



УДК 577.2.311.042

© 1990 г.

*О. А. Раевский, В. В. Чистяков, Р. С. Агабекян,
А. М. Сапегин, Н. С. Зефирова*

ФОРМИРОВАНИЕ МОДЕЛЕЙ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ ФОСФОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ СПОСОБНОСТЬЮ К ИНГИБИРОВАНИЮ ХОЛИНЭСТЕРАЗ

*Институт физиологически активных веществ АН СССР,
пос. Черноголовка Московской обл.*

На основе предложенной ранее авторами дискретно-регрессионной модели представлены результаты компьютерного моделирования связи между структурой и антихолинэстеразной активностью фосфорорганических соединений. В качестве исходного массива использовали собственные и литературные данные по значениям кинетических констант обратимого и необратимого ингибирования ацетилхолинэстеразы эритроцитов крови человека и бутирилхолинэстеразы сыворотки крови лошади для 240 фосфорильных и тиофосфорильных соединений. Для описания структуры этих соединений применяли 43 дескриптора. С помощью процедур дискриминантного, кластерного и регрессионного анализов исследованные соединения сгруппированы по структурным признакам и установлены количественные взаимосвязи структура — активность в большинстве выявленных кластеров. Проведенная работа позволяла не только обнаружить некоторые особенности в характере действия соединений, но и создать предпосылки к рационализации поиска эффективных соединений рассмотренного вида активности.

Ферменты класса холинэстераз, катализирующие гидролиз ацетилхолина и таким образом регулирующие эндогенный уровень этого медиатора, играют ключевую роль в процессе передачи нервных импульсов. Холинергический механизм передачи нервных импульсов присущ как теплокровным животным, так и насекомым. По этой причине вполне объясним огромный интерес к изучению как механизма действия этих ферментов, так и взаимодействия с ингибирующими их химическими соединениями — потенциальными инсектоакарицидами и лекарственными веществами.

В настоящее время наиболее эффективным методом целенаправленного поиска перспективных биологически активных веществ является моделирование количественной связи структура — активность (КССА), позволяющее в принципе производить внеэкспериментальный скрининг и отбор наиболее эффективных структур [1]. Более того, формирование моделей взаимосвязи структура — активность на основе детального описания структуры химических соединений способствует лучшему пониманию особенностей в характере действия отдельных групп соединений на биомишени и тем самым помогает выявлению механизмов взаимодействия химических веществ с активными центрами ферментов или рецепторов [2—4].

Методы КССА использовались для установления связи между структурой соединений и их способностью ингибировать активность холинэстераз практически с момента их создания. Так, еще в 1966 г. Гаич и Дейч, проанализировав данные по кинетике ингибирования активности ацетилхолинэстеразы из голов мух производными фенил-N-метилкарбамата, обнаружили удовлетворительную корреляцию между экспериментальными значениями I_{50} (молярная концентрация ингибитора, вызывающая 50% инактивации фермента) и гидрофобностью *пара*- и *мета*-производных [5]. Дальнейшее развитие этой работы привело к установлению обобщенного для *пара*- и *мета*-производных фенил-N-метилкарбаматов кор-

Сокращения: КССА — количественная связь структура — активность.

реляционного уравнения, в котором помимо гидрофобности учитывались электронные и стерические константы заместителей, а также индикаторные параметры, указывающие на наличие в молекуле субструктурной группы [6].

В последние годы несколькими коллективами авторов производилась оценка вкладов различных структурных параметров в процесс ингибирования холинэстераз [7—14]. В ряде работ в корреляционных уравнениях были использованы не только значения I_{50} , являющиеся брутто-характеристикой взаимодействия ингибитора с ферментом, но и другие кинетические константы, более детально характеризующие процесс ингибирования. Кроме того, при рассмотрении данных по ингибированию и анализе вида корреляционных зависимостей обсуждался характер взаимодействия химических соединений с ферментами. Так, в работе [9] на основе наблюдаемого параллелизма между значениями констант обратимого ингибирования ацетилхолинэстеразы эритроцитов крови некоторыми арилметилкарбатами и константами диссоциации комплексов этих соединений с модельным акцентором электронов — тетрацианэтиленом было высказано предположение о наличии в активном центре фермента группы, способной образовывать с арилметилкарбатами комплекс с переносом заряда. Исходя из этого, в корреляционное уравнение была введена константа переноса заряда [10, 11]. С этой точки зрения заслуживает внимания и предположение о локализации в районе анионного центра холинэстераз одного остатка триптофана, выступающего в качестве донора электронов [15].

Принципиальная новизна данной работы заключена в формировании оригинальной дискретно-регрессионной модели (ДИРЕМ) связи структура — антихолинэстеразная активность для самых разнообразных фосфорорганических соединений. Исследуемый массив был сформирован на основе собственных и литературных данных по ингибированию ацетилхолинэстеразы эритроцитов крови человека (ацетилгидролаза ацетилхолина, КФ 3.1.1.7) и бутирилхолинэстеразы сыворотки крови лошади (ацилгидролаза ацилхолинов, КФ 3.1.1.8) [16—34] и может быть представлен следующим образом:

$(C_6H_5)_2P(O)SAlk$, где $Alk = CH_3$ (1), C_2H_5 (2), C_3H_7 (3), C_4H_9 (4), C_5H_{11} (5), C_6H_{13} (6), iC_3H_7 (7), iC_4H_9 (8), iC_5H_{11} (9);

$CH_3(H_5C_2O)P(O)S(CH_2)_2S(O)Alk$, где $Alk = CH_3$ (10), C_2H_5 (11), C_3H_7 (12), C_4H_9 (13), C_5H_{11} (14), C_6H_{13} (15);

$Ph(H_5C_2O)P(O)SAlk$, где $Alk = CH_3$ (16), C_2H_5 (17), C_3H_7 (18), C_4H_9 (19), C_5H_{11} (20), C_6H_{13} (21);

$(H_9C_4O)_2P(O)SAlk$, где $Alk = CH_3$ (22), C_2H_5 (23), C_3H_7 (24), C_4H_9 (25), C_5H_{11} (26), C_6H_{13} (27);

$H_5C_6(H_5C_2O)P(O)S(CH_2)_2S^+(CH_3)Alk$, где $Alk = C_2H_5$ (28), C_3H_7 (29), C_4H_9 (30), C_5H_{11} (31), C_6H_{13} (32), C_7H_{15} (33), C_8H_{17} (34), C_9H_{19} (35);

$H_5C_6(H_5C_2O)P(O)S(CH_2)_2SAlk$, где $Alk = C_2H_5$ (36), C_3H_7 (37), C_4H_9 (38), C_5H_{11} (39), C_6H_{13} (40), C_7H_{15} (41), C_8H_{17} (42), C_9H_{19} (43);

$H_5C_6CH_2(H_5C_2O)P(O)S(CH_2)_2SAlk$, где $Alk = C_2H_5$ (44), C_3H_7 (45), C_4H_9 (46), C_5H_{11} (47), C_6H_{13} (48), C_7H_{15} (49), C_8H_{17} (50), C_9H_{19} (51);

$H_5C_6CH_2(H_5C_2O)P(O)S(CH_2)_2S^+(CH_3)Alk$, где $Alk = C_2H_5$ (52), C_3H_7 (53), C_4H_9 (54), C_5H_{11} (55), C_6H_{13} (56), C_7H_{15} (57), C_8H_{17} (58), C_9H_{19} (59); $CH_3(C_2H_5O)P(O)SCH(C_6H_5)_2$ (60); $(C_2H_5O)_2P(O)SCH(C_6H_5)_2$ (61); $(C_2H_5)_2 \cdot P(O)SCH(C_6H_5)_2$ (62); $C_6H_5(C_2H_5O)P(O)SCH(C_6H_5)_2$ (63); $(C_6H_5O)_2P(O) \cdot SCH(C_6H_5)_2$ (64); $(iC_3H_7O)_2P(O)SCH(C_6H_5)_2$ (65); $(iC_3H_7O)_2P(O)SCH_2C_6H_5$ (66); $(iC_3H_7)_2P(O)SCH_3$ (67);

$(C_6H_{13}O)_2P(O)SAlk$, где $Alk = CH_3$ (68), C_2H_5 (69), C_3H_7 (70), C_4H_9 (71), C_5H_{11} (72), C_6H_{13} (73), iC_4H_9 (74); iC_5H_{11} (75); $(iC_3H_7O)_2P(O)SCH_3$ (76);

$(C_2H_5O)_2P(O)C(CH_3)_2Alk-N(CH_3)C(O)CH(CF_3)_2$, где $Alk = C_2H_5$ (77), CH_3 (78), C_4H_9 (79); $(C_2H_5O)_2P(O)C(CH_3)(C_2H_5)OC(O)CH(CF_3)_2$ (80); $(C_4H_9O)_2 \cdot P(O)C(CF_3)_2NHC(O)CF_3$ (81); $(C_5H_{11}O)_2P(O)C(CF_3)_2NHC(O)CF_3$ (82); $CH_3 \cdot (C_2H_5O)P(O)C(CF_3)_2NHC(O)CF_3$ (83);

$(C_2H_5O)_2P(O)C(CH_3)Alk-NHC(O)CH(CF_3)_2$, где $Alk = CH_3$ (84), C_2H_5 (85), C_4H_9 (86), iC_4H_9 (87), C_5H_5 (88);

$C_6H_5CH_2OCH=C(CH_3)P(S)(OAlk)(OCH_2CH_2SCH_3)$, где Alk = C_2H_5 (89), C_3H_7 (90), C_4H_9 (91);

$C_2H_5OCH=CHP(S)(OAlk)(OCH_2CH_2SC_2H_5)$, где Alk = C_3H_7 (92), C_4H_9 (93); $C_2H_5OCH=CHP(S)(OC_6H_4C(CH_3)_3)(SCH_2CH_2SC_2H_5)$ (94); $C_2H_5OCH=CHP(S)(OC_3H_7)(OCH_2CH_2S^+(CH_3)C_2H_5)$ (95); $C_2H_5OCH=CHP(S)(OC_4H_9) \cdot (OCH_2CH_2S^+(CH_3)C_2H_5)$ (96); $C_6H_5CH_2OCH=C(CH_3)P(O)(OC_2H_5) \cdot (SH_2CH_2SC_2H_5)$ (97); $C_6H_5CH_2OCH=CHP(O)(OC_4H_9)(SCH_2CH_2S^+(CH_3) \cdot C_2H_5)$ (98); $C_6H_5CH_2OCH=CHP(O)(OC_4H_9)(SCH_2CH_2SC_2H_5)$ (99); $C_6H_5 \cdot CH_2OCH=CHP(O)(OC_3H_7)(SCH_2CH_2SC_2H_5)$ (100);

$R^1R^2P(O)SCH_2CH_2SCH_2C_6H_5$, где $R^1 = CH_3$, $R^2 = C_2H_5$ (101), $R^1 = R^2 = C_2H_5O$ (102), $R^1 = CH_3$, $R^2 = C_4H_9O$ (103), $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = C_2H_5O$ (104);

$R^1R^2P(O)SCH_2CH_2SC_6H_5$, где $R^1 = CH_3$, $R^2 = C_2H_5O$ (105), $R^1 = CH_3$, $R^2 = C_4H_9O$ (106), $R^1 = R^2 = C_4H_9O$ (107), $R^1 = C_6H_5$, $R^2 = C_2H_5O$ (108); $CH_3(C_2H_5O)P(O)SCH_2CH_2SC_6H_4CH_3-p$ (109); $C_6H_5(C_2H_5O)P(O)SCH_2CH_2 \cdot SC_2H_5$ (110); $CH_3(C_4H_9O)P(O)SCH_2CH_2SC_2H_5$ (111);

$C_6H_{11}(C_2H_5O)P(O)S(CH_2)_2SAlk$, где Alk = C_2H_5 (112), C_3H_7 (113), C_4H_9 (114), C_5H_{11} (115), C_6H_{13} (116), C_7H_{15} (117), C_8H_{17} (118), C_9H_{19} (119);

$C_6H_{11}(C_2H_5O)P(O)SCH_2CH_2S^+(CH_3)Alk$, где Alk = C_2H_5 (120), C_3H_7 (121), C_4H_9 (122), C_5H_{11} (123), C_6H_{13} (124), C_7H_{15} (125), C_8H_{17} (126), C_9H_{19} (127);

$(C_6H_5)_2P(O)SCH_2CH_2SAlk$, где Alk = CH_3 (128), C_3H_7 (129), C_4H_9 (130), C_5H_{11} (131), C_6H_{13} (132);

$(C_6H_5)_2P(O)SCH_2CH_2S^+(CH_3)Alk$, где Alk = CH_3 (133), C_3H_7 (134), C_4H_9 (135), C_5H_{11} (136), C_6H_{13} (137);

$(C_6H_5)_2P(O)S(CH_2)_nSC_2H_5$, где $n = 1$ (138), 3 (139), 4 (140), 5 (141), 6 (142);

$(C_6H_5)_2P(O)S(CH_2)_nS^+(CH_3)C_2H_5$, где $n = 1$ (143), 3 (144), 4 (145), 5 (146), 6 (147);

$(C_2H_5O)(C_6H_5)P(O)OCH_2CH_2SAlk$, где Alk = CH_3 (148), C_2H_5 (149), C_3H_7 (150), C_4H_9 (151), C_5H_{11} (152), C_6H_{13} (153);

$C_6H_5(AlkO)P(O)OCH_2CH_2SCH_3$, где Alk = C_2H_5 (154), C_3H_7 (155), C_4H_9 (156), C_5H_{11} (157), C_6H_{13} (158);

$C_6H_{11}(C_2H_5O)P(O)O(CH_2)_2SAlk$, где Alk = C_2H_5 (159), C_3H_7 (160), C_4H_9 (161), C_5H_{11} (162), C_6H_{13} (163), C_7H_{15} (164), C_8H_{17} (165), C_9H_{19} (166);

$C_6H_{11}(C_2H_5O)P(O)O(CH_2)_2S^+(CH_3)Alk$, где Alk = C_2H_5 (167), C_3H_7 (168), C_4H_9 (169), C_5H_{11} (170), C_6H_{13} (171), C_7H_{15} (172), C_8H_{17} (173), C_9H_{19} (174);

$C_6H_5CH_2(H_5C_2O)P(O)OCH_2CH_2S^+(CH_3)Alk$, где Alk = C_2H_5 (175), C_3H_7 (176), C_4H_9 (177), C_5H_{11} (178), C_6H_{13} (179), C_7H_{15} (180), C_8H_{17} (181), C_9H_{19} (182);

$C_6H_5(H_5C_2O)P(O)OCH_2CH_2S^+(CH_3)Alk$, где Alk = CH_3 (183), C_2H_5 (184), C_3H_7 (185), C_4H_9 (186), C_5H_{11} (187), C_6H_{13} (188);

$C_6H_5(RO)P(O)OCH_2CH_2S^+(CH_3)_2$, где R = C_2H_5 (189), C_3H_7 (190), C_4H_9 (191), C_5H_{11} (192), C_6H_{13} (193);


$C_6H_5CH_2(H_5C_2O)P(O)OCH_2CH_2SAlk$, где Alk = C_2H_5 (194), C_3H_7 (195), C_4H_9 (196), C_5H_{11} (197), C_6H_{13} (198), C_7H_{15} (199), C_8H_{17} (200), C_9H_{19} (201);


$(C_6H_5)_2P(O)OCH_2CH_2SAlk$, где Alk = CH_3 (202), C_3H_7 (203), C_4H_9 (204), C_5H_{11} (205), C_6H_{13} (206);


$(C_6H_5)_2P(O)OCH_2CH_2S^+(CH_3)Alk$, где Alk = CH_3 (207), C_3H_7 (208), C_4H_9 (209), C_5H_{11} (210), C_6H_{13} (211);


$(C_6H_5)_2P(O)O(CH_2)_nSC_2H_5$, где $n = 2$ (212), 3 (213), 4 (214), 5 (215), 6 (216);

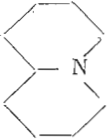
$(C_6H_5)_2P(O)O(CH_2)_nS^+(CH_3)(C_2H_5)$, где $n = 2$ (217), 3 (218), 4 (219), 5 (220), 6 (221);

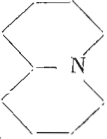
$Alk(C_2H_5O)P(O)O(CH_2)_n$ , где Alk = CH_3 (222), C_2H_5 (223), C_3H_7 (224), C_4H_9 (225), C_5H_{11} (226);

$Alk(C_2H_5O)P(S)O(CH_2)_n$ , где Alk = CH_3 (227), C_2H_5 (228), C_3H_7 (229);

$\text{CH}_3(\text{AlkO})\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , где $\text{Alk} = \text{C}_3\text{H}_7$ (230), C_4H_9 (231), C_5H_{11} (232);

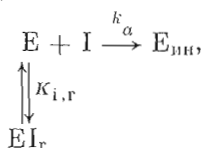
$\text{CH}_3(\text{AlkO})\text{P}(\text{S})\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{N}$ , где $\text{Alk} = \text{C}_3\text{H}_7$ (233), C_4H_9 (234), C_5H_{11} (235);

$\text{CH}_3\text{O}(\text{CH}_2)_n(\text{CH}_3)\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2$ , где $n = 2$ (236), 3 (237), 4 (238), 5 (239);

$\text{C}_2\text{H}_5\text{O}(\text{CH}_2)_2(\text{CH}_3)\text{P}(\text{O})\text{OCH}_2$  (240).

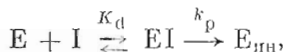
Во всех случаях для обратимых ингибиторов холинэстераз (соединения (148—240)) использованы значения констант ингибирования K_i , рассчитанные методами Лайнуивера — Берка и Диксона [35], согласно схемам конкурентного или смешанного типов ингибирования.

Константы взаимодействия необратимых ингибиторов холинэстераз (соединения (1—147)) первоначально были рассчитаны в основном по методу [36] исходя из схемы



где k_a — истинная бимолекулярная константа необратимого ингибирования, $K_{i,r}$ — константа диссоциации обратимого (непродуктивного) фермент-ингибиторного комплекса.

В некоторых случаях использовали схему Майна [37]:



где k_p — константа необратимого фосфорилирования эстеразного центра фермента, K_d — константа диссоциации промежуточного обратимого фермент-ингибиторного комплекса.

Принципиальных различий в двух последних схемах нет. Однако представляется, что схема Майна несет больший физический смысл. Поэтому в данной работе для унификации материала во всех случаях при оценке необратимого ингибирования при наличии данных, рассчитанных по [36], проводился пересчет с учетом того, что $K_d = K_{i,r}$ и $k_p = k_a K_{i,r}$.

Для всего использованного массива соединений, состоящего из 240 обратимых и необратимых ингибиторов, константы менялись в следующих интервалах:

для необратимых ингибиторов ацетилхолинэстеразы K_d — от $2,2 \cdot 10^{-9}$ до $7,4 \cdot 10^{-4}$, k_p — от $4,5 \cdot 10^{-3}$ до 1,51;

для необратимых ингибиторов бутирилхолинэстеразы K_d — от $2,8 \cdot 10^{-9}$ до $1,5 \cdot 10^{-3}$, k_p — от $3,5 \cdot 10^{-3}$ до 6,24;

для обратимых ингибиторов ацетилхолинэстеразы K_i — от $3,0 \cdot 10^{-6}$ до $8,7 \cdot 10^{-4}$;

для обратимых ингибиторов бутирилхолинэстеразы K_i — от $2,5 \cdot 10^{-7}$ до $7,8 \cdot 10^{-4}$.

Такие широкие интервалы значений констант ингибирования свидетельствуют о существенном влиянии заместителей при атоме фосфора на процесс ингибирования и обеспечивают условия для корректной постановки задачи нахождения количественных взаимосвязей структура — антихолинэстеразная активность в изученном массиве соединений.

Для обеспечения полноты и корректности описания структуры ингибиторов на первом этапе моделирования проводили расчет дескрипторов структуры, охватывавших значительную часть многообразных информационно-топологических, физико-химических и донорно-акцепторных характеристик химических соединений (см. табл. 1). Из этого набора дескрипторов с помощью пошагового дискриминантного анализа [44] отбирали наиболее информативные, на базе которых строили классификационные правила и проводили кластерный анализ соединений в этих дискриминационных пространствах. В каждом конкретном случае для наглядного отображения кластеризации соединений по отношению к дискриминантной гиперплоскости, разделяющей соединения на два класса, использовали представление «разведочного» анализа данных (SLD-процедура [45]).

Для большинства выявленных кластеров соединений, опираясь на информативный набор дескрипторов, методом пошаговой регрессии строили количественные модели связи структура—антихолинэстеразная активность, которые затем проверяли на устойчивость с помощью сингулярного анализа [46] и на адекватность методами дисперсионного анализа.

Результаты и их обсуждение

На первом этапе работы была предпринята попытка проведения дискриминантного анализа для выработки классификационного правила по разделению обратимых и необратимых ингибиторов лишь на базе легко рассчитываемых информационно-топологических и некоторых физико-химических параметров. Результаты оказались неудовлетворительными: более трети соединений классифицировались неправильно. Это с очевидностью свидетельствовало о недостаточности использованного набора дескрипторов для адекватного описания взаимосвязи между структурой фосфорорганических соединений и их антихолинэстеразной активностью. Здесь следует отметить, что в рассматриваемом массиве изменение характера ингибирования соединений происходит даже при замене заместителей с близкими свойствами. В этих условиях такие дескрипторы, как индексы Раутича, Винера, некоторые физико-химические характеристики, отражающие интегральные свойства молекул, не в состоянии обеспечить описание структуры, достаточное для выявления связи структура—активность. Поэтому необходимо с такими индексами и характеристиками использовать дескрипторы, характеризующие детальные электронные эффекты заместителей на свойства активных центров молекул. В предыдущих наших работах были предложены и использованы для установления связи структура—свойство так называемые электронно-донорные (акцепторные) факторы, количественно характеризующие вклад соответствующих активных центров в итальную Н-комплексов с их участием [47—50]. Электронодонорные факторы фосфорильного кислорода были предметом специального рассмотрения в публикациях [51—53]. В настоящей работе в качестве дескрипторов, характеризующих способность активных центров к комплексообразованию, были использованы электронодонорные (акцепторные) факторы активных центров фосфорорганических молекул, соотношенные к числу этих центров, молекулярному весу, объему и т. д.

Результаты дискриминантного анализа массива изученных соединений приведены в табл. 2. Только 4 из 240 соединений обучающей выборки были классифицированы неправильно. В процессе минимизации дискриминантного пространства с целью отсева неинформативных дескрипторов машина отказалась от классификации указанных 4 соединений, построив классификационную поверхность, которая правильно разделяет 236 соединений на базе только 15 дескрипторов. Примечательно, что в качестве информативных для классификации характера ингибирования холинэстераз дескрипторов выступили 7 из 10 использованных донорно-акцеп-

Список дескрипторов
(для массива по ингибированию холинэстеразы)

Группа, наименование (формула) и обозначение дескриптора	Литературная ссылка
<i>А. Информационно-топологические дескрипторы</i>	
1. 0k (индекс формы на базе формулы Шеннона)	[38]
2. $Q = 0,5 \sum (v_i^2 - v_i) + 1$, где v_i — степень i -й вершины	[39]
3. Число атомов в молекуле (N)	
4. $SN = \sum v_i / N$	
5. Простой индекс (SI)	[40]
6. Смешанный индекс (MI)	[40]
7. Индекс Винера (W)	[39]
8. Индекс Рандича $\chi = \sqrt{\sum (v_i v_j)^{-1/2}}$	
9. $M_1 = \sum v_i^2$	
10. Индекс Гутмана $IG = \sqrt{\sum (v_i v_j)}$	
11. Индекс Платта $f = \sqrt{\sum (v_i + v_j - 1)}$	
12. Индекс ID	[41]
13. Число атомов водорода (N_H)	
14. Число ребер в графе (JP1)	
15. Число углов в графе (JP2)	
16. Число торсионных углов (JP3)	
17. $^1K_\alpha = N(N-1)/(JP1 + \alpha)^2$	[38]
18. $^2K_\alpha = (N + \alpha - 1)(N + \alpha - 2)^2/(JP2 + \alpha)^2$	[38]
19. Сумма 1-координированных вершин в графе ($N_{\sigma=1}$)	
20. Сумма 2-координированных вершин в графе ($N_{\sigma=2}$)	
21. Сумма 3-координированных вершин в графе ($N_{\sigma=3}$)	
22. $IP = \prod v_i$ — произведение степеней вершин графа	[39]
23. $IQ = \sum v_i$ — сумма степеней вершин графа	[39]
	[42]
<i>Индексы Шеннона по топологии</i>	
24. $^{38}I_{Sh} = n \log_2 n - \sum n_i \log_2 (n_i)$	
25. $^{39}I_{Sh} = ^{38}I_{Sh} / n$	
26. $^{40}I_{Sh} = ^{39}I_{Sh} / \log_2 n$	[42]
	[42]
<i>Индексы Шеннона по типам атомов</i>	
27. $^{41}I_{Sh}$	
28. $^{42}I_{Sh}$	
29. $^{43}I_{Sh}$	
<i>Б. Индексы на базе донорно-акцепторных факторов</i>	
30. $DAF = \sum (DAF_i)$	
31. $DZ1 = DAF / N_{DAF}$, где N_{DAF} — число DAF	
32. $DZ2 = DAF / MW$, где MW — молекулярный вес	
33. $DZ3 = DAF / MV$, где MV — молекулярный объем	
34. $DZ4 = DAF / ID$	
35. $DZ5 = \prod (DAF_i)$ — произведение DAF_i	
36. $DZ6 = DZ5 / N_{DAF}$	
37. $DZ7 = DZ5 / MW$	
38. $DZ8 = DZ5 / N$	
39. $DZ9 = DZ5 / ID$	
<i>С. Физико-химические характеристики</i>	
40. Молекулярная масса (MW)	
41. Молекулярный объем (MV)	
42. Молекулярная рефракция (MR)	
43. $\log P$	[43]

Результаты дискриминантного анализа данных по ингибированию холинэстераз для массива 240 соединений

Для полного пространства дескрипторов			
Ингибирование	Количество соединений	Достоверность классификации обучающей выборки	
		корректно	некорректно
Необратимое	147	144 (98%)	3 (2%)
Обратимое	93	92 (98,9%)	1 (1,1%)
Всего	240	236 (98,3%)	4 (1,7%)

После оптимизации пространства дескрипторов

Необратимое	144	144 (100%)	0 (0%)
Обратимое	92	92 (100%)	0 (0%)
Всего	236	236 (100%)	0 (0%)

Таблица 3

Результаты скользящего контроля для массива 240 соединений

Ингибирование	Количество соединений	Достоверность классификации обучающей выборки	
		корректно	некорректно
Необратимое	144	140 (97,2%)	4 (2,8%)
Обратимое	92	88 (95,7%)	4 (4,3%)
Всего	236	228 (96,6%)	8 (3,4%)

Уменьшение ошибки с увеличением числа соединений

Число соединений	Величина ошибки
360	0,032
480	0,031
720	0,030
960	0,030
1200	0,030

торных дескрипторов, 3 из 7 физико-химических характеристик и только 5 из 27 информационно-топологических дескрипторов. Это свидетельствует о важной роли донорно-акцепторных взаимодействий в процессе ингибирования холинэстераз фосфорорганическими соединениями.

В табл. 3 приведены результаты скользящего контроля для полного массива. В этой процедуре каждое из 236 соединений предъявлялось на экзамен по отношению к классификационной поверхности, построенной для остальных 235 соединений. Тем самым проверялась прогнозная способность сформированной дискретной модели взаимосвязи структура — антихолинэстеразная активность. Только 8 из 236 соединений (или 3,4%) при этом были классифицированы неправильно. Подсчет возможного уменьшения ошибки классификации в случае увеличения числа соединений в обучающей выборке показал, что использованный в настоящей работе массив соединений вполне достаточен для формирования корректной дискретной модели.

Следует отметить, что существующие многочисленные методы выявления связи структура — свойство достаточно четко разделены на две группы: методы, использующие теорню распознавания образов (предназначенные для построения качественных моделей), и количественные методы, связанные с оптимизацией свойств в ряду родственных соединений. Выполненная нами работа по построению классификационной поверхности в N -мерном пространстве дескрипторов для разделения с помощью дискриминантного анализа обратимых и необратимых ингибиторов холин-

эстераз привела к формированию качественной модели связи структура — свойство. Количественную модель структура — антихолинэстеразная активность в ряду изученных столь разнообразных фосфорорганических соединений в традиционных рамках проблемы связь структура — активность строить нельзя. Однако в соответствии с работами [2—4, 54] возможно построение единой дискретно-регрессионной модели, учитывающей принципиальную возможность различия в характере действия веществ при одинаковом виде активности. В этом случае неоднородность обучающей выборки может быть учтена с помощью специально разработанной методики кластеризации в дискриминантном пространстве дескрипторов структуры. Такая кластеризация проводилась в данной работе для подмассивов количественных данных по значениям констант, характеризующих обратимое и необратимое ингибирование ацетил- и бутирилхолинэстераз.

При обсуждении результатов этого раздела работы необходимо подчеркнуть, что в литературе при построении количественных моделей «структура — способность ингибировать активность различных ферментов» используются данные как по константам ингибирования, так и по их логарифмам [12, 55]. Поэтому в нашей работе предпринята попытка построения регрессионных уравнений как для непосредственно констант, так и для их логарифмов и сопоставления результатов этой работы.

Ингибирование ацетилхолинэстеразы

Массив с данными по K_d необратимого ингибирования при использовании вышеуказанной процедуры удалось разбить на пять кластеров с выявлением в каждом из них конкретной регрессионной зависимости между значениями констант и дескрипторами структуры.

1) соединения 7, 8, 16, 18, 19, 36, 66, 67, 76, 80, 84, 112:

$$K'_d = -0,6 - 0,5 (DZ5) + 17,0 (DZ9) + 0,4 ({}^{41}I_{Sh}) \quad (1)$$

$$(K'_d = 100 K_d, R = 0,90, sd = 0,10, F = 11,0, n = 12)$$

2) соединения 1—3, 17, 20, 22, 24—26, 39, 40, 63, 65, 78, 85, 88, 109:

$$K''_d = 0,26 - 0,003 (MR) + 0,65 (DZ6) - 150,0 (DZ7) + 10,0 (DZ9) \quad (2)$$

$$(K''_d = 1000 K_d, R = 0,89, sd = 0,02, F = 11,0, n = 17)$$

3) соединения 6, 9, 38, 43, 44, 62, 69, 79, 91, 94, 114, 117:

$$K'''_d = -1,38 - 0,002 (W) + 0,123 (N_H) + 0,527 (N_{\sigma=3}) \quad (3)$$

$$(K'''_d = 10000 K_d, R = 0,94, sd = 0,01, F = 18,6, n = 12)$$

4) соединения 4, 27, 42, 48, 49, 51, 61, 64, 70, 72, 75, 81, 82, 89, 90, 93, 99, 103, 108, 116, 118:

$$K''''_d = -2,5 - 0,2 (DAF) + 6,0 (DZ1) - 7,4 (DZ8) \quad (4)$$

$$(K''''_d = 10000 K_d, R = 0,95, sd = 0,05, F = 51,0, n = 21)$$

5) соединения 5, 35, 45, 47, 50, 60, 73, 77, 87, 95—98:

$$K''''_d = -0,012 + 1,6 (IP) + 6,2 (DZ3) - 0,015 (DZ6) \quad (5)$$

$$(K''''_d = 1000 K_d, R = 0,92, sd = 0,002, F = 16,5, n = 13)$$

Для каждого уравнения наблюдаются весьма удовлетворительные статистические критерии: коэффициенты корреляции не ниже 0,89, критерий Фишера больше 10,0; число параметров, входящих в каждое уравнение, невелико, при этом на каждый параметр приходится от 4 до 7 соединений. Таким образом, получены устойчивые количественные модели взаимосвязи между структурой фосфорорганических соединений и константами K_d диссоциации промежуточного обратимого фермент-ингибиторного комплекса.

Рассмотрение же самих уравнений показывает определяющий вклад в процесс необратимого ингибирования донорно-акцепторных свойств молекул фосфорорганических соединений. Так, в уравнение для 4-го кластера входят только дескрипторы, связанные с донорно-акцепторными свойствами активных центров молекул. Входят они и в уравнения для 1-го, 2-го и 5-го кластеров. Исключение составляет 3-й кластер, который построен целиком на базе топологических индексов.

При использовании данных по $\lg K_d$ из массива необратимых ингибиторов сформировалось четыре кластера:

1) соединения 1, 2, 7, 8, 16, 22, 23, 26, 27, 38, 42, 48—50, 65, 68, 69, 81, 82, 95, 114:

$$\lg K_d = -7,15 - 0,005 (MI) + 0,27 (\lg P) - 1,00 (DZ5) + 12,75 ({}^{40}I_{Sh}) \quad (6)$$

$$(R = 0,96, \quad sd = 0,27, \quad F = 43,1, \quad n = 24)$$

2) соединения 9, 36, 41, 47, 51, 61, 62, 66, 74, 75, 86, 109, 113:

$$\lg K_d = 0,85 - 0,05 ({}^0k) - 0,23 (N_{\sigma=2}) - 0,84 (DAF) \quad (7)$$

$$(R = 0,94, \quad sd = 0,37, \quad F = 16,3, \quad n = 11)$$

3) соединения 6, 17, 35, 37, 67, 76, 77, 79, 90, 91, 93, 99, 100:

$$\lg K_d = -8,86 - 1,42 (DZ5) + 7,83 (DZ6) + 11,94 ({}^{40}I_{Sh}) \quad (8)$$

$$(R = 0,97, \quad sd = 0,25, \quad F = 55,8, \quad n = 13)$$

4) соединения 3, 4, 5, 18—21, 44—46, 60, 63, 80, 89, 94, 97, 98, 108:

$$\lg K_d = 6,93 - 8,87 (SN) + 6,04 (DZ1) - 0,44 (DZ5) + 12,45 ({}^{40}I_{Sh}) \quad (9)$$

$$(R = 0,94, \quad sd = 0,30, \quad F = 26,3, \quad n = 18)$$

Таким образом, распределение по кластерам соединений при использовании K_d и $\lg K_d$ оказалось различным. Однако в обоих случаях в качестве информативных дескрипторов выступает фактически один и тот же набор.

В виде исключения при использовании $\lg K_d$ в 1-м кластере появляется $\lg P$ в качестве информативного дескриптора.

Лучшие статистические критерии уравнений для $\lg K_d$ обуславливают их предпочтительность по сравнению с уравнениями для K_d .

В случае данных по константам k_p необратимого ингибирования ацетилхолинэстеразы удалось выделить три отчетливых кластера со следующими регрессионными уравнениями:

1) соединения 26, 35, 44—46, 50, 51, 68, 69, 73, 76, 81, 86, 91, 93, 95, 96, 108, 109:

$$k_p = 2,9 - 444 (DZ2) - 1,9 (DZ6) - 657,3 (DZ7) + 97,5 (DZ9) \quad (10)$$

$$(R = 0,93, \quad sd = 0,13, \quad F = 24,0, \quad n = 19)$$

2) соединения 1, 16, 20, 22, 27, 62, 74, 75, 79, 80, 82, 84, 87, 97, 107, 119:

$$k_p = 0,41 - 0,066 (N_{\sigma=3}) - 0,0035 (MR) + 1,45 (DZ8) \quad (11)$$

$$(R = 0,92, \quad sd = 0,03, \quad F = 22,0, \quad n = 16)$$

3) соединения 2, 24, 33, 41—43, 47, 48, 78, 85, 113—118:

$$k_p = 4,55 + 0,034 (SI) + 2,8 (IP) - 0,33 (MR) - 8,4 ({}^{40}I_{Sh}), \quad (12)$$

$$(R = 0,92, \quad sd = 0,04, \quad F = 14,4, \quad n = 16)$$

Различия в параметрах, входящих в уравнения для констант K_d и k_p , весьма существенны. Только в первом уравнении для k_p электронно-донорные (акцепторные) факторы являются определяющими. При этом наибольший вклад вносит дескриптор DZ2, представляющий собой сумму электронно-донорных факторов активных центров молекулы, отнесенных к молекулярному весу. Этот дескриптор не внес какого-либо вклада в константы K_i . Что касается других дескрипторов, связанных с k_p , можно

отметить молекулярную рефракцию, вошедшую во второе и третье уравнение. Это подтверждает существенную роль данного физико-химического свойства в формировании самых различных активностей [56, 57].

Привлечение данных по $\lg k_p$ в этом случае не дало какого-либо улучшения статистических критериев корреляционных уравнений.

В случае обратимого ингибирования ацетилхолинэстераз выделено два кластера относительно K_i :

1) соединения 147, 170, 176, 177, 183, 189, 196, 224, 225, 236:

$$K_i'' = 16,0 + 0,91 (N_{\sigma=2}) - 0,31 ({}^{41}\text{I}_{\text{Sh}}) \quad (13)$$

$$(K_i'' = K_i \cdot 10^4, \quad R = 0,94, \quad \text{sd} = 0,90, \quad F = 25,6, \quad n = 10)$$

2) соединения 156—158, 175, 178, 181, 182, 184, 185, 188, 190, 192, 193, 197:

$$K_i''' = 23,0 - 0,095 (\text{MI}) + 0,56 (\text{JP3}) \quad (14)$$

$$(K_i''' = K_i \cdot 10^4, \quad R = 0,92, \quad \text{sd} = 0,20, \quad F = 29,0, \quad n = 14)$$

При использовании значений $\lg K_i$ результаты корреляции примерно такие же, как и для K_i .

1) соединения 148—155, 159, 162—164, 179, 180, 188, 189, 191—194, 198, 199:

$$\lg K_i = -22,11 + 1,76 (\chi) + 70,4 (\text{DZ4}) - 0,04 ({}^{40}\text{I}_{\text{Sh}}) \quad (15)$$

$$(R = 0,96, \quad \text{sd} = 0,23, \quad F = 45,6, \quad n = 22)$$

2) соединения 158, 160, 161, 169—175, 181—185, 190, 196, 201, 223, 228, 230, 233:

$$\lg K_i = -8,54 - 0,07 (\text{JP3}) + 13,28 (\text{DZ6}) \quad (16)$$

$$(R = 0,91, \quad \text{sd} = 0,23, \quad F = 48,6, \quad n = 22)$$

Эти результаты показывают, что зависимость констант ингибирования ацетилхолинэстеразы от информационно-топологических, физико-химических и донорно-акцепторных дескрипторов весьма существенно различается в случае обратимого и необратимого ингибирования.

Ингибирование бутирилхолинэстеразы

При рассмотрении данных по константам K_d необратимых ингибиторов бутирилхолинэстеразы выделено пять кластеров, для каждого из которых установлена соответствующая регрессионная зависимость.

1) соединения 19, 36, 62, 66, 67, 76, 80, 84, 85, 112:

$$K_d'' = 8,2 - 3,8 (\text{SN}) - 0,745 (\text{DZ5}) \quad (17)$$

$$(K_d'' = K_d \cdot 10^3, \quad R = 0,95, \quad \text{sd} = 0,06, \quad F = 32,1, \quad n = 10)$$

2) соединения 22—24, 28—30, 38—40, 61, 68—70, 83, 86, 94, 95, 105, 109, 128—130, 138, 143:

$$K_d''' = 0,93 - 0,031 (N_{\sigma=2}) - 140 (\text{DZ2}) + 0,38 (\text{DZ3}) \quad (18)$$

$$(K_d''' = K_d \cdot 10^4, \quad R = 0,93, \quad \text{sd} = 0,06, \quad F = 42,5, \quad n = 24)$$

3) соединения 2, 3, 26, 27, 37, 42, 44, 45, 51, 64, 77, 87, 88, 98, 103:

$$K_d'''' = 0,62 - 0,005 ({}^0k) - 0,014 (N_n) - 3,7 (\text{DZ8}) \quad (19)$$

$$(K_d'''' = K_d \cdot 10^4, \quad R = 0,96, \quad \text{sd} = 0,04, \quad F = 39,1, \quad n = 15)$$

4) соединения 6, 31—33, 35, 60, 63, 78, 89, 90, 108, 114, 115, 120, 121, 131—141, 144—147:

$$K_d'''' = -0,1 + 0,006 ({}^0k) + 0,76 (\text{DZ7}) - 16,0 (\text{DZ8}) \quad (20)$$

$$(K_d'''' = K_d \cdot 10^4, \quad R = 0,92, \quad \text{sd} = 0,04, \quad F = 34,0, \quad n = 30)$$

5) соединения 1, 4, 5, 8, 9, 21, 46—50, 65, 71, 82, 123, 124, 142:

$$K_d^{\#} = 6,1 - 0,092 ({}^0k) + 1,9 ({}^{40}\text{I}_{\text{Sh}}) - 0,069 ({}^{43}\text{I}_{\text{Sh}}) \quad (21)$$

$$(K_d^{\#} = K_d \cdot 10^4, \quad R = 0,96, \quad \text{sd} = 0,04, \quad F = 46,5, \quad n = 17)$$

При обсуждении характера зависимостей констант K_d необратимых ингибиторов бутирилхолинэстеразы прежде всего представляет интерес сравнение аналогичного материала с ацетилхолинэстеразой. Здесь имеет смысл сразу отметить, что кластеры ингибиторов этих двух ферментов содержат в целом разные наборы фосфорорганических соединений, хотя некоторые соединения группируются сходным образом (в первые кластеры для ацетил- и бутирилхолинэстеразы входят соединения 36, 66, 67, 76, 80, 84, 112, во вторые — соединения 22, 24, 40, 109). Наблюдаются различия и в характере зависимостей констант K_d ацетил- и бутирилхолинэстераз. В то же время в некоторых случаях просматриваются аналогии (наличие в первых кластерах дескриптора DZ5 с тем же знаком и примерным вкладом, в четвертых кластерах — дескриптора DZ8 и т. д.). Это свидетельствует о том, что используемый в работе набор информационно-топологических, физико-химических и донорно-акцепторных дескрипторов оказался достаточным для выявления различий ингибирования рассмотренных родственных ферментов.

В случае данных по константам k_p необратимого ингибирования бутирилхолинэстеразы удалось выявить два кластера соединений:

1) соединения 1, 4, 5, 8, 9, 16, 19, 60, 98, 119, 121, 122, 126—134, 137—143:

$$k_p = 0,37 - 0,89 (\text{DZ1}) + 0,09 ({}^{38}\text{I}_{\text{Sh}}) \quad (22)$$

$$(R = 0,95, \quad \text{sd} = 0,06, \quad F = 65,0, \quad n = 28)$$

2) соединения 2, 3, 6, 7, 17, 18, 22, 23, 27—30, 35—42, 62, 63, 68—73, 75, 77—90, 99—118:

$$k_p = 0,65 - 0,0003 (\text{MI}) + 2,68 (\text{IP}) - 0,81 (\text{DZ1}) \quad (23)$$

$$(R = 0,92, \quad \text{sd} = 0,12, \quad F = 100,1, \quad n = 54)$$

Здесь следует подчеркнуть, что для необратимого ингибирования бутирилхолинэстеразы использование данных по $\lg K_d$ привело к построению количественной модели только для одного кластера, в который вошли соединения 6, 8, 9, 19, 20, 32, 34, 35, 65, 79, 91, 94, 98, 99:

$$\lg K_d = -5,26 - 0,01 (\text{IG}) + 3,20 (\text{DAF}) \quad (24)$$

$$(R = 0,94, \quad \text{sd} = 0,32, \quad F = 24,0, \quad n = 14)$$

Использование данных по $\lg k_p$ дало отрицательный результат по всем кластерам.

В случае же обратимого ингибирования бутирилхолинэстеразы очевидное предпочтение при выявлении количественных взаимосвязей структура — активность можно отдать данным по $\lg K_i$. Действительно, применение данных по K_i не дало удовлетворительных результатов. При обработке же данных по $\lg K_i$ выявлено четыре четких кластера с весьма хорошими статистическими критериями.

1) соединения 167, 168, 177, 184—187, 190, 214, 238:

$$\lg K_i = 23,29 - 11,97 (\text{SN}) + 0,29 (\text{JP3}) - 0,13 (\text{MR}) \quad (25)$$

$$(R = 0,94, \quad \text{sd} = 0,20, \quad F = 14,5, \quad n = 10)$$

2) соединения 149, 156, 160, 161, 198, 215, 227—229, 233, 234:

$$\lg K_i = 5,66 + 0,007 (\text{MI}) - 0,062 ({}^{41}\text{I}_{\text{Sh}}) - 24,06 ({}^{43}\text{I}_{\text{Sh}}) \quad (26)$$

$$(R = 0,95, \quad \text{sd} = 0,23, \quad F = 20,2, \quad n = 11)$$

3) соединения 150—152, 154, 155, 162, 171—173, 179—181, 183, 189, 203, 205, 206, 216, 218, 219, 222—225, 230—232, 235:

$$\lg K_i = 4,40 + 0,08 ({}^2K_{\alpha}) - 0,09 (\text{MR}) - 428,7 (\text{DZ3}) + 0,64 (\text{DZ5}) \quad (27)$$

$$(R = 0,91, \quad \text{sd} = 0,34, \quad F = 30,5, \quad n = 28)$$

4) соединения 148, 153, 155, 158, 159, 163—166, 170, 172—174, 176, 178, 191—193, 196, 199—202, 205—211, 216, 220, 221, 225, 232, 239:

$$\lg K_i = 0,91 - 2,50 (\text{IP}) - 1,44 (\text{DZ1}) + 33,88 (\text{DZ4}) - 24,41 ({}^{40}\text{I}_{\text{Sh}}) \quad (28)$$
$$(R = 0,94, \text{sd} = 0,26, F = 58,4, n = 36)$$

В целом во всех установленных в настоящей работе качественных моделях и регрессионных уравнениях статистические критерии свидетельствуют об устойчивости выявленных зависимостей, что позволяет широко их использовать в дальнейшем для оценки характера и величин констант ингибирования ацетил- и бутирилхолинэстераз новыми фосфорорганическими соединениями. На первом шаге для этого необходимо любое новое соединение предъявить на экзамен по отношению к классификационной поверхности, разделяющей обратимые и необратимые ингибиторы, после чего его необходимо отнести с помощью SLD-процедуры [39] к одному из выявленных кластеров и на основе соответствующего уравнения оценить константу или ее логарифм.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Раевский О. А., Сапегин А. М. // Успехи химии. 1988. Т. 57. № 9. С. 1565—1586.
2. Раевский О. А., Сапегин А. М. // Хим.-фармацевт. журн. 1989. Т. 23. № 11. С. 1822—1826.
3. Сапегин А. М., Раевский О. А. // Хим.-фармацевт. журн. 1989. Т. 23. № 11. С. 1826—1830.
4. Лукьянов Н. В., Ванькин Г. И., Сапегин А. М., Раевский О. А. // Хим.-фармацевт. журн. 1989. Т. 23. № 11. С. 1830—1836.
5. Hansch C., Deutsch E. W. // Biochim. et biophys. acta. 1966. V. 126. № 1. P. 117—128.
6. Hansch C. // Biochem. toxicology of insecticides / Eds O'Brien R. D., Jamamoto J. N. Y.—L.: Acad. Press, 1970. P. 33—61.
7. Hansch C. // J. Org. Chem. 1970. V. 35. № 3. P. 620—621.
8. Goldblum A., Jashimoto M., Hansch C. // J. Agric. Food. Chem. 1981. V. 29. № 2. P. 277—288.
9. Hetnarski B., O'Brien R. D. // Biochemistry. 1973. V. 12. № 20. P. 3883—3887.
10. Hetnarski B., O'Brien R. D. // J. Med. Chem. 1975. V. 18. № 1. P. 29—33.
11. Hetnarski B., O'Brien R. D. // J. Agric. Food. Chem. 1975. V. 23. № 4. P. 709—713.
12. Gupta S. P. // Chem. Rev. 1987. V. 27. № 5. P. 1183—1253.
13. Aaviksaar A. // Abstracts of XI International conference on phosphorus chemistry / ENSU TA., Tallinn, 1989. P. 413.
14. Такаюта С., Акаматсу М., Фуджита Т. // QSAR. 1989. V. 8. № 2. P. 90—97.
15. Агабекян Р. С., Кененов В. А. // Тез. докл. I Всесоюз. биофиз. съезда. М.: Наука, 1982. Т. I. С. 143.
16. Агабекян Р. С., Берхамов М. Х., Годовиков Н. Н., Кабачник М. И., Ольховая Г. Г. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1974. № 2. С. 407—411.
17. Агабекян Р. С., Берхамов М. Х., Годовиков Н. Н., Кабачник М. И., Ольховая Г. Г. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1974. № 2. С. 450—453.
18. Агабекян Р. С., Берхамов М. Х., Годовиков Н. Н., Кабачник М. И., Ольховая Г. Г. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1974. № 6. С. 1369—1372.
19. Ольховая Г. Г., Берхамов М. Х., Агабекян Р. С., Годовиков Н. Н., Кабачник М. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1975. № 8. С. 1837—1839.
20. Ольховая Г. Г., Агабекян Р. С., Берхамов М. Х., Годовиков Н. Н., Кабачник М. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1975. № 8. С. 1840—1842.
21. Агабекян Р. С., Берхамов М. Х., Годовиков Н. Н., Кузамышев В. М., Музыкалтова В. Н., Беканов М. Х., Кабачник М. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1977. № 8. С. 1868—1872.
22. Мاستрюкова Е. А., Агабекян Р. С., Урюпин А. Б., Кабачник М. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1977. № 10. С. 2317—2321.
23. Ольховая Г. Г., Агабекян Р. С., Беканов М. Х., Берхамов М. Х., Годовиков Н. Н., Кабачник М. И. // Химия физиологически активных веществ. 1977. Вып. 1. С. 151—157.
24. Джундубаев К. Д., Маметова Н. А., Годовиков Н. Н., Таран Н. В., Агабекян Р. С., Абрамова Г. Л. // Изв. АН КиргССР. 1983. № 1. С. 60—63.
25. Бархамов М. Х., Захаров Л. М., Гришова Л. Г., Беканов М. Х., Агабекян Р. С., Кузамышев В. М., Ольховая Г. Г., Годовиков Н. Н., Кабачник М. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1981. № 4. С. 879—883.
26. Кузамышев В. М., Берхамов М. Х., Годовиков Н. Н., Агабекян Р. С., Киреева Е. Г., Пегова Э. К., Кабачник М. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1977. № 7. С. 1600—1606.
27. Агабекян Р. С., Беканов М. Х., Берхамов М. Х., Годовиков Н. Н., Кабачник М. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1974. № 4. С. 874—877.
28. Годовиков Н. Н., Агабекян Р. С., Кузамышев В. М., Берхамов М. Х., Заха-

- ров Л. М., Пегова З. К., Кабачник М. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1977. № 7. С. 1606—1609.
29. Берхамов М. Х., Кузамышев В. М., Годовиков Н. Н., Агабекян Р. С., Киреева Е. Г., Жасминова В. Г., Гурдалиев Х. Х., Кабачник М. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1977. № 9. С. 2095—2098.
 30. Беканов М. Х., Годовиков Н. Н., Агабекян Р. С., Кузамышев В. М., Ольховая Г. Г., Кабачник М. И. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1977. № 9. С. 2099—2101.
 31. Карданов Н. А. Синтез и антихолинэстеразные свойства O-(ω-алкилмеркаптоалкил)дифенилфосфинатов, S-(ω-алкилмеркаптоалкил)дифенилтиофосфинатов и их подметилатов. Дис. ... канд.хим. наук. М.: ИХЭОС АН СССР, 1972. 161 с.
 32. Бресткин А. П., Годовиков Н. Н. // Успехи химии. 1978. Т. 47. С. 1609—1627.
 33. Гафуров М. Б., Абдувахабов А. А., Вайзбург Г. М., Далимов Д. Н., Зунарова К. М., Балашева Е. К., Годовиков Н. Н. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. № 3. С. 647—649.
 34. Абдувахабов А. А., Холбеков О. Х., Аубебеков С. А., Годовиков Н. Н. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1981. № 11. С. 2606—2608.
 35. Узбб Л. Ингибиторы ферментов и метаболизма. М.: Мир, 1966. 862 с.
 36. Бресткин А. П., Бриг И. Л., Волкова Р. И., Годовиков Н. Н., Гурдалиев Х. Х., Кабачник М. И., Карданов Н. А. // Докл. АН СССР. 1971. Т. 200. № 1. С. 103—106.
 37. Main A. R. // Science. 1964. V. 144. № 3621. P. 992—993.
 38. Kier L. B. // QSAR. 1987. V. 6. № 1. P. 8—13.
 39. Станкевич М. И., Станкевич И. В., Зефиоров Н. С. // Успехи химии. 1988. Т. 57. № 3. С. 337—366.
 40. Стьюпер Э., Брюггер У., Джурс П. Машинный анализ связи химической структуры и биологической активности / Пер. с англ. М.: Мир, 1982. 235 с.
 41. Randić M. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. 1986. V. 26. P. 134—136.
 42. Кабанкин А. С., Бондарева А. П., Ландау М. А. // Хим.-фармацевт. журн. 1986. Т. 20. № 12. С. 1466—1469.
 43. Rekker R. F. // The hydrophobic fragmental constant. Amsterdam — N. Y., 1977. P. 350—355.
 44. Алгоритмы и программы восстановления зависимостей / Ред. Валкин В. Н. М.: Наука, 1984. 816 с.
 45. Velleman P. F., Hoaglin D. C. // Applications, basics and computing of exploratory data analysis. Boston, Mass.: Duxbury Press, 1981. 312 p.
 46. Форсайт Дж., Малькольм М., Моулер К. Машинные методы математических вычислений. М.: Мир, 1980. 210 с.
 47. Раевский О. А., Новиков В. П. // Хим.-фармацевт. журн. 1982. Т. 16. № 5. С. 583—587.
 48. Раевский О. А., Авидон В. В., Новиков В. П. // Хим.-фармацевт. журн. 1982. Т. 16. № 8. С. 968—971.
 49. Раевский О. А., Григорьев В. Ю., Соловьев В. П. // Хим.-фармацевт. журн. 1984. Т. 16. № 5. С. 578—582.
 50. Раевский О. А., Григорьев В. Ю., Соловьев В. П. // Хим.-фармацевт. журн. 1989. Т. 23. № 10. С. 1112—1116.
 51. Раевский О. А., Гилязов М. М., Левин Я. А. // Журн. общей химии. 1983. Т. 53. № 3. С. 563—567.
 52. Раевский О. А., Гилязов М. М., Левин Я. А. // Журн. общей химии. 1983. Т. 53. № 8. С. 1720—1724.
 53. Раевский О. А., Гилязов М. М., Левин Я. А. // Журн. общей химии. 1983. Т. 53. № 8. С. 1724—1728.
 54. Раевский О. А., Сапегин А. М., Чистяков В. В., Зефиоров Н. С. // Докл. АН СССР. 1989. Т. 309. № 3. С. 623—627.
 55. Нижний С. В., Эпштейн Ш. А. // Успехи химии. 1978. Т. 47. № 4. С. 739—746.
 56. Ганч К. // Хим.-фармацевт. журн. 1980. Т. 14. № 10. С. 15—30.
 57. Раевский О. А. Введение в конструирование биологически активных веществ. М.: МХТИ, 1984. 80 с.

Поступила в редакцию
19.I.1990

G. A. RAEVĚKY, V. V. CHISTYAKOV, R. S. AGABĚKYAN,
A. M. SAPEGIN, N. S. ZEFIROV

MODELS OF RELATIONSHIPS BETWEEN STRUCTURE
OF ORGANOPHOSPHOROUS COMPOUNDS AND THEIR INHIBITING
CHOLINESTERASE

*Institute of Physiologically Active Compounds,
Academy of Sciences of the USSR, 142432, Chernogolovka, Moscow Region*

On the basis of a discrete-regression model earlier proposed by the authors, computer modelling of relationships between structure of organophosphorous compounds and their anticholinesterase activity was carried out. Values of kinetic constants of reversible and irreversible inhibition of human erythrocyte acetylcholinesterase and horse serum butyrylcholinesterase by more than 240 phosphoryl and thiophosphoryl compounds (from own and literature data) were used as initial basis. For description of these compounds' structure informational-topological, physico-chemical and donor-acceptor descriptors were used. By means of procedures of discriminant, regression and cluster analysis, the compounds studied were divided into groups according to the structure, and quantitative structure — activity correlations were found in most of the clusters. This study revealed some functional peculiarities of these compounds and allowed for rationalisation of search of effective compounds with anticholinesterase activity.