

*Л.С. Бобкова¹, к.х.н., І.С. Чекман, член -кор. АМН України,
О.П. Яворовський, член -кор. АМН України, Т.Ю. Небесна,
Т.О. Зінченко*

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ QSAR В ТОКСИКОЛОГІЇ

¹Державна установа "Інститут фармакології та токсикології АМН України", м. Київ,
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Визначення токсичності хімічних речовин є одним із найважливіших етапів на шляху створення лікарських засобів. Цей показник має велику значимість не тільки в фармакології, але також у промисловості та багатьох інших сферах діяльності людини, де існує потенційний контакт із шкідливими речовинами — сільське господарство, парфумерія, миючі засоби тощо. Як відомо, експериментальне дослідження тільки одного виду токсичності потребує великої кількості тварин, значного часу і є працеємким. Крім того, існує багато видів токсичності: гостра, хронічна, специфічна токсичність: нейро-, кардіо-, нефро-, гепато-, гематотоксичність, терато-, канцеро-, мутагенність тощо (табл. 1) [1-8].

Наведена в табл. 1 класифікація токсичності обумовлена вибірковістю дії ксенобіотиків, яку в більшості випадків пов'язують зі специфічними біологічними характеристиками тканин. Для прогнозу таких видів токсичності раціонально застосовувати прогностичні моделі. Розроблені моделі можуть бути класифікаційного типу — прогноз біоактивності за дискретною шкалою (канцероген — неканцероген, токсичний — нетоксичний, тощо) або регресійного типу — прогноз токсичності за континуальною шкалою (наприклад, за LC_{50}) [9,10].

Комп'ютерний прогноз токсичності хімічних сполук почав розвиватися в 1980 рр. [11]. Цьому сприяла висока вартість експериментальних досліджень з токсикології,

соціальний рух на захист тварин та значне число хімічних сполук не тільки для скринінгу, але і для більш поглибленого вивчення. В основі комп'ютерного прогнозу токсичності лежать фундаментальні дослідження, які дозволяють описати можливі співвідношення між хімічними і токсичними властивостями, а також механізмами негативного впливу ксенобіотика на організм людини або тварини. Методологія вирішення проблеми прогнозування токсичності сполук опирається на знаннях низки систематизованих правил прогнозу та на технологіях, які, насамперед, включають дослідження кореляцій між хімічною структурою, фізико-хімічними властивостями та фармакологічною активністю і токсичною дією. В дослідженнях різних аспектів експериментального визначення токсичності стає дуже важливим використання розрахункових методів прогнозу цих показників, що дозволяє заздалегідь оцінити можливий ризик використання хімічних речовин без проведення додаткових експериментів. Слід зазначити, що роботи в цьому напрямі ведуться давно, і вони дали змогу напрацювати певний первинний матеріал як основи для подальшого розвитку. Від початку досліджень стало зрозумілим, що основна задача — визначення взаємозв'язку між

Таблиця 1

Види та ефекти токсичності [7,8]

Вид токсичності та її характеристика	Токсичний ефект (зворотний, незворотний)	Специфічна токсичність (за механізмом дії)
Гостра токсичність(Acute Toxicity)- виникає внаслідок короткочасної дії токсиканту і виражається загибеллю отруєного організму (виникає відразу, або через деякий термін)	Зворотний токсичний ефект (Reversible) - обумовлений властивістю деяких тканин до саморегенерації	Канцерогенність
		Генетична токсичність (мутагенність)
Тератогенність		
Гематотоксичність		
Імунотоксичність		
Гепатотоксичність		
Субхронічна токсичність, пов'язана з менш вираженими токсичними ефектами	Незворотний ефект (Irreversible) - неможливість уражених тканин до відновлення	Нейротоксичність
Хронічна токсичність, що виникає внаслідок довготривалої дії токсиканту, проявляється через деякий час у вигляді порушень життєвих функцій організмів та виникнення патологічних станів (токсикозів)		Кардіотоксичність
		Нефротоксичність
		Сенсебілізація шкіри

будовою хімічних речовин та їх токсичністю — є складною. В обмежених гомологічних рядах хімічних сполук, як правило, чітко простежується певна закономірність в показниках токсичності, але не вдається результати токсичності одного гомологічного ряду перенести на інший. Зі збільшенням кількості експериментально вивчених речовин і формуванням значної бази даних були створені передумови для роботи в цьому напрямку. Стрімкий розвиток комп'ютерної техніки дозволив кількісно оцінити вплив різних чинників на показники токсичності і дав підґрунтя для створення відповідної моделі, яка б встановлювала зв'язок між властивостями речовин та їх токсичністю.

Основна стратегія пошуку такого взаємозв'язку отримала назву QSAR (quantitative structure-activity relationship). Ця стратегія заснована на встановленні кореляційного зв'язку між певними фізико-хімічними властивостями молекул та кількісними показниками їх токсичності. Якщо з останньою величиною все зрозуміло — це одна єдина цифра, яка визначається із експерименту на певних тваринах при певному методі введення, то з фізико-хімічними властивостями молекул все значно складніше. В цілому, існує значна кількість фізико-хімічних властивостей для кожної окремої сполуки, які можна виразити конкретними цифрами, наприклад, молекулярна маса, температура плавлення, кипіння, розчинність, об'єм, поляризованість тощо. Крім того, існує велика кількість характеристик, які не можна описати однією цифрою, наприклад, розподіл електронної щільності в молекулі. Такі характеристики описуються багатьма показниками, що в свою чергу ускладнює їх порівняння та інтерпретацію впливу на токсикологічні властивості ксенобіотика.

Для проведення розрахунків в системі QSAR введено поняття дескриптора [12,14]. Дескриптор — це певна характеристика молекули, яка може бути оцінена відповідним числом. Один дескриптор — одне число, хоча це число може бути розраховане за складною формулою з використанням цілого ряду інших дескрипторів. Таким чином, для кожної молекули існує певна кількість дескрипторів, частина з

яких отримана в результаті незалежних експериментів, частина — шляхом розрахунків з використанням певних програм, наприклад, Hyper Chem, Dragon тощо, і частина — з конкретною метою як комбінація різних дескрипторів [10,13,17]. В результаті підготовчої роботи можна отримати, з одного боку, велику кількість дескрипторів, які описують властивості кожної молекули, і з іншого, — одну єдину цифру, яка описує конкретний вид токсичності зазначеної речовини.

Задача QSAR полягає в тому, щоб шляхом аналізу великої кількості дескрипторів відкинути ті з них, які практично не впливають на досліджуваний параметр токсичності, і визначити ті, які пов'язані з ним. Визначення такого зв'язку проводиться статистичними методами шляхом підбору регресійного рівняння, яке визначає ступінь кореляції між певними дескрипторами та значенням токсичності. Ті дескриптори, які практично не корелюють з токсичністю, відкидаються, а залишаються саме ті, для яких ця кореляція простежується. Чим тісніша кореляція, тим значніше певний дескриптор впливає на токсичність. Часто кращу кореляцію має не один певний дескриптор, а група різних дескрипторів при виконанні множинної кореляції [12]. Встановлена в результаті розрахунків найкраща математична модель і є результатом методу QSAR. Треба зазначити, що стандартні статистичні моделі визначають лише лінійні регресійні рівняння, хоча залежність може бути більш складною, наприклад, квадратичною, експоненційною, зворотною тощо. В таких випадках необхідно в ручному режимі підбирати достатньо складні математичні моделі, що робить задачу ще більш громіздкою, але і більш адекватною.

В наш час активні роботи з QSAR проводять кілька наукових центрів, а саме: в Італії (Milano Chemometrics and QSAR Research Group, Prof. Roberto Todeschini), в Німеччині (Institut für Pharmazie Am Hubland, Würzburg, Dr. Knut Baumann, Petra Kapkova, Ulrike Holzgrabe), Institute of Pharmacology and Toxicology, University of Leipzig, (Peter P., Mager A. and Anje Weber A.; Saxony, Research Group of Pharmacochemistry), в Хорватії

(University of Zagreb, Ines Primazic, Renata Odzak, Vera Simeon-Rudolf, Elza Reiner), Institute for Medical Research and Occupational Health (Bozica Radie, Ana Lucie, Maja Pezaica), в Україні (Національний медичний університет імені О.О. Богомольця; Інститут фізичної хімії імені Л.В. Писаржевського НАН України, Інститут хімії поверхні імені О.О. Чуйка НАН України, Фізико-хімічний інститут імені О.В. Богатського НАН України) тощо.

Напрацьовані методичні підходи з QSAR моделювання та наявність сучасної обчислювальної техніки дозволили розробити значну кількість програм, в тому числі і комерційно доступних, для прогнозування токсичності хімічних сполук на різних етапах створення лікарських засобів (табл. 2) [15]. Одна група програм дозволяє швидко розраховувати велику кількість дескрипторів для кожної індивідуальної речовини (Dragon — до 3200 дескрипторів), інша — обробляти отримані дескриптори і визначати кореляційні зв'язки. Програми HazardExpert, Oncologic, DEREK дозволяють швидко отримати інформацію про токсичність різноманітних сполук на основі їх структури, а програми MetabolExpert, META, METEOR, TIMES прогнозують метаболізм. До найбільш відомих та вдалих розробок слід віднести програму PASS, яка прогнозує специфічні види токсичності і багато інших видів біологічної активності хімічних речовин [10]. І хоча ця програма в явному вигляді не показує користувачу визначену модель, але в неявному вигляді вона її безперечно використовує і дає оцінку ймовірності, що тестована речовина буде проявляти певний вид токсичності (або активності).

Очевидно, що токсикологічні характеристики відіграють значну роль для розкриття моделей QSAR. Розробка програмного забезпечення для здійснення прогнозу токсичності сполук залежить від наявності результатів токсикологічних досліджень. Знайти такі результати можна в токсикологічних базах даних, наприклад, DSSTox (The Distributed Structure-Searchable Toxicity, Public Database Network), VITIC database [15]. Формування бази токсикологічних даних має велике значення для прогнозування ток-

сичності та є новою і необхідною ланкою для вирішення проблеми прогнозування токсичності хімічних сполук. Труднощі побудови бази даних щодо токсичності хімічних сполук пов'язані, головним чином, зі складністю механізмів токсичної дії та різноманітністю структурних особливостей хімічних сполук. В той же час класичний кореляційний QSAR, за звичай, обмежений однорідним гомологічним рядом сполук [11]. Тому є необхідність розробляти нові схеми з метою ефективного дослідження баз даних неоднорідних структур.

Щоб досліджувати взаємозв'язки характеристик сформованої бази даних сполук, які належать до різних класів, пропонують покрокову стра-

тегію: скринінг структур за порівнянням їх подібності та взаємозв'язком між структурою та активністю, зокрема, використовуючи молекулярний польовий аналіз (CoMFA) [12,16]. При цьому виконується така покрокова процедура, яка є прийнятною та ефективною в своїй базі даних.

Після всіх проведених розрахунків і визначення кінцевої моделі прийнято проводити її валідацію (від англійського — valid — дійсний, правильний) [17,18].

Останні роки характеризуються інтенсивним розвитком досліджень кількісних співвідношень структура — токсичність (QSTR — quantitative structure-toxicity relationship) в еко-токсикології з метою оцінювання

токсикологічних ризиків хімічних речовин різних гомологічних рядів [19-24]. Відомі дослідження QSTR, проведені по відношенню до різних біологічних об'єктів — риб, бджіл, птахів (the quail) [25], водоростей (the algae *Scenedesmus obliquus*) та безхребетних [21,26], *Cucumis sativus* [19,27], *Tetrahymena pyriformis* [19,20,22,23,28], *Drosophila melanogaster* [24], *Daphnia magna* [29], *Chlorella vulgaris* [30], *Vibrio fischeri* [31], *Drosophila melanogaster*, *Pimephales promelas* [32], вірусів [33], пухлинних клітин (HeLa) [34], гепатоцитів щурів [1,35,36], мишей, щурів [18,29], гвінейських свиней [5] тощо. Так, показано [19, 20], що здатність гальмувати ріст *Tetrahymena pyriformis* (війчасті про-

Таблиця 2

Програми для здійснення прогнозу токсичності хімічних сполук

Назва	Розробник	Ліцензія	Види токсичності
DEREK	LASHA Limited, http://www.lhasalimited.org	комерційна	гостра токсичність, мутагенність, канцерогенність, сенситивізація шкіри
Oncologic	LogiChem Inc., http://www.logichem.com	безкоштовна	канцерогенність
HazarExpert	CompuDrug, http://www.compudrug.com/hazar	комерційна	нейротоксичність, канцерогенність, мутагенність
TOPKAT	Accelrys Inc., http://www.accelrys.com/products/topcat	комерційна	гостра токсичність, мутагенність, канцерогенність
MCASE, CASE, CASETOX	MultiCASE Inc., http://www.multicase.com	комерційна	гостра токсичність, мутагенність, канцерогенність
ToxScope	LeadScope Inc., http://www.leadscope.cjm/products/txs.htm	комерційна	канцерогенність
ToxFiter	Pharma Algorithms Inc., http://www.Ap-algorithms.com_filter.htm	комерційна	гостра токсичність
ECOSAR	U.S.Environmental Protection Agency. http://www.epa.gov/oppt/newchems/tools/21ecosar.htm	комерційна	потенційна токсична схильність
ToxExpress System	Gene Logic, http://www.genelogic.com	комерційна	потенційна токсична схильність
ZINC+ OpenEye	http://www.zinc.docking.org ; http://www.eyesopen.com/	безкоштовна	елементи токсичності - пошукові фільтри

тозойні, $\log 1/IGC_{50}$), встановлена на навчальній вибірці ароматичних сполук ($n=203$), залежить від показників їх ліпофільності ($\log K_{ow}$) та енергії нижньої вакантної молекулярної орбіталі (E_{lumo}):

$$\log 1/IGC_{50} = 0.40 \log K_{ow} - 0.94 E_{lumo} - 1.27; \quad (1)$$

$n=203, r^2=0.60, s=0.49, F=151.$

Покращення статистичних показників QSTR моделі (1) досягається при використанні максимальної акцепторної суперделокалізації як дескриптора електрофільності (A_{max}):

$$\log 1/IGC_{50} = 0.37 \log K_{ow} + 13.1 A_{max} - 4.30; \quad (2)$$

$n=203, r^2=0.70, s=0.42, F=237.$

Дескриптори QSTR моделей (1,2) є доступними для оцінки їх значень, зручними для використання, інформативними і такими, що піддаються інтерпретації. Так, транспортні властивості сполук пов'язані з коефіцієнтом розподілу в системі октанол — вода, а енергії нижньої вакантної молекулярної орбіталі (E_{lumo}) та показник максимальної акцепторної суперделокалізації (A_{max}) характеризують електрофільність молекули [19,20].

Аналогічні дослідження токсичності ($-\log IGC_{50}$) нітро- та ціано-замішених ароматичних сполук по відношенню до *Tetrahymena pyriformis* приведені в роботі [22], де в якості дескриптору молекулярної структури використали спектральний момент (μ):

$$-\log IGC_{50} = 0.5742 + 3.24 \cdot 10^{-4} \mu_0 \mu_3(H) - 0.025 \mu_2(Dh), \quad (3)$$

$n=151, R^2=0.750, SE=0.376, F=221.574; P=0.000$

Вивчаючи моделі з відгуком поверхні для токсичності ароматичних сполук по відношенню до *Tetrahymena pyriformis*, встановлено, що між токсичністю та одним із молекулярних дескрипторів спостерігається нелінійний зв'язок. Для управління нелінійністю досліджені шість нелінійних моделей. Генералізована адитивна модель (GAM) розвиває концепцію лінійної регресії, дозволяючи лінійній функції бути заміненою згладженою функцією предикторів. Результати

крос-валідації показали, що модель з відгуком поверхні, основана на регресійно-точковому графіку згладжування (ЛОЕСС), мульти-варіантному адаптаційному сплайі (МАРС), нейронній сіті (НН), захищений пурсайт-регресії (ППР), забезпечили задовільну потужність модельного наповнення і прогнозу та придатні до застосування. Але отримані моделі, основані на нелінійних методах, характеризуються труднощами в інтерпретації і консервативні щодо визначення механізмів токсичності [19]. Вони надають можливість отримати наступні статистичні показники — GAM (generalized additive model): $r^2=0.75, s=0.32, F=464.66$; LASSO2 (least absolute shrinkage and selection operator version 2): $r^2=0.73, s=0.33, F=430.96$; LOESS (locally weinghted regression scatter plot smoothing): $r^2=0.75, s=0.32, F=483.81$; MARS (multivariate adaptive regression splines): $r^2=0.73, s=0.33, F=426.92$; NN (neural networks): $r^2=0.73, s=0.33, F=438.49$; PPR (projection pursuit regression) $r^2=0.80, s=0.29, F=647.95$.

При створенні QSTR моделей велике значення мають сучасні уявлення про процеси в організмах, що проходять за участю хімічних речовин. В екотоксикології QSTR моделі на основі механізму дії речовин звичайно розвиваються з більш високою якістю, ніж QSTR без врахування механізму токсичності [23]. Відомо, що сполуки проявляють токсичність за кількома механізмами дії. Так, для фенолів визначають наркотичну, про-електрофільну, яку електрофільну дію та респіраторні порушення. Як зазначають, висока якість QSAR може бути досягнута для сполук із спільним механізмом дії. Shijin Ren розробив підхід прогнозу токсичності за механізмом дії (MI-TP — the mechanism identification-toxicity prediction), порівняно з підходом прямого прогнозу токсичності (DTP — the direct toxicity prediction), використовуючи набір даних, що містить значення токсичності фенолів по відношенню до *Tetrahymena pyriformis*. При цьому розроблено чотири QSTR моделі, основані на механізмах дії похідних фенолів (4-7) та QSTR модель прямого прогнозу токсичності без врахування механізмів дії фенолів (8,9) [23]:

Наркотична дія:

$$1/IGC_{50} = -0.10pKa + 0.50\log D - 0.34E_{lumo} + 0.0024MW - 0.020P_{neg} + 3.69MaxHr;$$

$n=111, R^2=0.92, S=0.27, F=201.57 P<0.0001 \quad (4)$

Респіраторні порушення:

$$1/IGC_{50} = 0.40\log D + 7.34MaxHr;$$

$n=14, R^2=0.95, S=0.39, F=116.64, P<0.0001 \quad (5)$

Проелектрофільні феноли:

$$1/IGC_{50} = 12.07 - 0.50pKa + 1.23E_{homo} - 1.01N_{hdon} + 0.79\log D + 0.083 + 171.41E_{lumo} + P_{neg} + 0.11 SsOH;$$

$n=19, R^2=0.95, S=0.21, F=41.56, P<0.0001 \quad (6)$

М'які електрофільні феноли:

$$1/IGC_{50} = 4.91 + 1.44E_{lumo} - 0.079 P_{neg};$$

$n=18, R^2=0.43, S=0.42, F=5.64, P<0.0149 \quad (7)$

Загальні QSAR-рівняння:

$$1/IGC_{50} = 4.22 - 0.095pKa + 0.38E_{homo} + 0.35\log D - 0.56 E_{lumo} + 0.0028MW - 0.017P_{neg} - 0.61ABSQ_{on} + 0.050SsOH;$$

$n=162, R^2=0.73, S=0.43, F=52.08, P<0.0001 \quad (8)$

$$1/IGC_{50} = -0.33 + 0.33\log D - 0.45E_{lumo} + 0.0028MW - 0.020P_{neg} - 0.52ABSQ_{on} + 0.036SsOH + 2.57MaxHr;$$

$n=200, R^2=0.65, S=0.49, F=54, P<0.0001 \quad (9)$

де E_{lumo} — енергія нижньої молекулярної орбіталі (дескриптор електрофільності);

E_{homo} — енергія верхньої молекулярної орбіталі (дескриптор нуклеофільності);

$\log D$, — логарифм коефіцієнту розподілу сполуки в системі октанол-вода (дескриптор гідрофобності);

MW — молекулярна маса;

P_{neg} — негативно заряджена площа поверхні молекули;

$ABSQ_{on}$ — сума зарядів на атомах азоту та кисню в молекулі;

$MaxHr$ — найбільший позитивний заряд на атомі водню;

$SsOH$ — електротопологічний індекс положення гідроксигруп;

pKa — негативний логарифм першої константи дисоціації;

N_{hdon} — кількість донорів водневих зв'язків.

Моделі QSAR 4-9 були розроблені для прогнозу токсичності. Прогноз токсичності за моделями 4-7 вимагає коректного визначення механізму дії сполук, що не завжди легко здійснити. Токсичність фенолів в наборі зовнішніх даних була прогнозована за обома підходами: MI-TP та DTP. Результати показали, що механізми деяких фенолів в зовнішньому тесті були некоректно передбачені, що призвело до значно завищеної або заниженої оцінки їх токсичності. Таким чином, при виборі моделі прогнозу 4-7 або (8,9) існує компроміс між QSTR за механізмом дії та QSTR, незалежним від нього. В цілому, MI-TP не дає більш точний прогноз токсичності, ніж прямий DTP підхід. Для прогнозу токсичності фенолів QSTR модель без розділення за механізмами дії представляє практичний інтерес.

Прогноз механізму дії сполук здійснюють на основі статистичної класифікації (дискримінантний аналіз молекулярних дескрипторів сполук з невідомим механізмом дії). В цьому випадку після прогнозу механізму дії здійснюють прогноз токсичності за QSTR моделями, які базуються на механізмах дії. Так, токсичність похідних фенолів по відношенню до *Tetrahymena pyriformis* (кількість сполук 206: 163 — навчальна, 43 — тестова вибірки) з врахуванням механізму їх дії (загальний наркоз) отримали модель (10), відсоток коректного передбачення якої 91,9 (86,2) % [23]:

$$1/IGC_{50} = 23,74\log D + 176,63E_{lumo} + 0,19MW + 1,89P_{neg} + 78,00ABSQ_{on} - 4,53SsOH - 257,85E_{homo} + 39,39N_{hdon} - 1274; \quad (10)$$

Розроблені підходи дослідження зв'язку та прогнозу токсичності (канцерогенні, мутагенні, загальнотоксичні ефекти) похідних бензолу за допомогою методу ДСМ автоматичного породження гіпотез, що дозволило виділити структурні фрагменти, які відповідають за зниження токсичності [9]. При цьому структури сполук представляли множиною дескрипторів за допомо-

гою фрагментарного коду суперпозиції підструктур. Із 12 тестових похідних бензолу, представлених для прогнозу, система визначила 9 сполук, токсичність яких перевищує токсичність бензолу.

Відомо, що токсичність похідних бензолу визначається механізмом їх біоактивації в організмі через утворення ареноксидного інтермедіату, енергія (ΔE_{min}) утворення якого може бути визначена квантово-хімічними розрахунками [9]. Залежність показника гострої токсичності для мишей від параметру ΔE_{min} має вигляд (11):

$$\lg LD_{50}(\text{мг/кг}) = 3,56 + 0,76 \Delta E_{min}; \quad (11)$$

$$n=52, r=0.77, F=69.37, s=0.33, p < 0.001.$$

Регресійне рівняння визначення залежності середньо смертельної концентрації для мишей при інгаляційному введенні заміщених бензолів описується однопараметровою моделлю з використанням параметра ΔE_{min} (12):

$$\lg LK_{50}(\text{мг/м}^3) = 4,55 + 0,93 \Delta E_{min}; \quad (12)$$

$$n=23, r=0.93, F=132.68, s=0.10, p < 0.001.$$

QSTR моделювання базується на припущенні того, що токсичність визначається хімічною структурою сполуки, яка дає можливість застосовувати цей підхід до речовин з різноманітних рядів. В цілому в QSTR моделюванні знання фармакологічних механізмів реалізації токсичної дії не є обов'язковим. Однак, найбільш науково обгрутованим і доцільним є QSTR моделювання речовин, мішені для яких відомі, а механізми первинної токсикологічної реакції також встановлені [37,38]. Прикладом QSTR моделювання естрогенної активності сполук є речовини-ліганди естрогенових рецепторів, що можуть викликати порушення гормонального балансу у людини чи тварин [39]. Показано, що визначальним дескриптором естрогенної активності є фенольний індекс, значення якого встановлено рентгеноструктурним аналізом комплексів естрогенового рецептору з аналогами тамоксифену

за специфічним розташуванням фенольного кільця сполук по відношенню до амінокислотних залишків Glu-353 та Arg-394 естрогенового рецептора. Окрім фенольного індекса, до QSTR моделі входять неспецифічні дескриптори — показник гідрофобності logP та дескриптори, що характеризують позитивно заряджену площу молекули (її форму та електронні параметри Jurs-PNSA-2, Jurs-RPCS), а також топологічний дескриптор, що описує діаметр молекули (Sadow-XY). Зазначені неспецифічні дескриптори мають значення для різних речовин рецепторного типу дії [39,40]. Результативність QSTR моделі естрогенної активності перевірена на тестованій вибірці з активними та неактивними сполуками (серед 131 естрагеноактивних сполук 123 виявилися з позитивним прогнозом та серед 101 неактивних сполук — 81 з негативним прогнозом) [39]. Зазначимо, що при цьому було досліджено 150 молекулярних дескрипторів (конформаційних, електронних, квантово-механічних, просторових, топологічних, термодинамічних), з яких лише п'ять відібрано для кінцевої QSAR моделі. До навчальної вибірки сполук, що мають експериментально підтверджену естрогенну активність, застосували правило "п'яти" Ліпінські, яке характеризує 25% сполук як неактивні. Це вказує на неефективність правила Ліпінські для прогнозу даного виду токсичності [39].

Іншими біологічними об'єктами, які можуть брати участь в реалізації токсичної дії, є ацетилхолінестераза (фосфорорганічні сполуки) [41], цитохром (ціаніди) [42], моноаміноксидаза (ароматичні аміни) [16,43], алкогольдегідрогеназа (етилловий спирт) [11], НАД-редуктаза (похідні індолу) [44]. Розроблені моделі QSTR, які створені на підставі результатів взаємодії між хімічними речовинами та їх мішенями — ферментами, рецепторами, іонними каналами тощо. Наприклад, створені 3D QSAR моделі для прогнозування токсичності фосфорорганічних сполук за їх здатністю пригнічувати ацетилхолінестеразу [18].

Побудову QSTR моделей використовують не тільки з метою прогнозу, але і для дослідження механізму гострої токсичності сполук [9,18]. Фосфорорганічні сполуки

(ФОС) добре відомі своєю високою токсичністю. Гостра токсичність ФОС пов'язана, головним чином, з процесом пригнічення ацетилхолінестерази (АХЕ) [18]. Але вимірювання ступеню інгібіції АХЕ в дослідях *in vitro* практично не забезпечує просту лінійну кореляцію з гострою токсичністю ФОС. Для кращого розуміння механізму токсичності ФОС необхідна додаткова інформація, пов'язана з попередньою біотрансформацією ФОС з утворенням токсичних метаболітів, та абсорбцією, розподілом, метаболізмом та екскрецією (ADME для ФОС, так і їх метаболітів), лігандним зв'язуванням, реактивацією ацетилхолінестеразного фосфорилювання, старіння тощо.

Для цього були використані наступні дескриптори: лігандна доступна негативна площа поверхні як загальний ADME дескриптор, реакції фосфорилювання, метаболізму і старіння були оцінені шляхом квантово-хімічних розрахунків ентальпії, а властивість зв'язування в комплексах Міхаеля була розрахована методом порівняльного польового аналізу (CoMFA — Comparative Molecular Field Analysis). Отримана QSTR модель добре корелює з експериментально виміряною гострою токсичністю ($R^2=0,90$) і забезпечує корисний механістичний погляд на глибинну природу токсичності. Прогностичність моделі була оцінена методом вилучення однієї сполуки (крос-валідація, $Q^2=0,82$). Отримана уніфікована модель для прогнозу гострої токсичності (кількість ФОС — 38, ЛД₅₀ відповідає експериментальним даним, отриманим на щурах-самцях при пероральному

введенні, мг/кг маси тварини) включає результати CoMFA, термомічного та ADME аналізів:

$$pLD_{50} = -0.722 - (1,30 \times 10^{-4}) E_{orig} - (1,63 \times 10^{-3}) E_{met} - (5,00 \times 10^{-5}) NASA - (3,60 \times 10^{-3}) E_{s203op} + (2,91 \times 10^{-3}) E_{pls} + (5,40 \times 10^{-4}) E_{s203op\ aged} - (4,87 \times 10^{-3}) E_{alg} + 0,985 CoMFA; \quad (13)$$

$R^2=0,90$, $rmse=0,301$, $F=45,131$. де: E_{orig} — енергія вихідної ФОС (розрахунок проведений напівемпіричним методом AM1), E_{met} — енергія метаболіту сполуки (оксону),

$NASA$ — негативна доступна зона поверхні метаболітної сполуки,

E_{s203op} — енергія комплексу "Ser203-ФОС",

E_{pls} — енергія хімічної групи, що відщеплюється при фосфорилюванні,

$E_{s203op\ aged}$ — енергія комплексу старіння "Ser203-ФОСстаріння",

E_{alg} — енергія групи старіння, що відщеплюється,

CoMFA — розрахований індекс подібності із молекулярного поля взаємодії.

Вибір дескрипторів регресійної моделі (13) оснований на всебічному вивченні молекулярних перетворень ФОС в організмі при врахуванні ризику переобтяження математичного виразу, яке вже проявляється при наявності 7 дескрипторів, що характеризують ADME процеси, але важко навести аргументи для вилучення будь-якого з них (14).

$$pLD_{50} = 2,82 - 0,001 \times 42 E_{orig} + 0,0312 E_{met} - (0,004\ 95) NASA - 0,0364 E_{s203op} - 0,0249 E_{pls} +$$

$$+ 0,005\ 85) E_{s203op\ aged} - 0,0290 E_{alg}, \quad (14)$$

$R=0,71$, $R^2=0,49$, $rmse=0,62$.

Аналіз вкладів дескрипторів, включених в рівняння (13) та (14), показує найсуттєвіший вклад дескриптора CoMFA та наступний важливий вклад E_{pls} . Зниження вкладу дескриптора NASA в рівнянні (13) відбувається за рахунок практично повного представлення тривимірною електростатичного розподілу дескриптором CoMFA. Незважаючи на скорельованість дескрипторів CoMFA та NASA, останній збережений в рівнянні (13) для здійснення прямого порівняння рівняння (14) з рівнянням (13) для визначення відносної важливості різних ефектів ADME та ефектів ковалентного зв'язування (табл. 3).

За даними літератури, при встановленні зв'язку "структура — токсичність" широко використовуються як 2D-, так і 3D-дескриптори [13,17]. Оскільки молекули є тривимірними об'єктами, то очевидно є перевага 3D-дескрипторів. Однак, наведені в публікаціях приклади та результати власних розрахунків свідчать про те, що найбільш складні описання молекул не завжди є найбільш вдалим у порівнянні з простими 2D-дескрипторами [45-48]. В окремих випадках 3D-дескриптори окремо та в поєднанні з 2D-дескрипторами є успішними. В той же час, на величини токсичності може впливати множина факторів, що не описуються 3D-дескрипторами, наприклад, розподіл, акумуляція, неспецифічне зв'язування з білками плазми, метаболізм тощо [17].

За однією із класифікацій [12],

Таблиця 3

Відносна важливість дескрипторів у рівняннях (13) та (14) [18]

Дескриптор	Відносне значення вкладу дескриптору		
	рівняння 13	рівняння 14	%
E_{pls}	0,19	0,72	-74
E_{alg}	0,08	0,22	-64
E_{s203op}	0,08	0,38	-79
E_{met}	0,12	1,0	-88
NASA	0,004	0,17	-98
$E_{s203op\ aged}$	0,01	0,05	-80
E_{orig}	0,01	0,05	-80
CoMFA	1,00	—	+100

всі дескриптори, що входять до QSTR моделей 1-14, можна поділити на дескриптори елементарного рівня (молекулярна маса MW, число донорів водневих зв'язків N_{Hdon} , негативний логарифм першої константи дисоціації pKa), дескриптори структурної формули: топологічні дескриптори (індекс положення гідроксигруп SsOH) та структурні фрагменти в якості дескрипторів (негативно заряджена площа поверхні), дескриптори електронної структури (енергія вищої зайнятої та нижньої вільної молекулярних орбіталей, енергія оптимізованої молекули), заряди на атомах (сума зарядів на атомах азоту та кисню в молекулі $\text{ABSQ}_{\text{оп}}$, найбільший позитивний заряд на атомі водню MaxHr), дескриптори міжмолекулярних взаємодій: дескриптори реакційної здатності (максимальна акцепторна суперделокалізація A_{max}), ліпофільність (логарифм коефіцієнта розподілу сполуки в системі октанол-вода $\log D$), дескриптори комплексоутворення (енергія комплексу "Ser203-ФОС": E_{Ser203op} енергія комплексу старіння "Ser203-ФОС_{старіння}": $E_{\text{Ser203op aged}}$), енергії міжмолекулярних взаємодій (CoMFA), а також енергії молекулярних перетворень: енергія групи

старіння, що відщеплюється (E_{alg}), енергія групи, що відщеплюється при фосфорилюванні E_{pls} , енергія метаболітної сполуки (оксону) E_{met} , енергія утворення ареноксидного інтермедиату ($\Delta E_{\text{мін}}$).

Варто підкреслити важливу роль квантово-фармакологічних досліджень [45 — 53] для прогнозування токсичності. Найбільш широкі застосування в QSAR-моделях для токсикології знайшли напівемпіричні квантово-хімічні методи [54 — 56]. Це зумовлено специфікою даних досліджень — зазвичай токсикологічний скринінг проводиться для багатьох тисяч сполук, тому співвідношення швидкість/якість у напівемпіричних розрахунках в даному випадку є оптимальним. Використання класичних квантово-хімічних дескрипторів у QSAR-моделях дало змогу прогнозувати такі важливі токсикологічні властивості речовин, як коефіцієнт проникнення через шкіру та індекси подразнення шкіри і очей для органічних кислот, основ, фенолів. Методами AM1 та PM3 здійснено прогнозування місць гідроксилювання в ряду похідних фторбензолу цитохромом P450 (дескриптори — електронна густина граничних орбіталей), визначення рівня р-

гідроксилювання похідних аніліну цитохромом (дескриптор — енергія вищої зайнятої молекулярної орбіталі), розрахунок рівня кон'югації похідних фторнітробензолу з глутатионом, каталізованого S-трансферазою (дескриптор — енергія нижчої вакантної молекулярної орбіталі), прогнозування рівня кон'югації двозаміщених похідних 1-хлоро-4-нітробензолу з глутатионом, каталізованого S-трансферазою (дескриптор — енергія нижчої вакантної молекулярної орбіталі та об'єм Ван-дер-Ваальса), рівня мутагенності та гострої токсичності (LD_{50}) ароматичних та гетероциклічних сполук (дескриптор — енергія нижчої вакантної молекулярної орбіталі) [54-58].

На сьогодні методи QSAR в токсикології ефективно розвиваються, впроваджуються нові підходи, в яких використовуються відтворення просторової структури молекул та особливості міжмолекулярних взаємодій. Заслужують на увагу підходи, в яких дескриптори описують стеричні, електростатичні взаємодії, водневі зв'язки, а також дескриптори, що характеризують ADME процеси.

ЛІТЕРАТУРА

1. Siraki A. G., Chevaldina T., O'Brien P. J. Application of quantitative structure-toxicity relationships for acute NSAID cytotoxicity in rat hepatocytes // *Chem.-Biol. Interact.* — 2005. — V.151. — P.177-191.
2. Soffersa A.E.M.F., Boersmaa M.G., Vaesb W.H.J. et al. Session 8: Integration of in vitro testing (Tier Testing Strategies, QSAR) computer-modeling-based QSARs for analyzing experimental data on biotransformation and toxicity // *Toxicol. in Vitro.* — 2001. — V.15. — P.539-551. — www.elsevier.com/locate/toxinvit.
3. Yun Tang, Kai-Xian Chen, Hua-Liang Jiang, Ru-Yun Ji. QSAWQSTR of fluoroquinolones: an example of simultaneous analysis of multiple biological activities using neural network method // *J. Med. Chem.* — 1998. — V.33. — P.647-658.
4. Enslein K., Gombar V. K. Structure-activity relationship n carcinogenesis and mutagenesis / О II.3. — TOPCAT 5.0 and modulation of toxicity. — S.14.
5. Enslein K., Gombar V. K., Blake B. W. et al. A quantitative structure-toxicity relationships model for the dermal sensitization guinea pig maximization assay // *Food Chem. Toxicol.* — 1999. — V.35. — P.1091-1098.
6. Kuz'min V., Artemenko A., Muratov E. et al. QSAR analysis of cytotoxicity in HeLa cells // *Progr. Abstr. / Antiviral Research.* — 2008. — V. 78. — A1-A76.
7. Osborne G, Gruninger S. <<http://jcsmr.anu.edu.au/facslab/facshome.html>> 2001.
8. Трахтенберг И.М., Шефтель В.О., Оникиенко Ф.А. Проблемы нормы в токсикологии. — М.: Медицина, 1991. — С. 44-50.
9. Блинова И.Г., Харчевникова Н.В. Прогноз токсичности замещенных бензолов с помощью ДСМ-метода автоматического порождения гипотез и квантовохимических расчетов // *Хим.-фарм.журн.* — 2000. — Т.34, №4. — С.44-50.
10. <http://www.ibmh.msk.su/PASS>
11. Hansch C., Klein T., McClarin J. et al. A quantitative structure-activity relationship and molecular graphics analysis of hydrophobic effects in the interactions of inhibitors with alcohol dehydrogenase // *J. Med. Chem.* — 1986. — V.29. — P.615-620.
12. Раевский О.А. Дескрипторы молекулярной структуры в компьютерном дизайне биологически активных веществ // *Усп. химии.* — 1999. — Т.68, №6. — С. 555-575.
13. Todeschini R., Dragon C.V. Software version 2.1. — 2002. — <http://www.disat.unimib.it>
14. Todeschini R., Consonni V. Handbook of Molecular Descriptors. — Weinheim (Germany): Wiley-VCH, 2000. — 680 p.
15. Cronin M. Opportunities for computer-aided prediction of toxicity in drug discovery / *Business Briefing: Pharmacogenetics.* — 2003. — P.50-52.
16. Medvedev A.E., Veselovsky A.V., Shvedov V.I. et al. Inhibition of monoamine oxidase by pirindole analogues: 3D-QSAR and CoMFA analysis // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* — 1998. — V.38. — P.1137-1144.
17. Головенко Н.Я. Физико-химическая фармакология. — Одесса: Астропринт, 2004. — 718 с.
18. Jian-Xin Guo, Jay J.-Q. Wu, Wright J. B., Lushington G. H. Mechanistic insight into acetylcholinesterase inhibition and acute toxicity of organophosphorus compounds: a

- molecular modeling study // *Chem. Res. Toxicol.* — 2006. — V. 19. — P. 209-216.
19. Shijin Ren. Modeling the toxicity of aromatic compounds to *tetrahymena pyriformis*: the response surface methodology with nonlinear methods // *J. Chem. Comput. Sci.* — 2003. — V. 43. — P. 1679-1687.
20. Cronin M.T.D., Manga N., Seward J.R. et al. Parametrization of electrophilicity for the prediction of the toxicity of aromatic compounds // *Chem. Res. Toxicol.* — 2001. — V. 14. — P. 1498-1505.
21. Guang-Hua Lu, Xing Yuan, Yang-Hui Zhao. QSAR study on the toxicity of substituted benzenes to the algae (*Scenedesmus obliquus*) // *Chemosphere.* — 2001. — V. 44. — Is. 3. — P. 437-440.
22. Gonzalez M. P., Diaz H. G., Cabrera M. A., Ruiz R. M.. A novel approach to predict a toxicological property of aromatic compounds in the *Tetrahymena pyriformis* // *Bioorg. Med. Chem.* — 2004. — V. 12. — Issue 4. — P. 735-744.
23. Shijin Ren. Ecotoxicity prediction using mechanism- and non-mechanism-based QSARs: a preliminary study // *Chemosphere.* — 2003. — V. 53. — Issue 9. — P. 1053-1065.
24. Chroust K., Pavlova M., Prokop Z. et al. Quantitative structure — activity relationships for toxicity and genotoxicity of halogenated aliphatic compounds: wing spot test of *drosophila* // *Ibid.* — 2007. — V. 67. — Issue 1. — P. 152-159.
25. Toropov A.A., Benfenati E. Optimisation of correlation weights of SMILES invariants for modelling oral quail toxicity // *Eur. J. Med. Chem.* — 2007. — V. 42. — P.613-616. — <http://www.elsevier.com/locate/ejmech>.
26. Xiu-Fen Yan, He-Ming Xiao, Xue-Dong Gong, Xue-Hai Ju. Quantitative structure — activity relationships of nitroaromatics toxicity to the algae (*Scenedesmus obliquus*) // *Ibid.* — 2005. — V. 59. — Issue 4. — P. 467-471.
27. Wang X., Sun C., Wang L. Quantitative structure — activity relationships for the inhibition toxicity to root elongation of *Cucumis sativus* of selected phenols and interspecies correlation with *Tetrahymena pyriformis* // *Ibid.* — 2002. — V. 46. — P. 153-161.
28. Roy D. R., Parthasarathi R., Maiti B. et al. Electrophilicity as a possible descriptor for toxicity prediction // *Bioorg. Med. Chem.* — 2005. — V.13. — P.3405-3412.
29. Moudgal C.J., Lipscomb J.C., Bruce R.M. Potential health effects of drinking water disinfection by-products using quantitative structure toxicity relationship // *Toxicology.* — 2000. — V. 147. — P.109-131. — www.elsevier.com/locate/toxicol
30. Roy K. Gopinath Ghosh QSTR with extended topochemical atom (ETA) indices. 9. Comparative QSAR for the toxicity of diverse functional organic compounds to *Chlorella vulgaris* using chemometric tools // *Chemosphere.* — 2007. — V.70. — P.1-12. — www.elsevier.com/locate/chemosphere
31. Roy K., Ghosh G. QSTR with extended topochemical atom indices. Part 5: Modeling of the acute toxicity of phenylsulfonyl carboxylates to *Vibrio fischeri* using genetic function approximation // *Bioorg. Med. Chem.* — 2005. — V.13. — P.1185-1194.
32. Gonzalez M.P., Helguera A.M., Cabrerab M.A. Quantitative structure-activity to predict toxicological properties of benzene derivative compounds // *Ibid.* — 2005. — V.13. — P.1775-1781.
33. Toropov A. A., Benfenati E.. Optimisation of correlation weights of SMILES invariants for modelling oral quail toxicity // *J. Mol. Graph. Model.* — 2008. — V.26. — P.916-934. — www.elsevier.com/locate/JMGM.
34. Moridani M. Y., Galati G., O'Brien P. J. Comparative quantitative structure toxicity relationships for flavonoids evaluated in isolated rat hepatocytes and HeLa tumor cells // *Chem. Biol. Interactions.* — 2002. — V.139. — P.251-264 — www.elsevier.com/locate/chem-biont.
35. Moridani M. Y., Siraki A., Chevaldina T et al. Quantitative structure toxicity relationships for catechols in isolated rat hepatocytes // *Ibid.* — 2004. — V. 147. — P.297-307.
36. Moridani M. Y., Siraki A., O'Brien P. J. Hepatocyte report Quantitative structure toxicity relationships for phenols in isolated rat hepatocytes // *Ibid.* — 2003. — V.145. — P.213-223. — www.elsevier.com/locate/chembiont.
37. Голиков С.Н., Саноцкий М.В., Тиунов Л.А. Общие механизмы токсического действия. — М.: Медицина, 1986. — 280 с.
38. Garg D., Gandhi T., Mohan C. G. Exploring QSTR and toxicophore of hERG K⁺ channel blockers using GFA and HypoGen techniques // *J. Mol. Graph. Model.* — 2008. — V.26. — P.966-976. — www.elsevier.com/locate/JMGM.
39. Hong H., Tong W., Fang H. et al. Prediction of estrogen receptor binding for 58000 chemicals using an integrated system of a tree-based model with structural alerts // *Environ. Health Res.* — 2002. — P.1232-1238.
40. Ekins S., Swaan P.W. Development of computational models for enzymes, transporters, channels and receptors relevant to ADME/TOX // *Res. Comp. Chem.* — 2004. — V.20. — P.333-415.
41. Spassova D.P., Singh A.K. QSAR for acetylcholinesterase inhibition and toxicity of two classes of phosphoramidothioates // *SAR QSAR Environ Res.* — 2001. — V.11, №5-6. — P.453-471.
42. Levis D.F.V. Structural characteristics of human P450 involved in drug metabolism: QSARs and lipophilicity profiles // *Toxicology.* — 2000. — V.144. — P.197-203.
43. Soffers A.E.M.F., Ploeman J.H.T.M., Moonen M.J.H. et al. Regioselectivity and quantitative structure-activity relationships for the conjugation of a series of fluoronitrobenzenes by purified glutathione S-transferase enzymes from rat and man // *Chem. Res.* — 1996. — V.9. — P.638 — 646.
44. Khadikar P., Jaiswal M., Gupta M. et al. QSAR studies on 1,2-dithiole-3-thiones: Modeling of lipophilicity, quinone reductase specific activity, and production of growth hormone // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* — 2005. — V.15. — P.1249-1255.
45. Turabekova M. A., Rasulev B. F., Dzhakhangirov F. N., Salikhov S. I. Aconitum and Delphinium alkaloids "Drug-likeness" descriptors related to toxic mode of action // *Environm. Toxicol. and Pharmacol.* — 2008. — V.25. — P.310-320.
46. Бухтіарова Т.А., Бобкова Л.С., Хоменко В.С. та ін. Моделювання і прогнозування активності неопіатних анальгетиків // *Ліки.* — 2001. — №3-4. — С. 74-80.
47. Мохорт М.А., Бобкова Л.С., Киричок Л.М. та ін. Прогнозування біологічних властивостей оксимних та безоксимних четвертинних піридинових сполук // *Совр. пробл. токсикол.* — 2002. — №2. — С. 79-83.
48. Loader R.J., Singh N., O Malley, Popelier P.L.A. The cytotoxicity of ortho alkyl substituted 4-X-phenols: A QSAR based on theoretical bond lengths and electron densities // *Bioorg. Med. Chem. Let.* — 2006. — V. 16, Issue 5. — P. 1249-1254.
49. Загородний М.І., Небесна Т.Ю. Таурин: квантово-фармакологічні властивості // *Лік. спр.* — 2007. — С. 103-107.
50. Небесна Т.Ю., Чекман І.С. Дослідження квантово-хімічних властивостей бета-адреноблокаторів — атенололу, метопрололу, пропранололу // *Наук. вісн. Нац. мед. універс. імені О.О. Богомольця.* — № 4. — 2006. — С. 79-86.
51. Небесна Т.Ю., Чекман І.С. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей адреналіну // *Доп. НАН України.* — 2007. — № 7. — С. 197-202.
52. Чекман І.С., Небесна Т.Ю. Дослідження залежності "структура-активність" для α -1A-адреноблокаторів із групи похідних апорфіну / *Мат. VII Всеукр. наук.-практ. конф. з міжн. участю.* — Харків, 2007. — С. 103.
53. Яковлєва І.Ю., Чекман І.С., Небесна Т.Ю. та ін. Дослідження квантово-фармакологічних властивостей

- диметиламіноетилового ефіру янтарної кислоти (яктону) і прогнозування його фармакологічних властивостей на основі структури молекули // Вісн. проблем біології і медицини. — 2008. — № 1. — С. 160-168.
54. Zvinavashe E., Murk A.J., Vervoort J.J.M. et al. Quantum chemistry based QSAR prediction and priority setting for toxicity of nitrobenzenes on EINECS list // *Env. Toxicol. Chem.* — 2006. — V. 9. — P. 2313-2321.
 55. Robert D., Carb -Dorca R. Aromatic compounds aquatic toxicity QSAR using molecular quantum similarity measures // *SAR QSAR Env. Res.* — 1999. — V.10, № 5. — P. 401-422.
 56. Price N.R., Watkins R.W. Quantitative structure-activity relationships (QSAR) in predicting the environmental safety of pesticides // *Pestic. Outlook.* — 2003. — V. 14, № 127. — P. 129-134.
 57. Chen C., Yang J. MI-QSAR models for prediction of corneal permeability of organic compounds // *Act. Pharmacol. Sin.* — 2006. — V. 27, № 2. — P. 193-204.
 58. Zhang L., Zhou P., Yang F. et al. Computer-based QSARs for predicting mixture toxicity of benzene and its derivatives // *Chemosphere.* — 2007. — V. 67, № 2. — P. 396-401.

*Л.С. Бобкова, И.С. Чекман, А.П. Яворовский,
Т. Ю. Небесна, Т. О. Зинченко*

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА QSAR В ТОКСИКОЛОГИИ

Обобщены результаты международных исследований по решению проблемы прогноза токсичности на основе физико-химических свойств химических веществ, а также рассмотрены дескрипторы, встречающиеся в QSTR-моделях. Описаны программы и методические подходы, которые используются для проведения расчетов. Показана область применения таких моделей. Определены методы их валидации и статистические показатели прогностичности. Приведены наиболее часто используемые QSTR модели для определенных групп химических веществ. Показано, что использование QSAR в токсикологии основывается на исследованиях по квантовой фармакологии.

*L.S. Bobkova, I.S. Chekman, A.P. Yavorovskiy,
T. Yu. Nebesna, T.O. Zinchenko*

USE OF QSAR METHODOLOGY IN TOXICOLOGY

International scientific results in structure-based toxicity prognosis are summarized, and also the most common physico-chemical descriptors for QSTR models are considered. Computer programs and methodical approaches to calculations are described. Field of these models application is shown. Validation methods and statistical prognostic characteristics of QSTR-models are defined. The most important QSTR models for some groups of substances are given. It is shown that QSAR using in toxicology is based on quantum-pharmacological investigations.