

QSAR-моделирование антифузариозной активности органических соединений

В. В. Важев^{1✉}, Б. Г. Мунарбаева¹, Н. В. Важева², М. А. Губенко²

¹ Костанайский социально-технический университет имени З. Алдамжар, Костанай, Республика Казахстан

² Костанайский региональный университет имени А. Байтурсынова, Костанай, Республика Казахстан

✉ E-mail: vladimir.vazhev@gmail.com

Аннотация. Цель – изучение возможности прогнозирования фунгицидной активности большого массива органических соединений разных классов в отношении *Fusarium oxysporum*. **Методы.** Исследование базируется на методологии QSAR. В качестве показателя фунгицидной активности использована логарифмическая форма минимальной концентрации препарата, ингибирующей видимый рост патогена, lgMIC. Для построения прогнозных моделей отобраны 515 соединений, данные об ингибирующей активности которых получены с сайта ChEMBL. Структура соединений описана дескрипторами молекулярной структуры, вычисляемыми компьютерной программой Dragon 7, всего использовано 1600 дескрипторов. Расчеты производились с помощью компьютерной программы PROGROC (PROGgram ROBustness Calculation), основанной на алгоритмах, которые позволяют использовать число дескрипторов, превышающее количество веществ без предварительного отбора. **Результаты.** Было построено несколько моделей с размерами контрольной выборки в пределах 51–61 % от общего числа соединений со следующими статистическими показателями: коэффициент корреляции $R = 0,95 \dots 0,978$, стандартное отклонение $s = 0,17 \dots 0,25$. При проверке валидности моделей с помощью скользящего контроля получены показатели: $R = 0,923$ и $s = 0,29$, средняя абсолютная ошибка равна 0,24. **Научная новизна** исследования заключается в том, что впервые выполнено прогнозирование фунгицидной активности большого массива органических соединений разных классов в отношении *Fusarium oxysporum* с высокими статистическими показателями и с оценкой предсказательной силы моделей перекрестной проверкой leave-one-out. В режиме скользящего контроля выполнены также расчеты lgMIC для фунгицидов, экспериментальные данные о токсичности которых по отношению к *Fusarium oxysporum*, отсутствуют.

Ключевые слова: QSAR, органические вещества, фунгицидная активность, *Fusarium oxysporum*, минимальная ингибирующая концентрация MIC, lgMIC, дескрипторы, Dragon, PROGROC, модели, прогнозирование.

Для цитирования: Важев В. В., Мунарбаева Б. Г., Важева Н. В., Губенко М. А. QSAR-моделирование антифузариозной активности органических соединений // Аграрный вестник Урала. 2021. № 05 (208). С. 55–62. DOI: 10.32417/1997-4868-2021-208-05-55-62.

Дата поступления статьи: 29.03.2021, **дата рецензирования:** 06.04.2021, **дата принятия:** 26.04.2021.

Постановка проблемы (Introduction)

Грибы рода *Fusarium* класса аскомицетов имеют широкое распространение по всему земному шару. Интерес исследователей к ним был прежде всего связан с тем, что большинство представителей рода *Fusarium* являются фитопатогенами и наносят существенный ущерб производству сельскохозяйственных культур, особенно злаков. Обладая широким диапазоном приспособительных реакций, грибы этого рода поражают более 200 видов культурных и дикорастущих растений, вызывая их трахеомикозное увядание, задержку роста, корневые и стеблевые гнили, «черную ножку» сеянцев и др. Наиболее распространенными являются грибы вида *Fusarium oxysporum*, вызывающие болезни типа увядания и поражающие сосудистую систему растений [1, с. 118–120].

В последние годы проблема фузариоза приобрела дополнительную остроту, поскольку установлено, что грибы *Fusarium* продуцируют целый ряд микотоксинов. Наиболее обширной группой токсических метаболитов являются трихотеценовые микотоксины, в частности, дезоксиниваленол (DON), также зеараленон (ZEN), фумонизины. В связи с изменением климата микотоксины, ранее не встречавшиеся в странах с более холодным климатом, все сильнее загрязняют кормовые продукты [2, с. 175]. Загрязнение зерна и зернопродуктов фузариотоксинами во всех регионах возделывания зерновых становится актуальной проблемой. Являясь факультативными фитопатогенами, *Fusarium* могут контаминировать зерно своими токсическими метаболитами как при вегетации растений в полевых условиях, так и при хранении зерна с влаж-

ностью более 13–15 %. Регламенты содержания наиболее часто встречающихся в зерне и зернопродуктах DON и ZEN установлены в РФ, странах Европейского союза и ВТО [3, с. 15–16]. Через продукты растительного и животного происхождения микотоксины попадают в организм человека. В последнее время в литературе появляется все больше сведений о клинических и эпидемиологических аспектах инфекции, вызванных *Fusarium* [4, с. 65].

Таким образом, тема фузариоза является многоплановой. Гриб причиняет существенный ущерб сельскохозяйственной и пищевой промышленности, исчисляемый сотнями миллионов долларов ежегодно [5, с. 85]. Проблема фузариозного заражения сельскохозяйственных культур смыкается с проблемой обеспечения безопасности пищи и сохранения здоровья человека. Грибы *Fusarium* действуют не только как факторы патогенности по отношению к растениям, но и, продуцируя микотоксины, представляют угрозу здоровью человека и животных.

Большой экономический ущерб, многообразные негативные последствия фузариозного заражения растений стимулируют проведение исследований в различных направлениях – от биологии, видового разнообразия *Fusarium*, географического распространения, экологических особенностей до разработки и применения средств профилактики и подавления фузариоза. Применение фунгицидов в современном производстве сельскохозяйственных культур является необходимостью, причем сами препараты и стратегии их использования должны постоянно обновляться, чтобы по возможности избежать выработки устойчивости к препаратам.

В недавно опубликованном обзоре [6, с. 876] отмечается, что резистентность патогенных микроорганизмов остается одной из самых острых проблем современности, а снижение риска ее развития у фитопатогенных грибов – актуальной задачей сельскохозяйственной науки. В настоящее время зафиксированы случаи возникновения резистентности почти против всех основных классов фунгицидов у самых разных видов фитопатогенов [6, с. 878].

Выявление потенциальных фунгицидов, так же как и носителей других видов биологической активности, экспериментальным путем – длительная и дорогостоящая процедура. Оценить биоактивность синтезированных соединений без проведения лабораторных испытаний позволяет компьютерный вычислительный эксперимент. Широкое применение получила методология KCCA (количественные соотношения, структура, активность), или чаще используемая аббревиатура QSAR (Quantitative Structure-Activity Relationship), основанная на описании структуры химического соединения с помощью набора численных характеристик (дескрипторов) и построении статистических моделей связи между значениями дескрипторов и величиной биологической активности. Используются разновидности QSAR – методы CoMFA (Comparative Molecular Field Analysis) и CoMSIA

(Comparative Molecular Similarity Indices Analysis). Они устанавливают корреляции между параметрами биологической активности и структурными и пространственными характеристиками молекул веществ.

В ходе вычислительного эксперимента строятся модели, прогностические возможности которых и качество прогнозирования желаемой биологической активности в первом приближении характеризуются обычно коэффициентом корреляции R (или R^2) и стандартным отклонением s . Более точно предсказательную силу модели можно оценить, осуществляя перекрестную проверку на достоверность с помощью процедуры скользящего контроля (LOO – leave-one-out) и расчетом коэффициента корреляции q^2 .

В исследованиях последних лет методы QSAR также интенсивно используются для выявления различных видов биологической активности химических соединений, в том числе антибактериальной и антигрибковой. Фунгицидная активность оценивается такими показателями, как концентрация полумаксимального ингибирования IC_{50} ; полумаксимальная эффективная концентрация EC_{50} , вызывающая эффект, равный половине максимального возможного для данного вещества; минимальная концентрация препарата, ингибирующая видимый рост патогена, MIC (или эти показатели в логарифмической форме).

Так, в работе [7, с. 6106] показано, что синтетические производные 1,4-бензоксазин-3-онов обладают многообещающей антимикробной активностью в сравнении с их природными аналогами. Для построения моделей QSAR из литературных источников были отобраны 111 соединений с известными значениями минимальной ингибирующей концентрации (MIC). Для каждого типа микроорганизмов модели были созданы путем множественной линейной регрессии с использованием генетического алгоритма для выбора дескриптора. Модели, полученные для грамположительных и грамотрицательных бактерий, показали хорошую предсказательную силу ($q^2 = 0,88$ и $0,85$ соответственно), тогда как модели для грибов характеризуются низкими результатами $q^2 = 0,48$ и $0,68$ [7, с. 6109]. По мнению авторов, основной причиной низкого качества моделей может быть гетерогенность значений MIC противогрибковых препаратов.

Антифунгальная активность 36 синтезированных α -бензилиден- γ -лактонных соединений оценивалась *in vitro* против шести патогенных грибов растений, для *B. cinerea* и *C. Lagerarium* определяли показатель IC_{50} [8, с. 1284]. QSAR-модель количественного отношения «структура – активность» выявила высокую корреляцию противогрибковой активности с молекулярными структурами соединений по показателю IC_{50} для грибка *B. Cinerea*, ($R^2 = 0,961$).

Для 20 производных пиразола, из которых пять были вновь синтезированными, проведено 3D-QSAR-исследование активности против трех бактериальных штаммов (*B. subtilis*, *M. luteus* и *E. coli*) и одного штамма грибка (*Fusarium oxysporum* f.sp. *albedinis*) по показателю IC_{50} . Два соединения, имеющие фениль-

ные фрагменты, показали *in vitro* эффективное противогрибковое действие по отношению к *Fusarium oxysporum* [9, с. 1785]. Авторами отмечено, что наличие в соединениях заместителей ($-\text{COOH}$), ($-\text{Br}$) группы и фенильного фрагмента соответствует повышению антибактериального и противогрибкового действия. Расчетные значения эффективности ингибирования бактериальной и фунгальной активности были близки к экспериментальным значениям, что свидетельствует о том, что QSAR-метод адекватно подходит для прогнозирования указанных свойств [9, с. 1791, 1793].

На основе QSAR-анализа для наборов из 38 тиadiaзолов и 21 производного 1,2,3-триазолов найдены количественные закономерности «структура – фунгицидная активность» для трех объектов, в том числе в отношении *Fusarium oxysporum cucumerinum* [10, с. 60]. Авторами установлено, что для 1,2,3-тиadiaзолов фунгицидную активность определяют топологические дескрипторы, средний молекулярный вес, значение атомного ван-дерваальсового радиуса для атомов углерода, значение атомной поляризуемости для атомов углерода, в то время как для 1,2,3-триазолов основную роль играет набор совершенно других дескрипторов: теплота образования, электронная энергия, потенциал ионизации, энергия ВЗМО, количество вращающихся связей.

Группой авторов продолжены исследования производных 1,2,4-триазола, которые имеют широкий спектр биологической активности, а также представляют интерес в отношении фунгицидного действия [11, с. 45]. В QSAR-исследовании противогрибковой активности *E*- и *Z*-изомеров производных трифторметил-замещенного 1,2,4-триазола относительно *Fusarium oxysporum f. sp. cucumerinum* было использовано несколько подходов к моделированию. Лучшие результаты получены с помощью SVM-модели для *Z*-изомеров по сравнению с *E*-изомерами [11, с. 53].

Среди синтезированных *N*, *S*-диалкилдитиокарбаматов были отмечены ингибиторы роста мицелия *F. oxysporum* ($\text{IC}_{50} < 80 \text{ мкМ}$) [12, с. 13710]. Наборы соединений были использованы для изучения комплексной трехмерной количественной взаимосвязи «структура – активность» (3D-QSAR) методом CoMFA. Для внутренней оценки устойчивости модели использовались вычисления значений R^2 , перекрестной проверки q^2 и *F*-теста из обучающего набора данных. Полученная модель CoMFA имела значимые характеристики $R^2 = 0,812$; $q^2 = 0,771$. Согласно этой модели, синтезированные соединения, содержащие пространственные объемные электроноакцепторные группы в дитиокарбаматном фрагменте, могут рассматриваться как перспективные ингибиторы *F. oxysporum* [12, с. 13718].

Метод CoMFA был также применен к новым производным пиразолкарбоксамидов и ниацинамида, которые испытывались на противогрибковую активность к четырем фитопатогенным грибам (один из

рода *Fusarium* – *F. Graminearum*) по показателю EC_{50} [13, с. 3000]. Прогностическая способность моделирования характеризовалась перекрестной проверкой, $q^2 = 0,578$.

Для поиска эффективных противогрибковых агентов используются различные стратегии, в том числе и в направлении синтеза и исследования аналогов природных средств, вырабатываемых растениями в ответ на контакт с фитопатогеном. Набор из 21 синтетического индолсодержащего аналога фитоалексина был оценен в качестве ингибиторов против фитопатогена *F. oxysporum* [14, с. 1]. Аналоги фитоалексина рассматриваются авторами как биоизостеры. Вычислительный эксперимент включал ряд методов, в том числе докинг (стыковку) соединений с активными центрами ряда ферментов *Fusarium*, анализ CoMFA набора соединений, проверку моделей методами исключения одного (LOO) и исключения многих (LMO). Проведенное исследование указывает на потенциал индолсодержащих биоизостеров на основе фитоалексина в качестве противогрибковых средств [14, с. 18].

Аналоги фузарубина *Fusarium oxysporum f. sp. ciceris* были исследованы на противогрибковую активность *in vitro* против пяти почвенных фитопатогенных грибов [15, с. 78]. Возможный механизм действия этих соединений был изучен с использованием молекулярного докинга и моделирования против трех целевых ферментов, которые выявили аффинность связывания рецепторного лиганда.

Таким образом, можно констатировать, что QSAR-исследования в различных модификациях широко используются в процессах выявления различных видов биологической активности химических веществ. Что касается выбора соединений для проверки на фунгицидное действие, то прослеживается тенденция отбирать для прогнозирования антигрибковой активности небольшие группы родственных соединений, в основном рассматриваются производные самой большой группы фунгицидов триазолов, тиadiaзолов, пиразолов. В то же время в мире синтезировано огромное число органических соединений, среди которых, возможно, есть вещества, проявляющие фунгицидные свойства. Необходимо иметь инструменты обработки больших массивов данных и отбора из них потенциальных носителей антигрибковой активности.

Методология и методы исследования (Methods)

Цель настоящего исследования – изучить возможность прогнозирования фунгицидной активности большого массива органических соединений разных классов в отношении *F. oxysporum* с оценкой предсказательной силы моделей перекрестной проверкой на достоверность с помощью процедуры скользящего контроля. В качестве показателя фунгицидной активности использована минимальная концентрация препарата, ингибирующая видимый рост патогена, в логарифмической форме, lgMIC .

Данные об ингибирующей активности химических соединений и их структуры в виде смайлов (smiles) получены на сайте ChEMBL [16], где содер-

жаты химические базы данных из биологически активных молекул.

Были отобраны 515 индивидуальных соединений с установленными значениями MIC и с молекулярных массами в диапазоне 142–1249. Все нестандартные способы выражения концентраций приведены в предпочтительно используемую на сайте наномолярную (nM) концентрацию и прологарифмированы. Необходимо отметить, что в данной работе используется именно наномолярная концентрация MIC, логарифм которой имеет для выбранных соединений положительные значения в диапазоне от 2,63 до 8,38.

Структура соединений была представлена в виде числовых описателей – дескрипторов молекулярной структуры, вычисляемых с помощью компьютерной программы Dragon7. Было отобрано 1600 дескрипторов с коэффициентом взаимной корреляции не более 0,99.

Для расчетов была использована созданная нами компьютерная программа PROGROC (PROGram ROBustness Calculation), эффективность которой продемонстрирована при прогнозировании параметров токсичности органических соединений для *Tetrahimena pyriformis* [17], *Toxoplasma gondii* [18] и др. Программа основана на алгоритмах, позволяющих использовать число дескрипторов, превышающее количество веществ без предварительного от-

бора. Качество прогнозирования характеризовалось коэффициентом корреляции R между прогнозируемыми и экспериментальными значениями lgMIC и стандартным отклонением s .

Для нормализации различных дескрипторов осуществлялось приведение каждого вектора-столбца к единичной длине:

$$d_{ij} \rightarrow \frac{d_{ij}}{\sum_{k=1}^m d_{kj}^2},$$

где d_{ij} – значение дескриптора с номером j для вещества i , m – количество веществ.

Результаты (Results)

Было построено несколько моделей lgMIC с варьирующим числом веществ в контрольной и тренировочной выборках от общего количества 515 соединений. При моделировании биологического отклика доля контрольной (тестируемой) выборки считается достаточной, если в ней представлено около 10–30 % от всего набора веществ. Например, в рассмотренной выше работе [8, с. 1287] в состав контрольной выборки включено 9 соединений из 36; в работе [10, с. 60] в контрольный массив включено 12 тиадиазолов из 38 соединений. Для повышения значимости результата

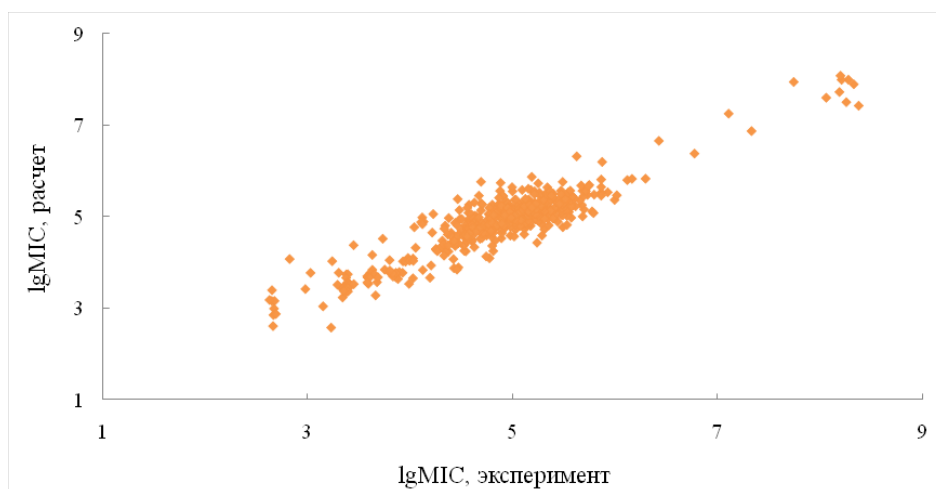


Рис. 1. Корреляция между экспериментальными и вычисленными значениями lgMIC по молекулярным дескрипторам, скользящий контроль

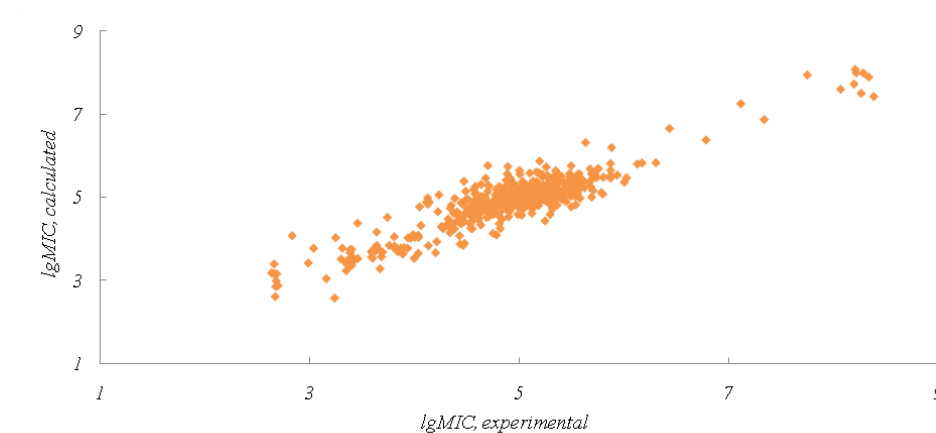


Fig. 1. Correlation between the experimental and calculated values of lgMIC by molecular descriptors, with cross-validation

размер контрольной выборки нами увеличивался до 50 % и более, что создавало более жесткие условия моделирования. В серии построенных нами моделей lgMIC размеры контрольной выборки составляли 51–61 % общего набора. При этом для тренировочной выборки коэффициент корреляции R находился в пределах от 0,977 до 0,978, стандартное отклонение s – от 0,17 до 0,18. Для контрольной выборки – R от 0,95 до 0,96 и s от 0,23 до 0,25.

Для проверки валидности корреляционных моделей в QSAR-исследованиях часто используется перекрестная проверка leave-one-out – «удаление одного из», или «скользящий контроль». Из исследуемого набора последовательно извлекается по одному каждое вещество. Оставшиеся вещества используются для построения модели, с помощью которой проводится расчет (прогнозирование) свойства удаленного вещества.

Качество выполненного нами моделирования также проверялось с помощью скользящего контроля, в результате которого получены показатели: $R = 0,923$, $s = 0,29$, средняя абсолютная ошибка равна 0,24.

Максимальные ошибки прогнозирования были у следующих веществ:

- 2-(3-хлорфенил)пиримидо[1,2-а]бензимидазол-4(1H)-он – 1,24 лог. ед.;
- 8,9,10,11-тетрагидро-6H-хромено[4,3-b]хинолин-6-он – 1,06 лог. ед..

Остальные ошибки не превышали 1,0 лог. ед.

Результаты проведения скользящего контроля представлены на рис. 1.

Распределение всех ошибок прогнозирования приведено на рис. 2.

Нами также выполнены расчеты lgMIC в режиме скользящего контроля для фунгицидов, представленных в [16], но не имеющих экспериментальных данных о токсичности по отношению к *F. oxysporum*. Результаты расчетов для 30 соединений приведены в таблице 1.

Обсуждение и выводы (Discussion and Conclusion)

Впервые выполнено прогнозирование фунгицидной активности большого массива органических

соединений разных классов в отношении *Fusarium oxysporum* с более высокими показателями R и s , нежели представленные в публикациях других авторов и полученные для небольших наборов родственных соединений.

Все модели обладают высокими статистическими характеристиками, полученными при включении в контрольную выборку более половины веществ из общего набора. Низкие значения стандартных отклонений 0,17–0,18 для тренировочных и 0,23–0,25 для контрольных выборок свидетельствуют о достаточно высоком в целом качестве экспериментальных данных для сформированного набора соединений и удачной технологии прогнозирования.

Проведенное в скользящем режиме прогнозирование также продемонстрировало весьма высокие статистические параметры, что дало основание для оценки неизвестных значений новых веществ (таблица).

В качестве реперного вещества с известным значительным фунгицидным действием в отношении *F. oxysporum* выбраны карбендазим (carbendazim, бавистин, фунабен, колфуго, дерозал, олгин), имеющий lgMIC = 5,12. Тогда соединения с более низкими значениями lgMIC (tavaborole и выше в таблице) будут, по нашим данным, обладать более высокой антифузариозной активностью. Поскольку надежных критериев качества расчетных данных пока не существует, предлагается для их косвенной оценки ориентироваться на стандартное отклонение $s = 0,29$, среднюю абсолютную ошибку 0,24 и максимальную ошибку 1,24 лог. ед. для 2-(3-хлорфенил)пиримидо[1,2-а]бензимидазол-4(1H)-она.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Высокое качество статистических показателей R и s моделей QSAR доказывает адекватность представленного в работе способа их построения, позволяющего использовать число дескрипторов, превышающее количество веществ, что может быть применено для прогнозирования антифузариозной активности органических соединений разных классов.

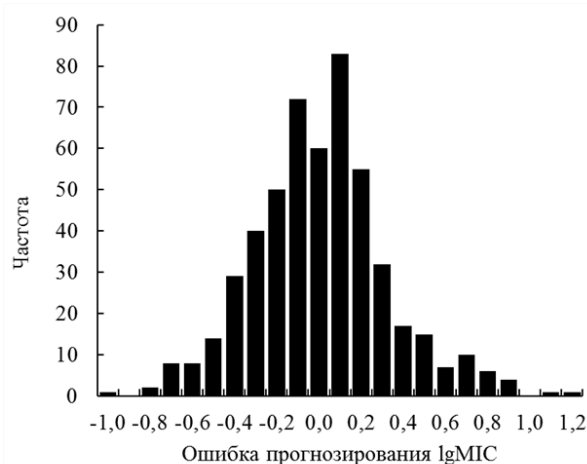


Рис. 2. Гистограмма распределения частот ошибок прогнозирования lgMIC

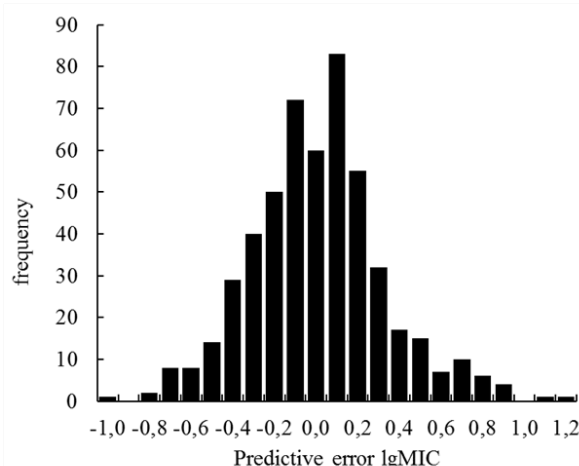


Fig. 2. Histogram of the frequency distribution of prediction errors lgMIC

2. Осуществлена оценка антифузариозной активности IgMIC для неисследованных соединений, демонстрирующая практические возможности QSAR-моделирования для агрономии и агротехники. Результаты моделирования и прогнозирования могут быть использованы при подборе наиболее эффективных и селективно действующих препаратов и с более благо-

приятными в экологическом отношении характеристиками.

3. Сформированный для построения моделей набор из 515 соединений может быть использован в дальнейших исследованиях по QSAR-моделированию и прогнозированию новых антифузариозных препаратов.

Библиографический список

1. Соколова Л. М. Анализ видового разнообразия грибов из рода *Fusarium* // Аграрная наука. 2019. № 1. С. 118–122. DOI: 10.32634/0869-8155-2019-326-1-118-122.
2. Симонова Е. И., Кондрашкина К. М., Рысцова Е. О., Большакова М. В. Распространение основных микотоксинов в кормовом сырье и их характеристика // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. № 1. С. 168–177. DOI: 10.33619/2414-2948/50/19.
3. Ефимочкина Н. Р., Седова И. Б., Шевелева С. А., Тутельян В. А. Токсигенные свойства микроскопических грибов // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2019. № 45. С. 6–33.
4. Лисовская С. А., Халдеева Е. В. Грибы рода *Fusarium* как потенциально патогенные виды микроорганизмов // Практическая медицина. 2016. № 3 (95). С. 64–67.
5. Стахеев А. А., Самохвалова Л. В., Микитюк О. Д., Завриев С. К. Филогенетический анализ и молекулярное типирование трихотеценпродуцирующих грибов рода *Fusarium* из российских коллекций // Acta Naturae. 2018. Т. 10. № 2 (37). С. 85–99.
6. Щербакова Л. А. Развитие резистентности к фунгицидам у фитопатогенных грибов и их хемосенсибилизация как способ повышения защитной эффективности триазолов и стробилуринов (обзор) // Сельскохозяйственная биология. 2019. Т. 54. № 5. С. 875–891. DOI: 10.15389/agrobiology.2019.5.875rus.
7. De Bruijn W. J. C., Hageman J. A., Araya-Cloutier C., Gruppen H., Vincken J. P. QSAR of 1,4-benzoxazin-3-one antimicrobials and their drug design perspectives // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2018. Vol. 26. Iss. 23–24. Pp. 6105–6114. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.11.016.
8. Wu Y.-L., Wang D.-L., Guo E.-H., Song S., Feng J.-T., Zhang X. Synthesis and QSAR study of novel α -methylene- γ -butyrolactone derivatives as antifungal agents // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2017. Vol. 27. No. 5. Pp. 1284–1290. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.01.030.
9. Abridach F., Karzazi Y., Benabbes R., Youbi M. El. Synthesis, biological screening, POM, and 3D-QSAR analyses of some novel pyrazolic compounds // Medicinal Chemistry Research. 2017. Vol. 26. No. 8. Pp. 1784–1795. DOI: 10.1007/s00044-017-1888-8.
10. Прохорова П. Е., Глухарева Т. В., Калинина Т. А., Нейн Ю. И., Fan Z., Моржерин Ю. Ю. Количественный анализ структура – фунгицидная активность 1,2,3-триадазолов и 1,2,3-триазолов // Бутлеровские сообщения. 2016. Т. 48. № 10. С. 60–65.
11. Funar-Timofei S., Ionescu D., Suzuki T. Modeling of fungicide activity of trifluoromethyl-substituted 1,2,4-triazoles using PLS, ANN and SVM // Current Topics in Biochemical Research. 2016. Vol. 17. Pp. 45–55.
12. Quiroga D., Becerra L. D., Coy-Barrera E. Ultrasound-Assisted Synthesis, Antifungal Activity against *Fusarium oxysporum*, and Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship of N, S-Dialkyl Dithiocarbamates Derived from 2-Amino Acids // ACS Omega. 2019. Vol. 4 (9). Pp. 13710–13720. DOI: 10.1021/acsomega.9b01098.
13. Si W.-J., Wang X.-B., Chen M., Wang M.-Q., Lu A.-M., Yang C.-L. Design, synthesis, antifungal activity and 3D-QSAR study of novel pyrazole carboxamide and niacinamide derivatives containing benzimidazole moiety // New Journal of Chemistry. 2019. Vol. 43 (7). Pp. 3000–3010. DOI: 10.1039/C8NJ05150J.
14. Angarita-Rodríguez A., Quiroga D., Coy-Barrera E. Indole-Containing Phytoalexin-Based Bioisosteres as Antifungals: In Vitro and in Silico Evaluation against *Fusarium oxysporum* // Molecules. 2020. Vol. 25 (1). No. 45. Pp. 1–19. DOI: 10.3390/molecules25010045.
15. Kundu A., Mandal A., Saha S., Prabhakaran P., Walia S. Fungicidal activity and molecular modeling of fusarubin analogues from *Fusarium oxysporum* // Toxicological & Environmental Chemistry. 2020. Vol. 102. Iss. 1–4. Pp. 78–91. DOI: 10.1080/02772248.2020.1770253.
16. ChEMBL [Электронный ресурс]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/chembl> (дата обращения: 15.03.2021).
17. Важев В. В., Губенко М. А., Важева Н. В., Ергалиева Э. М., Самсонюк Е. А. Оценка токсичности органических соединений для *Tetrahymena pyriformis* методом QSAR // Вестник Карагандинского университета. Серия: Химия. 2016. № 3 (83). С. 39–44.
18. Важев В. В., Мунарбаева Б. Г., Важева Н. В., Губенко М. А., Ергалиева Э. М. Моделирование антитоксоплазмозной активности органических соединений методом QSAR // Аграрный вестник Урала. 2018. № 07 (174). С. 4–10.

Об авторах:

Владимир Викторович Важев¹, доктор химических наук, профессор кафедры естественных наук, ORCID 0000-0002-0493-7461, AuthorID 192100; +7 705 503-78-44, vladimir.vazhev@gmail.com

Баян Галиоскаровна Мунарбаева¹, кандидат педагогических наук, доцент кафедры естественных наук, ORCID 0000-0002-6160-4129, AuthorID 1107429; +7 775 265-92-46, bayan-munarbaeva@mail.ru

Наталья Вениаминовна Важева², кандидат педагогических наук, ассоциированный профессор кафедры биологии и химии, ORCID 0000-0001-8243-0626, AuthorID 1107360; +7 777 284-51-06, vazheva.n@mail.ru

Максим Андреевич Губенко², магистр химии, старший преподаватель кафедры биологии и химии, ORCID 0000-0002-4035-3500, AuthorID 1106358; +7 707 898-77-60, gubenko_kspi@mail.ru

¹ Костанайский социально-технический университет имени З. Алдамжар, Костанай, Республика Казахстан

² Костанайский региональный университет имени А. Байтурсынова, Костанай, Республика Казахстан

QSAR modeling of antifusarial activity of organic compounds

V. V. Vazhev¹✉, B. G. Munarbaeva¹, N. V. Vazheva², M. A. Gubenko²

¹ Kostanay Social Technical University named after Z. Aldamzhar, Kostanay, Republic of Kazakhstan

² Kostanay Regional University named after A. Baitursynov, Kostanay, Republic of Kazakhstan

✉ E-mail: vladimir.vazhev@gmail.com

Abstract. The purpose of the research is to study the possibility of predicting the fungicidal activity of a large array of organic compounds of different classes in relation to *Fusarium oxysporum*. **Methods.** The research is based on the QSAR methodology. The logarithmic form of the minimum concentration of the drug, which inhibits the visible growth of the pathogen, lgMIC, was used as an indicator of fungicidal activity. To construct predictive models, 515 compounds were selected, data on the inhibitory activity of which were obtained from the ChEMBL site. The structure of the compounds is described by molecular structure descriptors calculated by the Dragon 7 computer program; a total of 1600 descriptors are used. Calculations were performed using the PROGROC computer program (PROG-gram RObustness Calculation). The algorithm of the program allows using the number of descriptors in excess of the number of substances without preliminary selection. **Results.** Several models were built with the size of the control sample in the range of 51–61 % of the total number of compounds with the following statistical indicators: correlation coefficient $R = 0.95 \dots 0.978$ and standard deviation $s = 0.17 \dots 0.25$. When checking the validity of the models using cross-validation, the following indicators were obtained: $R = 0.923$ and $s = 0.29$, the average absolute error is 0.24. **The scientific novelty** of the study lies in the fact that for the first time the prediction of the fungicidal activity of a large array of organic compounds of different classes against *Fusarium oxysporum* was performed with high statistical indicators and with an assessment of the predictive power of the models by leave-one-out cross-checking. In the cross-validation mode, lgMIC calculations were also performed for fungicides, the experimental data on the toxicity of which with respect to *Fusarium oxysporum* are absent.

Keywords: QSAR, organic compounds, fungicidal activity, *Fusarium oxysporum*, MIC minimum inhibitory concentration, lgMIC, descriptors, Dragon, PROGROC, models, prediction.

For citation: Vazhev V. V., Munarbaeva B. G., Vazheva N. V., Gubenko M. A. QSAR-modelirovanie antifuzarioznoy aktivnosti organicheskikh soedineniy [QSAR modeling of antifusarial activity of organic compounds] // Agrarian Bulletin of the Urals. 2021. No. 05 (208). Pp. 55–62. DOI: 10.32417/1997-4868-2021-208-05-55-62. (In Russian.)

Date of paper submission: 29.03.2021, **date of review:** 06.04.2021, **date of acceptance:** 26.04.2021.

References

1. Sokolova L. M. Analiz vidovogo raznoobraziya gribov iz roda *Fusarium* [Analysis of species diversity of fungi of the genus *Fusarium*] // Agrarian science. 2019. No. 1. Pp. 118–122. DOI: 10.32634/0869-8155-2019-326-1-118-122. (In Russian.)
2. Simonova E. I., Kondrashkina K. M., Rystova E. O., Bolshakova M. V. Rasprostranenie osnovnykh mikotoksinov v kormovom syr'e i ikh kharakteristika [Prevalence of the Main Mycotoxins in Fodder Raw Materials and Their Characteristic] // Bulletin of Science and Practice. 2020. Vol. 6. No. 1. Pp. 168–177. DOI: 10.33619/2414-2948/50/19. (In Russian.)
3. Efimochkina N. R., Sedova I. B., Sheveleva S. A., Tutelyan V. A. Toksigennyye svoystva mikroskopicheskikh gribov [Toxicogenic properties of mycotoxin-producing fungi] // Tomsk State University Journal of Biology. 2019. No. 45. Pp. 6–33. DOI: 10.17223/19988591/45/1. (In Russian.)

4. Lisovskaya S. A., Khaldeeva E. V. Griby roda *Fusarium* kak potentsial'no patogennyye vidy mikroorganizmov [Micromycetes of *Fusarium* species as potentially pathogenic microorganisms] // Practical medicine. 2016. No. 3 (95). Pp. 64–67. (In Russian.)
5. Stakheev A. A., Samokhvalova L. V., Mikityuk O. D., Zavriev S. K. Filogenrticheskiy analiz I molekulyarnoe tipirovanie trikhotetsenprodutsiruyushchikh gribov roda *Fusarium* iz rossiyskikh kollektsiy [Phylogenetic analysis and molecular typing of trichothecene-producing *Fusarium* fungi from russian collections] // Acta Naturae. 2018. Vol. 10. No. 2. Pp. 79–92.
6. Shcherbakova L. A. Fungicide resistance of plant pathogenic fungi and their chemosensitization as a tool to increase anti-disease effects of triazoles and strobilurines (review) // Sel'skokhozyaystvennaya biologiya. 2019. Vol. 54. No. 5. Pp. 875–891. DOI: 10.15389/agrobiology.2019.5.875eng. (In Russian.)
7. De Bruijn W. J. C., Hageman J. A., Araya-Cloutier C., Gruppen H., Vincken J. P. QSAR of 1,4-benzoxazin-3-one antimicrobials and their drug design perspectives // Bioorganic & Medicinal Chemistry. 2018. Vol. 26. Iss. 23–24. Pp. 6105–6114. DOI: 10.1016/j.bmc.2018.11.016.
8. Wu Y.-L., Wang D.-L., Guo E.-H., Song S., Feng J.-T., Zhang X. Synthesis and QSAR study of novel α -methylene- γ -butyrolactone derivatives as antifungal agents // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2017. Vol. 27. No. 5. Pp. 1284–1290. DOI: 10.1016/j.bmcl.2017.01.030.
9. Abridgach F., Karzazi Y., Benabbes R., Youbi M. El. Synthesis, biological screening, POM, and 3D-QSAR analyses of some novel pyrazolic compounds // Medicinal Chemistry Research. 2017. Vol. 26. No. 8. Pp. 1784–1795. DOI: 10.1007/s00044-017-1888-8.
10. Prokhorova P. E., Glihareva T. V., Kalinina T. A., Nein Yu. I., Morzherin Yu. Yu., Fan Z.-J. Kolishestvennyy analiz struktura-fungitsidnaya aktivnost' 1,2,3-tiadiazolov i 1,2,3-triazolov [Quantitative structure - fungicide activity relationship for 1,2,3-thiadiazoles and 1,2,3-triazoles] // Butlerov communications. 2016. Vol. 48. No. 10. Pp. 60–65. (In Russian.)
11. Funar-Timofei S., Ionescu D., Suzuki T. Modeling of fungicide activity of trifluoromethyl-substituted 1,2,4-triazoles using PLS, ANN and SVM // Current Topics in Biochemical Research. 2016. Vol. 17. Pp. 45–55.
12. Quiroga D., Becerra L. D., Coy-Barrera E. Ultrasound-Assisted Synthesis, Antifungal Activity against *Fusarium oxysporum*, and Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationship of N, S-Dialkyl Dithiocarbamates Derived from 2-Amino Acids // ACS Omega. 2019. Vol. 4 (9). Pp. 13710–13720. DOI: 10.1021/acsomega.9b01098.
13. Si W.-J., Wang X.-B., Chen M., Wang M.-Q., Lu A.-M., Yang C.-L. Design, synthesis, antifungal activity and 3D-QSAR study of novel pyrazole carboxamide and niacinamide derivatives containing benzimidazole moiety // New Journal of Chemistry. 2019. Vol. 43 (7). Pp. 3000–3010. DOI: 10.1039/C8NJ05150J.
14. Angarita-Rodríguez A., Quiroga D., Coy-Barrera E. Indole-Containing Phytoalexin-Based Bioisosteres as Antifungals: In Vitro and in Silico Evaluation against *Fusarium oxysporum* // Molecules. 2020. Vol. 25 (1). No. 45. Pp. 1–19. DOI: 10.3390/molecules25010045.
15. Kundu A., Mandal A., Saha S., Prabhakaran P., Walia S. Fungicidal activity and molecular modeling of fusarubin analogues from *Fusarium oxysporum* // Toxicological & Environmental Chemistry. 2020. Vol. 102. Iss. 1–4. Pp. 78–91. DOI: 10.1080/02772248.2020.1770253.
16. ChEMBL [e-resource]. URL: <https://www.ebi.ac.uk/chembl> (date of reference: 15.03.2021).
17. Vazhev V. V., Munarbaeva B. G., Gubenko M. A., Vazheva N. V., Ergalieva E. M., Samsonyuk E. A. Otsenka toksichnosti organicheskikh soedineniy dlya *Tetrahymena pyriformis* metodom QSAR [Estimation of toxicity of organic compounds for *Tetrahymena pyriformis* by QSAR method] // Bulletin of Karaganda University. Series: Chemistry. 2016. No. 3 (83). Pp. 39–44. (In Russian.)
18. Vazhev V. V., Gubenko M. A., Vazheva N. V., Ergalieva E. M. Modelirovanie antitoksoplazmoidnoy aktivnosti organicheskikh soedineniy metodom QSAR [Modeling (evaluation) of anti-toxoplasma activity of organic compounds by QSAR method] // Agrarian Bulletin of the Urals. 2018. No. 07 (174). Pp. 4–10. (In Russian.)

Authors' information:

Vladimir V. Vazhev¹, doctor of chemical sciences, professor of the department of natural sciences, ORCID 0000-0002-0493-7461, AuthorID 192100; +7 705 503-78-44, vladimir.vazhev@gmail.com

Bayan G. Munarbaeva¹, candidate of pedagogical sciences, Associate professor of the department of natural sciences, ORCID 0000-0002-6160-4129, AuthorID 1107429; +7 775 265-92-46, layan-munarbaeva@mail.ru

Natalia V. Vazheva², candidate of pedagogical sciences, associate professor of the department of biology and chemistry, ORCID 0000-0001-8243-0626, AuthorID 1107360; +7 777 284-51-06, vazheva.n@mail.ru

Maksim A. Gubenko², master of chemistry, senior teacher of the department of biology and chemistry, ORCID 0000-0002-4035-3500, AuthorID 1106358; +7 707 898-77-60, gubenko_kspi@mail.ru

¹ Kostanay Social Technical University named after Z. Aldamzhar, Kostanay, Republic of Kazakhstan

² Kostanay Regional University named after A. Baitursynov, Kostanay, Republic of Kazakhstan