

І.С. Чекман¹, Т.Ю. Небесна¹, О.О. Казакова², А.О. Висоцький¹

¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

² Інститут хімії поверхні ім. О.О. Чуйка НАН України, Київ

МОЛЕКУЛЯРНА ТОПОЛОГІЯ: НОВИЙ НАПРЯМ У ЛІКОЗНАВСТВІ



Описано виникнення та застосування нового методу — молекулярної топології — при розробці нових лікарських засобів. Суть молекулярної топології — топографічна характеристика молекул за допомогою числових показників, які називаються топологічними індексами. Їх числовий формат полегшує автоматичний пошук молекул з подібними структурними, фізико-хімічними, біологічними і фармакологічними властивостями.

Ключові слова: молекулярна топологія, лікознавство, теорія графів, молекулярні дескриптори, QSAR.

АКТУАЛЬНІСТЬ ПРОБЛЕМИ

Існуюча залежність між хімічною структурою біологічно активних речовин та їх властивостями вже давно привертає увагу вчених. Для інтенсифікації цих досліджень в останні роки почали застосовувати теорію графів з метою вивчення оригінальних або прогнозування специфічної дії уже відомих ліків. Новий напрям у лікознавстві, в якому почали використовувати спеціальні «індекси», що базуються на теорії графів, отримав назву *молекулярна топологія* (МТ). МТ базується на тому, що між певними властивостями молекулярної структури існує співвідношення, яке виражається числовими дескрипторами, а саме топологічними індексами (ТІ). За допомогою ТІ можна створювати молекулярні топологічні моделі (статистичні моделі, які використовують як для дослідження природних молекул, так і синтезу оригінальних із специфічними хімічними, біологічними, фармакологічними і токсикологічними властивостями).

МОЛЕКУЛЯРНА ТОПОЛОГІЯ

Зв'язок між хімічною структурою біологічно активних речовин і їх властивостями зазвичай виражається у вигляді певного математичного рівняння. Таке рівняння відображає залежність одних властивостей, як правило, макроскопічних (дію на органи і системи організму, на обмін речовин, афінитет до певних рецепторів) у вигляді набору їх чисельних значень, від іншого аналогічного набору значень, що виражає просторову структуру молекули відповідного лікарського засобу (кількість атомів, відстані між ними, величина зарядів, загальна енергія та ін.) [1–3]. Основоположною роботою з методології оцінки кількісного зв'язку *структура–активність* стала опублікована у 1964 р. стаття [4], в якій автори запропонували модель, що зв'яже біологічну активність з гідрофобними, електричними і просторовими властивостями молекул. У світовій літературі для цього зв'язку використовують абревіатуру QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationships — *Кількісна залежність активності лікарської речовини*). Спочатку методика QSAR використовувалася лише в аналі-

тичній хімії при оцінці зв'язків між хімічною структурою і фізико-хімічними властивостями речовин. Але після залучення до аналізу молекулярних дескрипторів стало можливим більш точно описати молекулу, що послужило стимулом для інтенсивного розвитку цього методу. Сучасні технології QSAR дозволяють встановити кореляцію між молекулярною структурою і різними фізико-хімічними властивостями сполук, що робить цей підхід важливим в фармакологічних дослідках, зокрема при розробці і створенні нових лікарських засобів. У фармакології останнім часом розвиваються такі різновиди методу QSAR, як SAR (Structure-Activity Relationships), QSPR (Quantitative Structure-Property Relationships) і QPAR (Quantitative Property-Activity Relationships), які вивчають відповідно якісний зв'язок *структура–активність*, кількісний зв'язок *структура–властивості* та зв'язок *властивості–активність*. Використання в дослідженнях QPAR фізико-хімічних властивостей, прогнозованих за допомогою методів QSPR, дозволяє створювати інтегральні QSAR-моделі, що мають широку прогностичну можливість [5, 6].

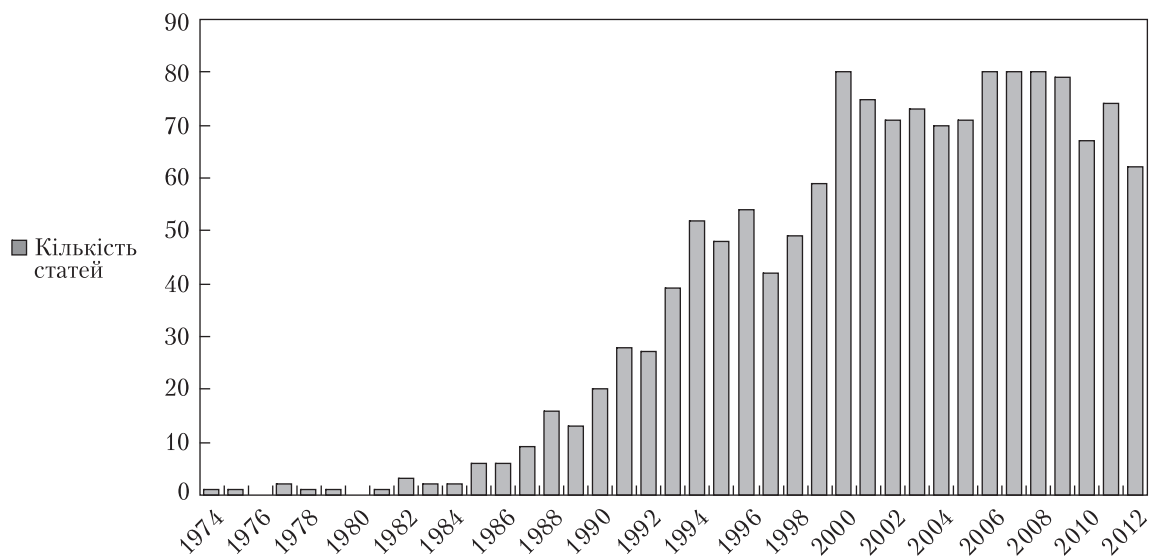
Найбільш використовувані у методі QSAR є так звані квантово-хімічні дескриптори (структурні параметри молекули лікарського засобу), які одержують на основі квантово-хімічних розрахунків. Квантово-хімічний дескриптор характеризує електронну та геометричну структуру молекули органічної сполуки, виражаючи її у вигляді набору показників, найбільш важливих для даної речовини. До таких показників відносяться: довжини зв'язків між атомами, величини кутів між зв'язками, заряди на атомах, енергії молекулярних орбіталей, молекулярна поляризованість, електростатичний потенціал, дипольний момент та ін. [1, 2, 5, 7].

Алгоритм використання QSAR-моделі можна визначити поетапно. Спочатку після проведеного експерименту для визначення структури і значення фармакологічної активності для певної групи сполук їх поділяють на *тренувальний* і *тестовий* комплекти. У цих комплектах числа,

що характеризують активність, уже співвіднесені з конкретною хімічною структурою. Після цього вибирають дескриптори. Потім будують математичну залежність біологічної активності від вибраних дескрипторів для сполук з тренувального набору і отримують так зване QSAR-рівняння. Правильність отриманого QSAR-рівняння перевіряють на тестовому комплекті структур. Спочатку обчислюють дескриптори для кожної з тест-структур, підставляють їх в QSAR-рівняння і отримують значення активності, порівнюючи їх з уже відомими експериментальними значеннями. Дане QSAR-рівняння можна застосовувати для передбачення властивостей нових, ще не синтезованих сполук, якщо розрахункові і експериментальні значення збігаються. Для розробки нових лікарських препаратів і передбачення їх фармакологічної активності в QSAR частіше використовують такі дескриптори: електронні ефекти (впливають на полярність речовини) і стеричні особливості структури (відіграють важливу роль при оцінці афінитету синтезованої сполуки до рецептора (біомішені) [7, 8, 9].

Велике значення при дослідженні молекулярних структур мають так звані *топологічні дескриптори* (індекси). Топологічні індекси (ТІ) – це числові значення (або набір значень), що описують структуру молекули на базі теорії графів. ТІ здатні охарактеризувати найбільш важливі ознаки: розмір, зв'язки і розгалуження. На основі теорії графів і заснований новий метод для відбору і створення нових ліків – молекулярна топологія [10, 11]. Теорія графів стала найважливішим інструментом у будь-якій галузі науки і технологій. Доречно згадати лише деякі галузі застосування МТ: оптимізація мереж зв'язку і транспорту, електричних ланцюгів, поширення епідемій, синхронізація взаємодії осциляторів у мережах, аналіз соціальних мереж тощо [12].

Мета МТ – це топографічна характеристика молекули речовини, виражена у числових показниках, які є головними складовими молекулярних топологічних моделей. Ці статис-



Динаміка наукових розробок на тему «Молекулярна топологія» по роках

тичні моделі є інструментом як у вивченні нового застосування природних молекул, так і у створенні нових специфічних молекул зі спеціальними хімічними, біологічними і фармакологічними властивостями. Зародження МТ можна віднести до 1970-х років, коли Кієр Л. і Холл Л. почали використовувати індекси, що базувалися на теорії графів в хімії та фізиці для визначення властивостей фізичних процесів, таких, як утворення тепла і температура кипіння [9]. Пізніше МТ була також застосована у фармакології для прогнозування деяких специфічних дій природних чи *computer-designed* молекул, що зекономило час та гроші. МТ заснована на залежності, що існує між даними фізичними, хімічними, фізико-хімічними і біологічними властивостями речовин і відповідною молекулярною характеристикою, яка виражається певним числовим описом.

Станом на 24.11.2012 у науковій літературі (згідно з даними Інтернет) зі словами «*molecular topology drug*» або «*molecular topology pharmacology*» процитовано всього 1444 статей. Перша праця була опублікована 1974 року (рисунок).

Для ілюстрації способу дії МТ припустимо, що знайдено нові ліки зі специфічною дією. Коли оптимальний набір ТІ був відібраний за

допомогою відомих активних молекул, виконується класифікація функцій (зазвичай через лінійний дискримінантний аналіз) для розрізнення активних і неактивних молекул. У цьому випадку класифікація функцій буде використана для відбору потенційно активних кандидатів з хімічно підтверджених даних. Також прогнозована дія кандидатів може бути перевірена у тестах *in vivo* та *in vitro*. З часом інші ТІ можуть бути також включені до класифікації функцій. В даному разі тест має також показати, чи буде нова класифікація функцій більш ефективною. Крім МТ існують інші техніки молекулярного проектування, але вони складні. Також важливо, що у випадку створення *ex novo* ліків ці техніки на відміну від МТ вимагають інформацію про біологічні рецептори [12]. На жаль, МТ має і недоліки (напр., вона враховує лише двовимірні молекулярні структури і не розрізняє стереоізомери) [6, 13].

МТ діє з використанням теорії графів для опису молекулярних структур. Молекулярний граф — це набір точок, що називаються вершинами (вони відображають кожен атом), зв'язаних за допомогою ребер (хімічні зв'язки зазвичай ковалентні, тому що МТ найбільше застосовується в органічній хімії). Зазвичай ато-

ми гідрогену не враховують як вершини (hydrogen-suppressed graph), а розглядається лише каркас молекули, побудований із атомів С, N, O, S та інших елементів [3, 12, 13]. Також може бути побудована топологічна матриця, ij -елементи якої мають значення 1 або 0, залежно від того, вершина з'єднана чи не з'єднана з вершиною j відповідно. Такий напрям для дослідження ліків є ефективним або через скринінг великих баз даних чи структур, або через створення нових структур завдяки зворотному процесу *властивість* — *структура* [14].

В молекулярних графах ребра між двома точками сигналізують про існування хімічного зв'язку між атомами, що відображаються цими точками, незважаючи на валентність хімічних зв'язків. Іноді необхідно враховувати валентність хімічних зв'язків при роботі з молекулами з однаковим числом атомів і топологією, але різними типами хімічних зв'язків — простими, подвійними, потрійними і чотирьохкратними ковалентними зв'язками. Результат називається *молекулярним псевдографом* (molecular pseudograph, multigraph). Завданням ТІ є кодування інформації про молекулярну структуру в числовому вигляді. Числовий формат ТІ надзвичайно полегшує автоматичний пошук молекул з подібними структурними властивостями, тому можна підібрати хімічні речовини, подібні за фізико-хімічними, біологічними і фармакологічними властивостями. Графи і індекси не відповідають один одному. Це означає, що для визначення одного чи декількох індексів існує більше ніж один молекулярний граф з тими чи іншими значеннями — так звана *проблема дегенерації* — *degeneration problem*). Ця методика дозволяє ідентифікувати групи молекул із гіпотетично загальними властивостями через топологічні індекси [12].

Для знаходження нових активних структур використовують топологічні моделі (LRA, LDA, PDDs). Для цього зазвичай використовуються два види рівнянь: LEs (linear regression equation) — для прогнозування кількісних властивостей і DEs (discriminant equation) — для

визначення, до якої категорії (зазвичай їх називають *good* і *bad*) структура належить. Топологічна модель складається з певного набору рівнянь кожного типу [12].

У сучасних дослідженнях застосовують модель LRA (linear regression analysis), або MRA (multilinear regression analysis). Прогностична здатність даної моделі базується на перехресній оцінці молекулярної структури речовини. Для цього один з компонентів в наборі видаляється, і модель знову перераховують, використовуючи новий набір компонентів $N - 1$ як тренувальний набір. Властивість тоді буде прогнозована для видаленого елемента. Цей процес має бути повторений для всіх інших компонентів з метою отримання прогнозу для кожного з них [12, 15].

LDA (linear discriminant analysis) використовується для знаходження лінійної комбінації змінних (ТІ у даному випадку), що найкраще розрізняють дві чи більше категорій чи класу об'єктів. Як приклад можна навести пошук препаратів за допомогою МТ для лікування хвороби Чагаса або американського трипаносомозу (хвороби, спричиненої трипаносомами виду *Trypanosoma Cruzi*). На сьогодні лікування цієї хвороби проводиться з використанням двох препаратів: ніфуртімокс і бензнідазол, які мають високий рівень токсичності, тому препарат слухний лише при гострих стадіях хвороби. Отже, пошук нових ліків для лікування цієї хвороби продовжується [12]. Доцільно комбінувати ці моделі при проведенні досліджень з молекулярної топології.

ОБЛАСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ДОСЯГНЕНЬ МТ

1. *Прогнозування фізико-хімічних параметрів хімічних речовин.* В'язкість, поверхневий натяг, температурна провідність, коефіцієнт заломлення можуть бути подані у лінійному вираженні ТІ [12, 15]. Одним з таких досліджень був експеримент, наведений у роботі [16]. Автори [14] використали МТ для прогнозування фізико-хімічних, фармакокінетичних і токсичних властивостей антигістамінних препаратів.

2. Прогнозування фармакологічних властивостей, таких, як антигістамінні, противірусні, антибактеріальні, а також канцерогенності [15, 17]. Наприклад, автори [15] розробили топологічно-математичні моделі, що базуються на МТ, для ідентифікації структур ліків, що мають таку побічну дію, як анорексія.

3. Вивчення нової біологічної дії через віртуальний скринінг і молекулярний дизайн. Топологічна модель «Topological virtual screening» дозволяє виконати найкращий молекулярний вибір. Остаточна модель узагальнює набір фармакологічних властивостей, здатних диференціювати потенційно активні сполуки від неактивних. Автори [14] наводять приклад розробки нових ненаркотичних анальгетиків, використовуючи методи МТ. При цьому відібрано 17 молекул. Деякі з них відомі завдяки їх анальгетичній активності (такі, як ацетилсаліцилова кислота і піразолон), але інші невідомі як анальгетики, тому це могло спонукати до створення нової лінії анальгетиків. Наступним кроком було проведення фармакологічних тестів для підтвердження анальгетичної дії для нових препаратів та визначення їхньої ефективної дози [12, 14].

Автори [13] встановили, що для інгібування Plasmodium можна використовувати нові препарати (напр., нігеріцин, монензин, міберфрадїлом блокують канали K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , вінбластин інгібує мікротрубочки, епоксиміцин блокує протеасоми, лікохалкон А інгібує фумарат редуктазу).

4. Математичні моделі відбору і створення нових активних препаратів, таких, як протисудомних, бронхорозширюючих, антигерпесних, антибактеріальних, антималярійних [10, 12, 15].

LDA-модель, за допомогою якої створено класифікацію, засновану на комбінації змінних, найкраще прогнозує категорію або групу, до якої буде відноситися структура. У роботі [18] описані природні структури, віднесені до активної або неактивної груп залежно від їх протизапальної дії. В моделі LDA використовували обидві групи, щоб отримати дискримінант функції за допо-

могою статистичного програмного забезпечення Statistica 9.0. Дискримінантна характеристика оцінювалася як відсоток правильної класифікації в кожному наборі структур. Критерієм класифікації була мінімальна відстань Махаланобіса (відстань від кожної версії до середньої величини усіх версій в категорії). Інший важливий параметр, що зазвичай забезпечує оцінку моделі прогнозування, — це МСС (Matthews correlation coefficient). Цей коефіцієнт базується на тому факті, що кожен прогноз має 4 різні можливості:

- ✦ TP (true positive) — активна структура правильно класифікована або передбачена;
- ✦ FP (false positive) — неактивна структура класифікована як протизапальна;
- ✦ TN (true negative) — неактивна структура правильно класифікована;
- ✦ FN (false negative) — протизапальна структура класифікована як неактивна.

У результаті було отримано набір 74-х природних структур з дискримінантом функції $2 < DF < 6$, що прогнозуються як протизапальні [18].

Як важливу треба відмітити розробку нових препаратів із циклотидів (cyclotides) — родини поліпептидів, отриманих з рослин (довжиною близько 30 амінокислот). Природна їх функція — захищати рослини від комах, нематод і молюсків. Але дослідження показали, що вони мають антимікробний, гемолітичний, утеротонічний ефекти, а також вони активні проти ВІЛ. Скелет їхніх молекул може бути використаний для синтезу ліків з великими шансами на успіх (напр., інгібітори взаємодії між білками при онкологічних і інших хворобах, або для створення нових протимікробних засобів) [19].

Результати дослідження МТ стверджують, що це не лише альтернативний метод звичайних досліджень, а й незалежний, тому що репрезентує прямий зв'язок між молекулярною структурою і експериментальними властивостями компонентів препаратів.

ВИСНОВКИ

Молекулярна топологія — це сучасний напрям у лікознавстві, що використовується для

дослідження молекулярної структури і прогнозування фізичних, хімічних, біологічних, фармакологічних та токсикологічних властивостей лікарських засобів із застосуванням сучасної теорії графів, молекулярних дескрипторів та методів QSAR.

ЛІТЕРАТУРА

1. Головенко М.Я. Фізико-хімічна фармакологія. — Одеса: Астропринт, 2004. — 720 с.
2. Дьюар М. Теория молекулярных орбиталей в органической химии. — М.: Мир, 1972. — 305 с.
3. Лобанов В.В., Стрижак Г.Є. Курс лекцій з теорії хімічного зв'язку та основ хемосорбції. — К.: Наук. думка, 2009. — 284 с.
4. Hansch C., Fujita T. ρ - δ - π Analysis. A method for the correlation of biological activity and chemical structure // J. Am. Chem. Soc. — 1964. — № 86. — P. 1616–1626.
5. Соловьев М.Е., Соловьев М.М. Компьютерная химия. — М.: Солон-пресс, 2005. — 325 с.
6. Golbraikh A., Tropsha A. QSAR modeling using chirality descriptors derived from molecular topology // J. Chem. Inf. Comput. Sci. — 2003. — № 43(1). — P. 144–154.
7. Чекман І.С., Казакова О.О., Небесна Т.Ю. Квантово-хімічні та топологічні дескриптори в дослідженнях залежності «структура — активність» // Журн. АМН України. — 2008. — № 4. — С. 182–187.
8. Чекман І.С. Квантова фармакологія. — К.: Наук. думка, 2012. — 181 с.
9. Kier L.B., Hall L.H. Molecular connectivity in chemistry and drug research. — Academic Press, London. — 1976. — 249 p.
10. Gálvez J., Gálvez-Llompарт M., García-Domenech R. Introduction to molecular topology: basic concepts and application to drug design // Curr. Comput. Aided Drug Des. — 2012. — № 8(3). — P. 196–223.
11. Pla-Franco J., Gálvez-Llompарт M., Gálvez J., García-Domenech R. Application of molecular topology for the prediction of reaction yields and anti-inflammatory activity of heterocyclic amidine derivatives // Int. J. Mol. Sci. — 2011. — № 12(2). — P. 1281–1292.
12. Amigó J.M., Gálvez J., Villar V.M. An introduction to molecular topology. — Depósito legal, 2008. — 23 p.
13. Mahmoudi N., García-Domenech R., Galvez J. et al. New active drugs against liver stages of Plasmodium predicted by molecular topology // Antimicrob. Agents Chemother. — 2008. — № 52(4). — P. 1215–1220.
14. Castro E.A. (Editor). QSPR-QSAR studies on desired properties for drug design. — Trivandrum, 2010. — 222 p.
15. Amigó J.M., Gálvez J., Villar V.M. A review on molecular topology: applying graph theory to drug discovery and design // Naturwissenschaften. — 2009. — № 96(7). — P. 749–761.
16. Duart M.J., Antón-Fos G.M., Julian-Ortiz J.V. et al. Use of molecular topology for the prediction of physico-chemical, pharmacokinetic and toxicological properties of a group of antihistaminic drugs // Int. J. Pharm. — 2002. — Vol. 246 (№ 1–2). — P. 111–119.
17. Duart M.J., Antón-Fos G.M., Alemán P.A. et al. New potential antihistaminic compounds. Virtual combinatorial chemistry, computational screening, real synthesis, and pharmacological evaluation // J. Med. Chem. — 2005. — № 48(4). — P. 1260–1264.
18. Gálvez-Llompарт M., Zanni R., García-Domenech R. Modeling Natural Anti-Inflammatory Compounds by Molecular Topology // Int. J. Mol. Sci. — 2011. — № 12. — P. 9481–9503.
19. García A.E., Camarero J.A. Biological activities of natural and engineered cyclotides, a novel molecular scaffold for peptide-based therapeutics // Curr. Mol. Pharmacol. — 2010. — № 3. — P. 153–163.

И.С.Чекман, Т.Ю. Небесная,
О.А. Казакова, А.О. Высокцкий

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ТОПОЛОГИЯ: НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ В ЛЕКАРСТВОВЕДЕНИИ

Описано возникновение и применение нового метода — молекулярной топологии — при разработке новых лечебных средств. Суть молекулярной топологии — топографическая характеристика молекул с помощью числовых показателей, которые называются топологическими индексами. Их числовой формат облегчает автоматический поиск молекул с подобными структурными, физико-химическими, биологическими и фармакологическими свойствами.

Ключевые слова: молекулярная топология, фармакология, теория графов, молекулярные дескрипторы, QSAR.

I.S. Chekman, T.Yu. Nebesna,
O.O. Kazakova, A.O. Vysotskiy

MOLECULAR TOPOLOGY: NEW APPROACH IN PHARMACOLOGY

The origin and application of molecular topology — a new method in drug design is described. Its scope is the topological characterization of molecules by means of numerical invariants, called topological indices. Their numerical format facilitates the automatic search of other molecules with similar structural, physicochemical, biological and pharmacological properties

Key words: molecular topology, pharmacology, graph theory, molecular descriptors, QSAR.

Стаття надійшла до редакції 18.12.12