\log(1/LC_{50}) = -1,06 + 0,20\alpha - 0,72\Sigma C_a - 0,10\Sigma C_d$$

(полярный наркоз)

$$\log(1/LC_{50}) = -2,09 + 0,26\alpha - 0,81\Sigma C_a$$

(неполярный наркоз)

$$\Delta \log(1/LC_{50}) = 1,03 - 0,06\Delta\alpha + 0,09\Delta\Sigma C_a - 0,10\Delta\Sigma C_d$$

(разность между полярным и неполярным наркозом).

Любопытно, что разность уравнений для полярного и неполярного наркоза практически совпадает с уравнением растворимости соединений в октанолу [12]:

$$\log S_0 = 1,06 - 0,063\alpha + 0,03\Sigma C_a - 0,14\Sigma C_d.$$

Таким образом, можно утверждать, что для соединений с механизмом полярного наркоза характерен существенный вклад общего токсического действия, а также дополнительный вклад, связанный с движением молекул в мембранную фазу.

КССА модели, полученные для соединений, проявляющих реактивный и специфический типы действия, имеют гораздо более скромные статистические характеристики по сравнению с рассмотренными выше моделями неполярного и полярного наркоза. Дискриминация соединений с реактивным типом действия по отношению ко всем остальным механизмам действия привела к удов-

Таблица 3

Параметры и статистика регрессионных уравнений, полученных в рамках физико-химической модели на основе дескрипторов, рассчитанных с помощью программы HUVOT

NN	Тип действия	Уравнение	N	R ²	SD	F
1	Неполярный наркоз	$\log(1/LC_{50}) = -2,09(0,11) + 0,26(0,01)\alpha - 0,81(0,03)\Sigma C_a$	90	0,956	0,31	940
2	Неполярный наркоз	$\log(1/LC_{50}) = -2,09(0,11) + 0,26(0,01)\alpha - 0,80(0,04)\Sigma C_a + 0,02(0,05)\Sigma C_d$	90	0,956	0,31	621
3	Полярный наркоз	$\log(1/LC_{50}) = -0,87(0,17) + 0,20(0,01)\alpha - 0,68(0,05)\Sigma C_a$	121	0,859	0,38	359
4	Полярный наркоз	$\log(1/LC_{50}) = -1,06(0,17) + 0,20(0,01)\alpha - 0,72(0,05)\Sigma C_a - 0,10(0,03)\Sigma C_d$	121	0,872	0,36	265
5	Реактивный	$\log(1/LC_{50}) = 0,60(0,38) + 0,11(0,02)\alpha - 0,29(0,16)\Sigma C_a$	51	0,428	0,70	18,0
6	Реактивный	$\log(1/LC_{50}) = 0,55(0,38) + 0,11(0,02)\alpha - 0,29(0,16)\Sigma C_a + 0,08(0,10)\Sigma C_d$	51	0,437	0,70	12,1
7	Специфичный	$\log(1/LC_{50}) = 0,39(0,51) + 0,13(0,02)\alpha - 0,18(0,13)\Sigma C_a$	31	0,607	0,87	21,6
8	Специфичный	$\log(1/LC_{50}) = 0,52(0,62) + 0,12(0,02)\alpha - 0,17(0,13)\Sigma C_a + 0,04(0,11)\Sigma C_d$	31	0,609	0,88	14,0

летворительным результатам только в случае использования 1 соседа в методе СС (в этом случае было правильно классифицировано 37 из 51 соединения, что составило 72,6 % и 235 из 342 (97,1 %) соединений с иными типами действия). Другие использованные методы классификации дают гораздо худшие результаты. Формализованная модель из 3 параметров для соединений с реактивным механизмом действия имеет неплохие статистические параметры (см. табл. 2, строка 9), а модель, основанная на НУВОТ дескрипторах, оказалась гораздо хуже.

В случае классификации соединений специфического механизма действия по отношению ко всем остальным наилучшие результаты достигнуты с помощью метода ЛДА: 22 из 31 соединения специфического механизма действия (71,0 %) и все 262 (100 %) соединений других типов действия были классифицированы правильно.

Что касается количественных соотношений, формализованная 3-параметровая модель (табл. 2, строка 12) имеет достаточно хорошие статистические характеристики. Однако эта модель, как и соответствующая модель для реактивного типа действия, содержит кроме физико-химических дескрипторов и иные дескрипторы и не имеет ясного физического смысла.

Таким образом, в данной работе удалось построить четкие классификационные модели для дискриминации соединений общего токсического действия по отношению ко всем остальным соединениям с другими типами действия и модели для дискриминации соединений полярного типа действия по отношению ко всем остальным. Классификационные модели для дискриминации соединений с реактивным и специфическим типом действия уступают по качеству. Что касается количественных соотношений между токсичностью соединений по отношению к Guppy и дескрипторами, можно отметить хорошую двухпараметровую модель, основанную на молекулярной полярности и протонноакцепторной способности молекул, а также выявленную разницу между механизмом полярного типа действия и механизмом общего токсического действия. Количественные модели

для описания токсичности соединений реактивного и специфического типа действия авторы этой работы рассматривают как формализованные и предварительные. Дальнейшее улучшение таких моделей возможно при более углубленном описании структуры с привлечением не только двухмерных, но и трехмерных дескрипторов.

Работа выполнена при финансовой поддержке МНТЦ (проект 0888).

ЛИТЕРАТУРА

1. H. J. M. Verhaar, C. J. Leeuwen, and J. L. M. Hermens, *Chemosphere*, **25**(4), 471 – 491 (1992).
2. A. R. Katritzky, D. B. Tatham, and U. Maran, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **41**(5), 1162 – 1176 (2001).
3. O. A. Raevsky and J. C. Dearden, *SAR and QSAR in Environmental Research*, **15**(5 – 6), 433 – 448 (2004).
4. О. А. Раевский, В. С. Скворцов, В. Ю. Григорьев, С. В. Трепалин, НУВОТ. Свидетельство РОСПАТЕНТа об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2002610496, (04.04.2002).
5. О. А. Раевский, С. В. Трепалин, Е. П. Трепалина, SLIPPER. Свидетельство РОСПАТЕНТа об официальной регистрации программы для ЭВМ № 990089, (26.02.1999).
6. <http://www.tripos.com/>, Sybyl 6.7, Tripos Inc., 1699 South Hanley Road, St Louis, Missouri, 63144, USA.
7. О. А. Раевский, В. А. Герасименко, С. В. Трепалин, MOL-DIVS. Свидетельство РОСПАТЕНТа об официальной регистрации программы для ЭВМ № 990093, (26.02.1999).
8. О. А. Раевский, В. Ю. Григорьев, *Хим.-фарм. журн.*, **33**(5), 46 – 49 (1999).
9. D. W. Roberts and J. F. Costello, *QSAR Comb. Sci.*, **22**, 226 – 233 (2003).
10. W. H. J. Vaes, E. U. Ramos, H. J. M. Verhaar, and J. L. M. Hermens, *Environ. Toxicol. Chem.*, **17**, 1380 – 1384 (1998).
11. J. C. Dearden, M. T. D. Cronin, Y.-H. Zhao, and O. A. Raevsky, *Quant. Struct.-Act. Relat.*, **19**, 3 – 9 (2000).
12. O. A. Raevsky, V. D. Tonkopii, J. C. Dearden, and K.-J. Schaper, *Posters of the 12th International Workshop on Quantitative Structure-Activity Relationships in Environmental Toxicology*, Lyon (2006), p. 114.

Поступила 07.06.07

DEVELOPING MODELS OF THE STRUCTURE – CHEMICAL TOXICITY RELATIONSHIP WITH RESPECT TO GUPPY

O. A. Raevsky^{1*}, V. Yu. Grigor'ev¹, and O. V. Tikhonova^{1, 2}

¹ Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Moscow region, Russia;

² Institute of Biomedical Chemistry, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

* e-mail: raevsky@ipac.ac.ru

Using various methods of multidimensional data analysis, classification models are constructed for the discrimination of compounds with respect to the four possible modes of action (MOA) on Guppy. Classification models are also obtained for the discrimination of chemicals with general toxicity MOA and with polar narcosis MOA with respect to all other chemicals. Regression models are generated for the description of the toxicity of chemicals with nonpolar and polar narcosis MOA. In particular, a good two-parametric model based on a molecular polarizability and proton-acceptor ability of molecules is proposed. A difference between the mechanisms of polar narcosis MOA and general toxicity MOA is revealed. The proposed classification and regression models for the description of a toxicity of chemicals with reactive and specific MOA are considered as formalized and preliminary. The further improvement of these models is possible provided more detailed structure description using not only 2D, but also 3D descriptors.

Key words: QSAR, toxicity, Guppy, HYBOT.