

ПОДСТРУКТУРНЫЙ АНАЛИЗ ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛИЧЕСКИХ ГУАНИДИНОВ

П. М. Васильев, А. А. Спасов, К. В. Ленская, В. А. Анисимова

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фармакологии,
НИИ фармакологии Южный федеральный университет,
НИИ физической и органической химии, Ростов-на-Дону*

В настоящей работе методом подструктурного анализа проведено исследование зависимости между уровнем гипогликемической активности и базовыми химическими структурами производных циклических гуанидинов. Выявлен класс N⁹-замещенных 2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолов как наиболее перспективный в плане возможного наличия соединений с высокой гипогликемической активностью.

Ключевые слова: подструктурный анализ, гипогликемическая активность, циклические гуанидины, базовые химические структуры.

SUBSTRUCTURAL ANALYSIS OF HYPOGLYCEMIC ACTIVITY OF CYCLIC GUANIDINE DERIVATIVES

P. M. Vassiliev, A. A. Spasov, K. V. Lenskaya, V. A. Anisimova

In this paper, the method of substructure analysis was used to investigate the relationship between the levels of hypoglycemic activity and chemical structure of basic cyclic guanidine. A class of N⁹-substituted 2,3-dihydro-imidazo[1,2-a]benzimidazole, as the most promising as to the possible presence of compounds with hypoglycemic activity was identified.

Key words: substructural analysis, hypoglycemic activity, cyclic guanidine, chemical cores.

Одной из задач поиска фармакологически активных веществ является выявление среди соединений различной химической структуры базовых структур, ответственных за наличие той или иной активности, в том числе ее высокого уровня [9]. Для решения данной задачи успешно используются методы теории распознавания образов [5], в частности, подструктурный анализ [8]. В рамках данного исследования подструктурный анализ показывает, какая базовая химическая структура может обеспечить проявление среди производных циклических гуанидинов высокой гипогликемической активности. Ранее было экспериментально выявлено наличие гипогликемической активности среди некоторых азотсодержащих гетероциклических производных, содержащих встроенную в цикл гуанидиновую группировку [1, 2].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследование методом подструктурного анализа зависимости между высокой гипогликемической активностью и типами базовых химических структур производных циклических гуанидинов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Было изучено 109 веществ, производных семи химических классов: 2-амино-бензимидазолы (2-АмБИ); 9-замещенные имидазо[1,2-а]бензимидазолы (N⁹-ИмБИ); 1-замещенные имидазо[1,2-а]бензимидазолы (N¹-ИмБИ); 9-замещенные 2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолы (N⁹-ДгИмБИ); 1-замещенные 2,3-дигидроимидазо[1,2-а]бензимидазолы

(N¹-ДгИмБИ) и пиримидо[1,2-а]бензимидазолы (ПБИ), синтезированных в НИИ физической и органической химии Южного федерального университета. Гипогликемическое действие новых соединений, содержащих гуанидиновую группировку, изучали на крысах при внутрибрюшинном введении, в дозе 50 мг/кг. Забор крови осуществляли через 4 часа. Содержание глюкозы в крови определяли глюкозоксидазным методом с помощью стандартного набора «Глюкоза ФКД» [7]. Показателем гипогликемической активности служила величина Ind_R — отношение концентраций глюкозы в плазме крови опытной и контрольной групп животных [10]

$$Ind_R = \frac{C[\text{глюкозы}]_{\text{опыт}}}{C[\text{глюкозы}]_{\text{контроль}}}$$

Выявление классов активности производилось с помощью кластерного анализа [6]. Кластеризация осуществлялась двумя методами: вероятностным методом гистограмм и геометрическим методом расстояний [6]. Было установлено, что из 109 веществ к классу высокоактивных относятся 22 соединения, имеющие $Ind_R < 0,82$.

В качестве признаков, ответственных за проявление высокой гипогликемической активности, рассматривали базовые структуры производных циклических гуанидинов.

Оценка статистической значимости признаков производилась по следующей схеме.

Подсчитывали общее число признака i в классе активности h (высокоактивные) и nh (не высокоактивные)

$$K_{ih,nh} = \frac{N_{h,nh}}{\sum_{j=1}^M K_{ij}}, \quad i = 1 \dots M,$$

где $N_{h,nh}$ — число соединений в классе h или nh ;
 K_{ij} — число признака вида i в соединении j ;
 M — число видов признаков.

Для каждого из M признаков подсчитывали число его выполнений в каждом из двух классов, делённое на вес класса, то есть находили исправленное на размер класса общее число признака i в классе h и nh

$$S_{ih,nh} = \frac{K_{ih,nh}}{N_{h,nh}} \times \frac{(N_h + N_{nh})}{2}, \quad i = 1 \dots M.$$

Вычисляли Байесовскую вероятность встречаемости признака i в классе h и nh [4]

$$P_{ih,nh} = \frac{S_{ih,nh} + 1}{S_{ih} + S_{inh} + 2}, \quad i = 1 \dots M.$$

Различия в частоте встречаемости признака i в классах h и nh определяли по биномиальному критерию [10]

$$Z_i = \frac{|P_{ih} - P_{inh}| - \frac{1}{4 \times (S_{ih} + S_{inh})}}{\sqrt{\frac{0,5}{(S_{ih} + S_{inh})}}}, \quad i = 1 \dots M.$$

По величине биномиального критерия определяли значимость влияния признака i на наличие или отсутствие высокой активности

$$Pr_i = 1 - N(Z_i),$$

где N — функция стандартного нормального распределения с параметрами (0,1).

В зависимости от значения Pr , можно определить несколько степеней влияния, которые отражает коэффициент информативности K_{Pr} :

- 0 — $Pr \geq 0,2$ — различий нет;
- 1 — $0,1 \geq Pr < 0,2$ — очень слабые недостоверные различия;
- 2 — $0,05 \geq Pr < 0,1$ — слабые недостоверные различия (тенденция);
- 3 — $0,01 \geq Pr < 0,05$ — выраженные достоверные различия;
- 4 — $0,001 \geq Pr < 0,01$ — сильные достоверные различия;
- 5 — $Pr < 0,001$ — очень сильные достоверные различия.

В случае отрицательного влияния типа базовой структуры на активность коэффициенту информативности K_{Pr} присваивался знак «-», а в случае положительного влияния — знак «+».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В анализируемой выборке присутствовало только одно N^1 , N^9 -ДгИмБИ, поэтому этот класс в подструктурный анализ не был включен, из-за малого объема данных. Результаты подструктурного анализа приведены в табл. и на рис.

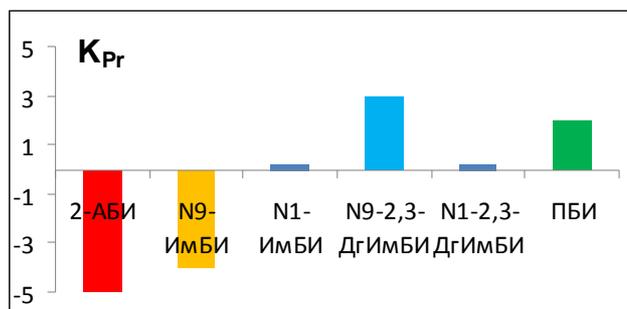


Рис. Коэффициенты информативности влияния типа базовой структуры на высокую гипогликемическую активность производных циклических гуанидинов

Подструктурный анализ влияния типа базовой структуры на высокую гипогликемическую активность производных циклических гуанидинов

Базовая структура	$N^{1)}$	$P_h^{2)}$	$P_{nh}^{3)}$	$Z^{4)}$	$Pr^{5)}$	$K_{Pr}^{6)}$
2-АмБИ	11	0,1125	0,8875	3,15	0,0008	-5
N^9 -ИмБИ	22	0,3056	0,6944	2,35	0,0095	-4
N^1 -ИмБИ	3	0,6068	0,3932	0,58	0,2824	0
N^9 -ДгИмБИ	35	0,5985	0,4015	1,77	0,0380	3
N^1 -ДгИмБИ	8	0,5558	0,4442	0,41	0,3414	0
ПБИ	30	0,5848	0,4152	1,37	0,0851	2

Примечание. ¹⁾ число соединений; ²⁾ байесовская вероятность встречаемости в классе высокоактивных соединений; ³⁾ байесовская вероятность встречаемости в классе не высокоактивных соединений; ⁴⁾ биномиальный критерий (имеет нормальное распределение); ⁵⁾ достоверность различий P_h и P_{nh} ; ⁶⁾ коэффициент информативности различий P_h и P_{nh} .

Анализ полученных данных показывает, что наиболее перспективным, с точки зрения наличия веществ с высокой гипогликемической активностью, является класс 9-замещенных 2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазолов (N⁹-ДгИмБИ), имеющий коэффициент информативности $K_{Pr} = +3$ ($Pr = 0,038$). Производные пиримидо[1,2-а]бензимидазола можно также рассматривать как возможный источник соединений с высокой гипогликемической активностью. Однако степень влияния базовой структуры на высокую гипогликемическую активность в этом случае недостаточно высока, коэффициент информативности $K_{Pr} = +2$ ($Pr = 0,08$), поэтому данное влияние можно рассматривать как слабое. Тем не менее, при наличии в структуре пиримидо[1,2-а]бензимидазола заместителей, значительно влияющих на уровень гипогликемической активности в данном классе, возможно появление веществ с высоким уровнем гипогликемической активности. В соответствии с коэффициентом информативности, безусловно, не перспективными для поиска высокоактивных гипогликемических веществ являются следующие классы: 2-аминобензимидазолы (2-АмБИ) — коэффициент информативности $K_{Pr} = -5$ ($Pr = 0,0008$); 9-замещенные имидазо[1,2-а]бензимидазолы (N⁹-ИмБИ) — коэффициент информативности $K_{Pr} = -4$ ($Pr = 0,0095$). В отношении производных N¹-ИмБИ видно, что влияние базовой структуры на уровень гипогликемической активности отсутствует. Однако каких-то определенных выводов не представляется сделать возможным, так как в анализируемой выборке присутствует лишь три соединения данного класса, что является статистически недостаточным. Что касается N¹-ДгИмБИ, то для этого класса влияния типа базовой структуры на уровень гипогликемической активности отсутствует. Тем не менее, поскольку отрицательного влияния здесь не наблюдается, то в этом случае, также при оптимальном подборе заместителей, возможно нахождение в данном химическом классе веществ с высокой гипогликемической активностью. Все же вероятность нахождения таких соединений в данном классе следует считать более низкой, чем среди производных ПБИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, подструктурный анализ показал, что наиболее перспективным химическим классом производных циклических гуанидинов в плане возможного наличия соединений с высокой гипогликемической активностью является класс N⁹-замещенных 2,3-дигидро-имидазо[1,2-а]бензимидазола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимова В. А., Толпыгин И. Е., Спасов А. А. и др. // Хим.-фарм. журн. — 2012. — Т. 46. — № 6. — С. 3—8.
2. Анисимова В. А., Спасов А. А., Косолапов В. А. и др. // Хим.-фарм. журн. — 2012. — Т. 46. — № 9. — С. 6—10.
3. Глотов Н. В., Животовский Л. А., Хованов Н. В., Хромов-Борисов Н. Н. Биометрия: Учеб. пособие / Под ред. М. М. Тихомировой. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. — 264 с.
4. Голендер В. Е., Розенблит А. Б. Вычислительные методы конструирования лекарств. — Рига: Зинатне, 1978. — 238 с.
5. Горелик А. Л., Скрипкин В. А. Методы распознавания: Учеб. пособие для вузов. — 4-е изд., испр. — М.: Высш. шк., 2004. — 262 с.
6. Мандель И. Д. Кластерный анализ. — М.: Финансы и статистика, 1988. — 176 с.
7. Северин С. Е., Соловьева Г. А. Практикум по биохимии: Учеб. пособие. — 2-е изд., переработ. и доп. — М.: Изд-во МГУ, 1989. — 509 с.
8. Chemoinformatics: A Textbook / Eds.: J. Gasteiger, T. Engel. — Weinheim (Germany): Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2003. — 649 p.
9. Drug Design: Structure- and Ligand-Based Approaches / Eds.: K. M. Merz, D. Ringe, C. H. Reynolds. — N.-Y.: Cambridge University Press, 2010. — 274 p.
10. Larsen S. D., Connell M. A., Cudahy M. M. et al. // J. Med. Chem. — 2001. — Vol. 44(8). — P. 1217—1230.

Контактная информация

Ленская Карина Владимировна — ассистент кафедры фармакологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: karinavl@yandex.ru