

УДК 616-006.04+615.21/.26

МОДЕЛИРОВАНИЕ СВЯЗИ ХИМИЧЕСКОГО СТРОЕНИЯ И АНТИМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ ФОРМАЗАНОВ МЕТОДОМ QSAR

Спиридонова А.А. (МБОУ – средняя общеобразовательная школа № 23 с углубленным изучением английского языка г. Орла)

Научный руководитель - Винокуров А.Ю.

(БУ ОО ДО «Дворец пионеров и школьников им. Ю.А. Гагарина», детский технопарк «Кванториум»)

Введение. По последним данным ВОЗ, три пункта в списке 10 ведущих причин смертности в мире занимают бактериальные инфекции или болезни, ими опосредованные (респираторные инфекции нижних дыхательных путей, диарейные болезни и туберкулез). И от них умирает каждый десятый человек в мире.

Глобальную ежегодную смертность от самых распространенных лекарственно-устойчивых штаммов инфекций оценивают минимум в 700 000 человек. Если ситуация не изменится, 100 млн человек к 2030 году умрут преждевременно, а через 35 лет эта цифра достигнет 300 млн. Мировая ежегодная смертность из-за АБР достигнет к 2050 году 10 млн. Одним из последних способов является метод компьютерного моделирования (QSAR).

QSAR Quantitative Structure-Activity Relationship – количественные и качественные модели, связывающие структуру вещества и его активность.

Стадии моделирования: формирование «обучающей» выборки соединений с известным свойством (активностью) или набором свойств; описание молекулярной структуры соединений рассматриваемой выборки с помощью дескрипторов; установление взаимосвязи «структура-биологическая активность» с последующим созданием устойчивой прогностической модели для предсказания свойств новых соединений.

Цель проекта: разработка математической модели связи строения, химических и физических свойств формазанов и их антимикробной активности

Задачи: Проанализировать исследования в области антимикробной активности формазанов. Составить обучающую выборку формазанов с известной антимикробной активностью. Представить структуры формазанов обучающей выборки в принятом для машинной обработки формате. Выполнить расчет дескрипторов для формазанов обучающей выборки. Выявить дескрипторы с наибольшей связью с антимикробной активностью. Построить модели связи химической структуры и антимикробной активности.

В последние годы появляются работы, в которых исследовано влияние формазанов на бактериальные клетки (некоторые из них представлены на слайде). По результатам данных статей можно говорить о том, что формазаны действительно способны оказывать угнетающее действие на бактерии. Однако, учитывая невероятное разнообразие возможных соединений, идея использования формазанов в этой области только начинает развиваться. Фармазоны – это соединения, содержащие азогидразонную систему связей.

Основная часть. На первом этапе работы нами проводился анализ научной литературы, чтобы отобрать экспериментальные данные. После была создана база экспериментальных данных. Затем нами была проведена работа по обработке соединений в химическом редакторе, готовые файлы были сохранены в формате смайлс. После был произведен расчёт дескрипторов в программе e-DRAGON, в результате этого была получена база данных дескрипторов для каждого формазана. Затем следует процесс выбора значимых дескрипторов для биологического вещества. Выбор значимых дескрипторов осуществляется при помощи коэффициента корреляции. Мы используем полученную ранее базу дескрипторов, далее при помощи коэффициента корреляции производим расчет между дескрипторами и формазанами биологической активности, где находим коэффициент для каждого дескриптора. Нам необходим коэффициент корреляции, модуль которого больше 0.3, после мы создаем список значимых дескрипторов при заданном условии. Выбираем по

1-2 дескрипторам, и после получаем базу данных, где представлены 15-16 значимых дескрипторов для каждой группы.

На следующем этапе работы при помощи коэффициента регрессии в приложении MS Excel была получена связь коэффициентов регрессии связи антибактериальной активности и дескрипторов для каждого микроорганизма. Также стоит отметить, что нулевые значения $\log K_{max}$ были исключены из математической модели. На последнем этапе я получила математическую модель

Выводы. По результатам проведенного исследования можно заключить следующее:

1. Ввиду разнообразия химического строения антимикробная активность формазанов может значительно изменяться, что делает необходимым применение эффективных методов скрининга, в частности QSAR, для поиска соединений с максимальной эффективностью.
2. Анализ литературы позволил составить обучающую выборку формазанов с известной антимикробной активностью, выраженной в одинаковых единицах.
3. С использованием онлайн-редактора представлены структуры формазанов обучающей выборки в принятом для машинной обработки формате.
4. Выполненный с помощью программы e-Dragon расчет выявил значительное количество значимых дескрипторов, особенно в случае патогенных микроорганизмов.
5. Методом регрессионного анализа с применением MS Excel разработаны математические модели связи строения, химических и физических свойств формазанов и их антимикробной активности. Эти модели могут быть в дальнейшем использованы для поиска эффективных соединений *in silico*.

Список использованных источников:

1. Jassim, I.K. Preparation and evaluation of the anti-bacterial Activity for some Formazans / I.K. Jassim, F.H. Juma'a, O.M. AbdulMuhsin // *Kerbala Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2015. – I. 10. – P. 1-14.
2. Samel, A.B. Synthesis and Antimicrobial Activity of some novel Formazan Derivatives / A.B. Samel, N.R. Pai // *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. – 2010. – V. 2(4). – P. 60-67.
3. QSAR // Википедия. – Режим доступа: <https://www.forbes.ru/tehnologii/352993-borba-za-vyzhivanie-pogibnet-li-chelovechestvo-iz-za-ustoychivosti-k-antibiotikam> (дата обращения: 01.02.2023).
4. Abdul-Reda, N.A. Synthesis and Antimicrobial Studying of Some New Formazan Derivatives from (8-Chlorotheophylline) / N. A. Abdul-Reda, S. R. Abdul Ameer, R. S. Jihad // *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. – 2018. – V.10(5). – P. 983-988.
5. Петренко, А. Борьба за выживание. Погибнет ли человечество из-за устойчивости к антибиотикам // *Forbes.Технологии*. – 20 ноября 2017. – Режим доступа: <https://www.forbes.ru/tehnologii/352993-borba-za-vyzhivanie-pogibnet-li-chelovechestvo-iz-za-ustoychivosti-k-antibiotikam> (дата обращения: 01.02.2023).
6. Kmal, R.Q. Synthesis and Characterization of Formazan Derivatives from Schiff's Base and Studying their Biological Activity / R. Q. Kmal, S.A. Behget, M.N. Husean // *International Journal of Drug Delivery Technology*. – 2022. – V. 12. – No. 2. – P. 782-788.
7. Formazan analogous: Synthesis, Antimicrobial activity, Dihydrofolate reductase inhibitors and Docking study / A. Bayazeed, N.A. Alenazi, A.M.R. Alsaedi et al. // *Journal of Molecular Structure*. – 2022. – V. 1258. – P. 132653.