

УДК 544.165

**ПРОГРАММА «ХСНЕМ» – ИСПОЛЬЗОВАНИЕ
ФРАГМЕНТОВ ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ
ДЛЯ ПОИСКА И МОДЕЛИРОВАНИЯ ХИМИЧЕСКИХ
И БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ**

А.Е. Седых, И.В. Галкина, В.И. Галкин

Аннотация

Разработан программный пакет для анализа, моделирования и визуализации больших коллекций химических соединений. Помимо стандартных алгоритмов, данный набор содержит модуль для создания произвольно большого набора структурных фрагментов, конфигурация которых контролируется пользователем, а также для последующего использования этих фрагментов в качестве дескрипторов при моделировании химических и биологических свойств. На основе таких фрагментов был реализован поиск структурного сродства по коллекциям антибиотиков (~500 соединений) и биоцидных веществ (~250 соединений), собранным из литературных источников.

Ключевые слова: компьютерная программа, моделирование, молекулярный фрагмент, структурный дескриптор, химический граф, хемиоинформатика, взаимосвязь структура-активность.

Введение

В настоящее время моделирование и предварительная оценка свойств синтезируемых химических соединений становятся неотъемлемой частью процесса разработки биологически активных соединений. Типичный цикл моделирования состоит в отборе химических структур, для которых экспериментальные данные по нужному свойству уже известны. Затем выбирается набор дескрипторов (физико-химических параметров, структурных инвариантов, и т. п.), значения которых для взятых соединений должны отражать такие их структурные особенности и молекулярные свойства, которые имели бы наибольшую связь с моделируемым свойством. Далее матрица значений «химические соединения – дескрипторы» используется для моделирования требуемого свойства (например, биологической активности). Очевидно, что на успешность этого процесса влияет не только выбор моделирующего алгоритма, но и, возможно даже в большей степени, выбор соответствующих дескрипторов.

На сегодняшний день существует множество инструментов для работы с молекулярными структурами (NCI/CADD Group – <http://cactus.nci.nih.gov/>), моделирования (Virtual Computational Chemistry Laboratory – <http://www.vcclab.org/>) и расчёта различных дескрипторов (Molconn-Z [1], CDL [2], Dragon – <http://www.taletе.mi.it/>, Molecular Operating Environment – <http://www.chemcomp.com/>). Они представлены в виде как интернет-сервисов, так и традиционного, локально

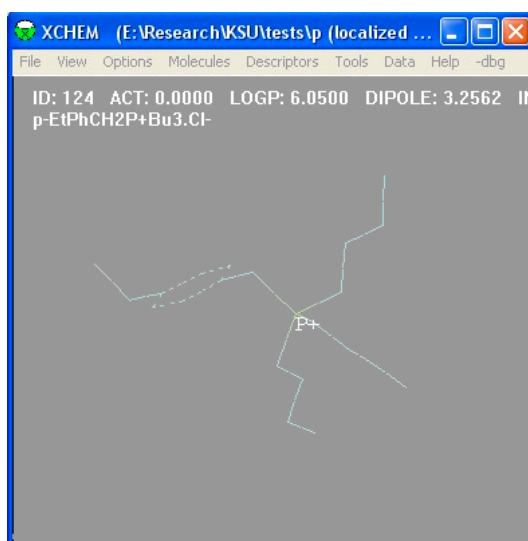


Рис. 1. Сеанс работы с программой XCHEM

устанавливаемого программного обеспечения. Доступ к некоторым из них является бесплатным на условиях использования в научных целях.

Подобные функциональные средства для внутренних нужд разрабатывались также и в нашей исследовательской группе (расчёт стерических и индуктивных параметров [3–5], алгоритм оптимизации структуры [3]). В настоящий момент пакет этих инструментов представлен в виде программы «XCHEM», работающей в операционной среде Microsoft Windows.

В следующих разделах будут описаны основные возможности программного пакета и более подробно особенности модуля генерирования молекулярных фрагментов, включая его применение для поиска молекулярных аналогов методом структурного средства.

1. Методы

Программа «XCHEM» представляет собой набор базовых инструментов для редактирования, расчётов, обработки и моделирования химических соединений. Такие модули программы, как расчёт дескрипторов стерического и индуктивного эффектов, а также оптимизация на их основе конформации молекулы, основываются на работах нашей исследовательской группы [3–5]. Другие функции были реализованы на основе наиболее эффективных алгоритмов, опубликованных в научной литературе, как, например, оптимизация структуры методом молекулярной механики UFF (Universal Force Field) [6], расчёт эффективных зарядов атомов методом Гастайгера [7], генерирование линейного кода SMILES [8], взаимнооднозначного молекулярной структуре [9], и т. д.

Основной рабочий интерфейс программы XCHEM показан на рис. 1.

В «XCHEM» реализована поддержка различных файловых форматов для чтения/записи химических структур и сопутствующих данных, в том числе два наиболее распространённых: SDF-файлы [10] и SMILES коды [8].

Типичный этап работы включает ввод химического соединения, например, в виде SMILES кода, задающего молекулярный граф ковалентных связей (так, SMILES код «CC(C)(C)O» представляет третбутиловый спирт). На основе графа ковалентных связей, используя таблицу стандартных валентных углов и длин связей, программа строит базовую трёхмерную структуру молекулы [3], которую затем можно оптимизировать методом UFF [6]. При необходимости можно провести более точный расчёт трёхмерной структуры молекулы, используя для этого вызов внешнего модуля MOPAC (<http://openmopac.net/>).

Для загруженного в программу набора молекул в качестве дескрипторов можно использовать структурные фрагменты. Средствами программы можно также рассчитать некоторые типичные молекулярные параметры: молекулярный вес, коэффициент распределения *n*-октанол/вода (logP) [11], эффективные заряды атомов [7], дипольный момент молекулы, молекулярный объём, площадь поверхности, доступной растворителю и т. п.). Программой также поддерживается чтение/запись матриц дескрипторов из внешних файлов.

Имеющиеся в «ХСНЕМ» методы анализа и моделирования включают многопараметровую линейную регрессию (MLR), анализ главных компонент (PCA), оптимизацию методом сопряженных градиентов, генетический алгоритм (который можно использовать, например, для поиска глобального минимума оптимизируемой функции или выбора оптимальной комбинации дескрипторов из многих возможных).

1.1. Структурные фрагменты в программе «ХСНЕМ». Фрагменты двумерной молекулярной структуры традиционно используются в качестве дескрипторов при моделировании свойств химических соединений [12–15]. В принципе, структурные фрагменты могут успешно заменить любой молекулярный параметр [12], необходимо лишь наличие достаточного количества молекул-представителей. Мы считаем, что при моделировании больших коллекций данных структурные дескрипторы потенциально могут давать наилучшие результаты, так как способны адекватно отражать молекулярный механизм моделируемой активности.

Существует множество определений структурных фрагментов, созданных для различных целей. В качестве примера можно указать симплекс-фрагменты молекулярной структуры, разработанные в группе профессора В.Е. Кузьмина [14] и служащие представлением активных/реакционных центров в молекуле. Фрагменты, используемые в группе академика Н.С. Зефирова [13], представляют собой подграфы связанных ковалентными связями атомов. Частными случаями такого определения фрагмента являются заместители и функциональные группы.

Наше определение молекулярного фрагмента также задаёт связный подграф, но позволяет произвольно включать в атомные метки фрагмента большой набор химической информации. Этим достигается гибкость настройки структурных фрагментов под текущие нужды. Так, для некоторых целей можно создавать предельно «чувствительные» фрагменты, представляющие собой химические группировки, важные для исследуемой активности, в других же случаях простые «базовые» фрагменты могут служить для средств поиска или характеристики молекулы в целом.

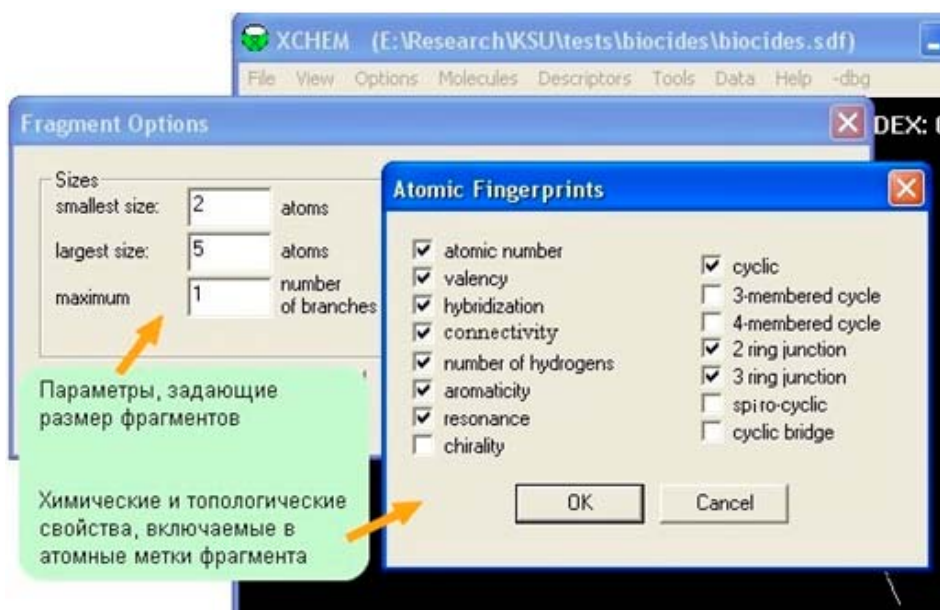


Рис. 2. Структурные фрагменты в «XCHEM»

Именно эта гибкость, наподобие языку описания субструктур SMARTS (<http://www.daylight.com/cheminformatics/>), является характерной особенностью молекулярных фрагментов «XCHEM». Важным отличием от технологии SMARTS является то, что создание и хранение XCHEM-фрагментов не требует знания синтаксиса никакого дополнительного мета-языка, вместо этого каждый фрагмент может задаваться стандартным SMILES кодом [8] молекул, которые его содержат, и списком принадлежащих ему атомов. При этом в случае наличия нескольких молекул-носителей фрагмента метки соответствующих атомов объединяются логическим «ИЛИ», что позволят задавать структурные дескрипторы более общего типа.

На рис. 2 показан контролируемый пользователем процесс выбора характеристик молекулярных фрагментов в программе «XCHEM». Атомные свойства, доступные для использования в молекулярных фрагментах (рис. 2), поясняются в табл. 1 и 2.

Выбрав тип молекулярных фрагментов, можно приступить к их генерированию. Программа разбивает молекулярный граф химического соединения на все возможные фрагменты, удовлетворяющие заданным настройкам, и сохраняет те из них, которые ещё не встречались, а также обновляет матрицу «химические вещества – фрагменты». Процесс повторяется для каждой загруженной молекулы. Результаты (библиотека фрагментов и матрица дескрипторов) сохраняются для дальнейшей работы.

В качестве альтернативы можно также загрузить список готовых фрагментов, заданных посредством SMILES кодов их молекул-носителей (см. описание выше). При этом для атомных меток загружаемых фрагментов будут использоваться текущие настройки. Когда структурные фрагменты загружены, по ним можно рассчитать матрицу дескрипторов и использовать её для дальнейшей работы.






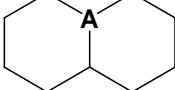
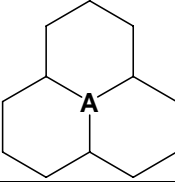

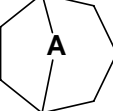
Табл. 1

Свойства, включаемые в метки атомов при формировании фрагментов

Свойство	Описание	Пример для $-\text{CH}_2-$
«atomic number»	Заряд атомного ядра	12
«hybridization»	Гибридизация (sp^3 , sp^2 , sp , sp^3d , sp^3d^2 , dsp^2)	sp^3
«connectivity»	Число ковалентных связей	4
«valency»	Валентность атома	4
«number of hydrogens»	Число связанных водородов (отражает степень замещения)	2
«chirality»	Флаг хиральности	0

Табл. 2

Топологические свойства, включаемые в метки атомов при формировании фрагментов

Свойство	Описание	Пример
Флаги принадлежности атома...		
«aromaticity»	ароматичной системе	
«resonance»	делокализованной системе связей	
«cyclic»	циклу (< 9 атомов)	
«3-memb.cycle»	трёхчленному циклу	
«4-memb.cycle»	четырёхчленному циклу	
«2-ring junction»	общей связи двух циклов	
«3-ring junction»	общей вершине трёх циклов	
«spiro-cyclic»	спироциклу	
«cyclic bridge»	«мостик» цикла	

2. Сбор данных и анализ

Для последующего использования при моделировании биоактивности из научной литературы были извлечены и организованы в SDF-формате [10] следующие коллекции химических соединений:

- антибиотики (493 химических структуры), выборка из данных NADB [16];
- биоциды (254 соединения) [17].

Структурное разнообразие обеих коллекций представлено в табл. 3 и 4.

Табл. 3

Основные представители коллекции антибиотиков

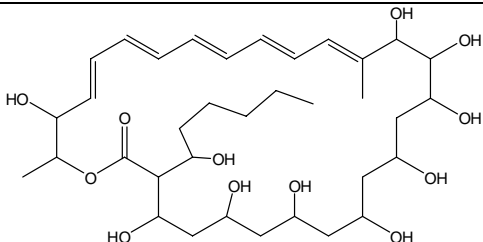
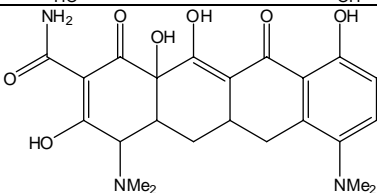
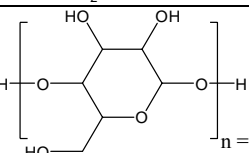
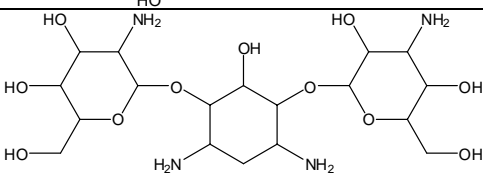
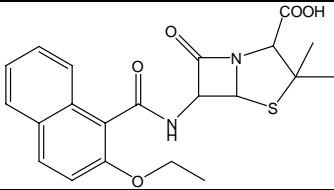
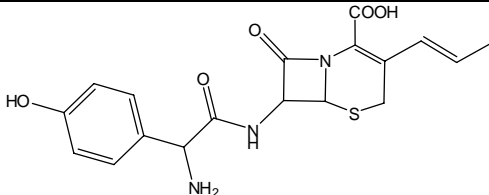
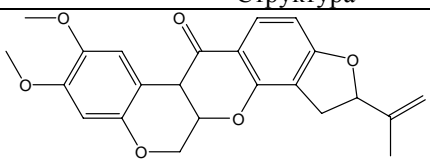
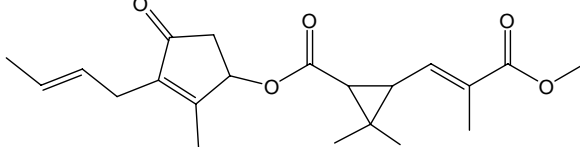
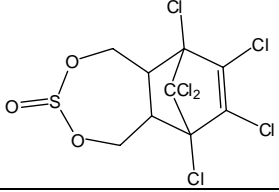
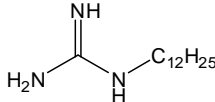
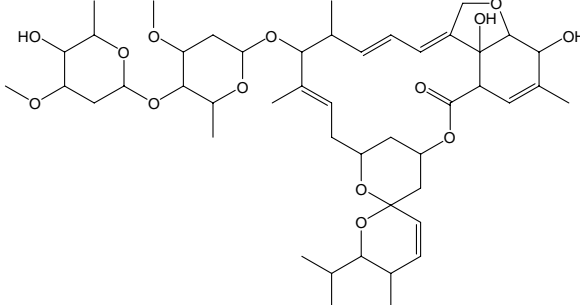
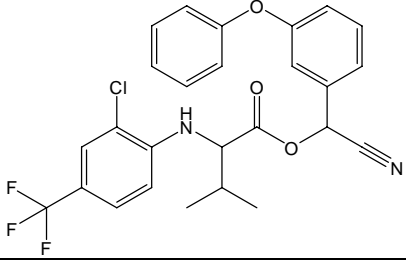
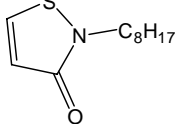
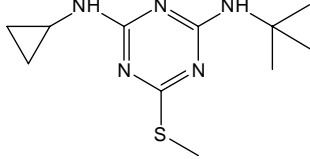
Группа	Представитель	Структура
Макролиды	Пентамицин	
Тетрациклины	Миномицин	
Олигосахариды	Мальтотетраоза	
Аминогликозиды	Канамицин	
<i>β-лактамы:</i>		
Пенициллины	Нафциллин	
Цефалоспорины	Цефпрозил	

Табл. 4

Структурные представители коллекции биоцидов

Описание	Название	Структура
Растительный пестицид широкого действия	Rotenone (из корней <i>Derris elliptica</i>)	
Инсектицид растительного происхождения	Cinerin II (из цветков <i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i>)	
Нейротоксичный инсектицид	Endosulfan	
Фунгицид	Dodine	
Противопаразитарное средство от нематод и членистоногих	Avermectin B1	
Акарицид (средство против клещей)	Yardex	
Препарат против ложномучнистой росы	Skane M8	
Средство против мха и низших водорослей	Irgaguard A 2000	

Все химические структуры вводились посредством упрощённого SMILES кода [8], не несущего информации о стереоизомерии, поэтому представленные в табл. 3 и 4 химические соединения даны в их двумерном представлении без отображения хиральных центров.

Как видно из табл. 4, коллекция биоцидов состоит преимущественно из пестицидов. Следует отметить, что эти вещества обладают биологическим действием, в основном, лишь при наружном использовании и, как правило, применяются при более высоких концентрациях, чем антибиотики.

2.1. База данных фосфорорганических соединений. В рамках проекта систематического изучения фосфатаинов и их производных нами была собрана библиотека из 104 химических соединений и экспериментальных данных по ним [18–22]. Ядром этой коллекции являются фосфониевые соли (рис. 3), фосфатаины и их производные (рис. 4–5), синтез которых проводился в нашей исследовательской группе.

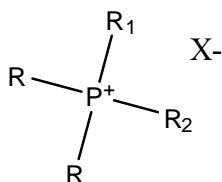


Рис. 3. Фосфониевые соли

Схема замещения: $X = \text{Cl}, \text{Br}$; $R = \text{Ph}, n\text{-Bu}, \text{Me}$; $R_1 = \text{Me}, i\text{-Pr}, n\text{-Bu}, -\text{C}_{2z}\text{H}_{4z+1} \{z=3-5, 7-9\}$, $\text{Et}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$; $R_2 = \text{Me}, n\text{-Bu}, \text{Ph}, -\text{C}_{2z}\text{H}_{4z+1} \{z=5, 7, 9\}$, $\text{Et}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2^-$;

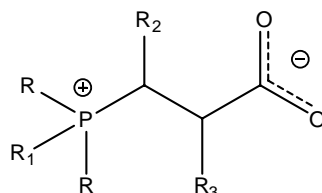


Рис. 4. Этилкарбоксилатные фосфатаины

Схема замещения: $R = \text{Ph}, n\text{-Bu}$; $R_1 = R, \text{Me}$; $R_3 = \text{H}, \text{Me}, \text{Ph}$; $R_2 = R_3$, $\text{MeO}-\text{C}_6\text{H}_4-$, $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-$;

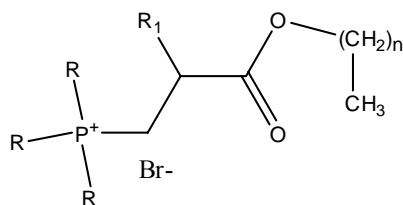


Рис. 5. Сложные эфиры этилкарбоксилатных фосфатаинов

Схема замещения: $\{n = 0, 1, 9, 11, 13, 15, 17\}$; $R = \text{Ph}, n\text{-Bu}$; $R_1 = \text{H}, \text{Me}$.

2.2. Поиск структурного сродства. Существует множество способов определения степени структурной близости двух химических соединений А и В [23]. Среди основных направлений можно выделить:

- методы нахождения $A \cap B$, максимальной общей части химической структуры для молекул А и В (так называемые алгоритмы поиска MCS, Maximal Common Substructure) [24];

- методы представления структур А и В в виде множеств молекулярных фрагментов малого размера (состоящие, обычно, из нескольких атомов). Степень схожести в этом случае определяется как функция числа совпадающих фрагментов и числа отличающихся [25].

В программе «ХСНЕМ» реализованы оба этих подхода. MCS-алгоритмы, как правило, значительно более точные, но более медленные, чем их фрагментные аналоги. При работе с большим числом химических соединений для первичного отсева используют фрагментные методы, а затем сравнивают оставшуюся группу структур при помощи MCS-алгоритмов (см., например, [11]).

В нашем случае число структур во всех базах данных относительно небольшое, и фрагментный метод оказался достаточным для выявления всех существенных аналогов.

При генерировании фрагментов для целей структурного поиска использовались следующие настройки:

- размер от 2 до 6 атомов, линейный или с 1-м ответвлением;
- метка атома в молекулярном фрагменте задавалась атомным номером, валентностью, гибридизацией и флагом ароматичности (принадлежность данного атома ароматической системе).

Аналогичная конфигурация фрагментов используется для первичного отсева в модуле расчёта $\log P$ по ближайшему структурному аналогу [11].

Все сгенерированные фрагменты сохраняются в один файл бинарного формата, для быстрого доступа к любому фрагменту используется индексирование посредством хэш-ключей. Табл. 5 отражает результаты операции генерирования фрагментов.

Табл. 5

Библиотеки фрагментов для структурного сродства

База данных	Структур	Фрагментов	Хэш-ключей
Антибиотики	493	15596	2880
Биоциды	254	4747	1902

Как видно из табл. 5, по своей структуре коллекция антибиотиков гораздо разнообразнее биоцидных соединений (число химических соединений больше примерно в 2 раза, число различных молекулярных фрагментов – более чем в 3 раза).

3. Результаты и обсуждение

На следующем этапе все соединения из базы данных фосфорорганических соединений (104 структуры) подвергались анализу на структурное сродство относительно обеих баз данных биоактивных веществ.

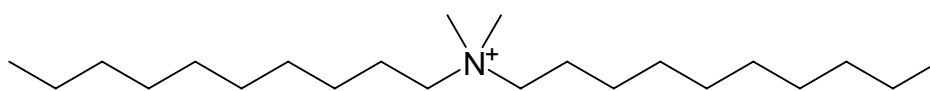


Рис. 6. Timbercote 2000

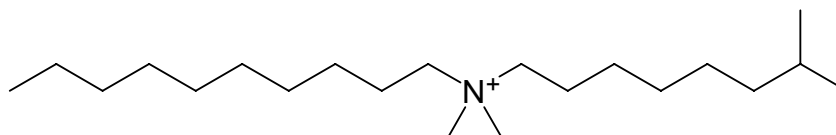


Рис. 7. Bardac 2180

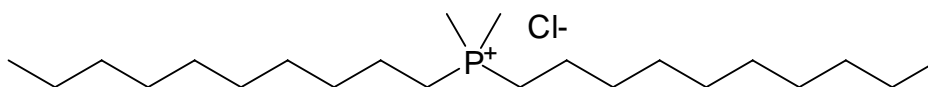


Рис. 8. Хлорид дидецилдиметилфосфония

Каждая молекула разбивалась на всевозможные фрагменты указанного типа, после чего из базы данных извлекались те структуры, которые несли наибольшее число общих фрагментов при наименьшем числе различающихся. Для этого использовался коэффициент Дайса: $2|A \cap B| / |A| + |B|$, где А и В – множества фрагментов в молекулах А и В. Очевидно, что если молекулы А и В идентичны друг другу, то коэффициент будет равен 1, и, наоборот, коэффициент будет равен нулю, если две сравниваемые молекулы не имеют общих фрагментов.

В программе «ХСНЕМ» при расчёте структурного сродства можно использовать усеченные множества фрагментов, то есть учитывать фрагменты лишь максимальных размеров. Это необходимо ввиду того, что молекулярные фрагменты малого размера представляют структурное сходство хуже, чем крупные фрагменты, тогда как их индивидуальный вклад в коэффициент сродства одинаков.

В данном исследовании в расчёт принимались лишь те фрагменты, размер которых (число атомов) был в числе трёх максимальных (например, если максимальный размер фрагментов ограничен 6 атомами и сравниваемые молекулы достаточно велики, то размеры фрагментов, учитываемых в расчёте коэффициента структурного сродства, будут составлять 4–6 атомов).

Выполненный таким образом поиск по базе данных дезинфицирующих веществ выявил лишь два биоактивных соединения, представленные на рис. 6 и 7. Оба вещества структурно схожи друг с другом, представляют собой тетраалкиламмониевые соединения и являются, соответственно, компонентами Timbercote 2000 (состав для защитного покрытия древесины), и Bardac 2180 (дезинфицирующее средство).

Оба вещества являются ближайшими структурными аналогами хлорида дидецилдиметилфосфония (рис. 8).

В то же время достаточно близких структурных аналогов среди антибиотиков не нашлось.

Результаты анализа на структурное сродство (лишь два близких аналога для одной фосфониевой соли) дополнительно свидетельствуют об относительной структурной новизне изучаемых фосфорорганических соединений.

Заключение

В данной работе даётся базовое описание программного пакета «XCHEM», разработанного в нашей исследовательской группе. На его основе был проведен сбор и анализ коллекции антибиотиков (~500 соединений) и биоцидных веществ (~250 молекул). Была также сформирована база данных фосфониевых солей, фосфабетаинов и их производных (~100 структур).

Некоторые особенности молекулярных фрагментов «XCHEM» продемонстрированы на примере поиска структурных аналогов фосфорорганических соединений по библиотекам биоактивных веществ.

Положительные результаты были получены лишь для одной из фосфониевых солей (хлорида дидецилдиметилфосфония), для которой нашлось два структурно близких аналога среди биоцидных веществ (Timbercote 2000 и Bardac 2180).

Работа выполнена при финансовой поддержке Научно-образовательного центра Казанского государственного университетского «Материалы и технологии XXI века» (грант REC-007 совместной российско-американской программы «Фундаментальные исследования и высшее образование» (BRNE)), индивидуального гранта BRNE для молодых ученых (№ 2.2.2.3.16031).

Summary

A.E. Sedykh, I.V. Galkina, V.I. Galkin. The “XCHEM” Program: Using Fragments of Chemical Structure in Modeling and Retrieval of Chemical and Biological Properties.

A software package for analysis, modeling and visualization of chemicals has been developed. Apart from typical algorithms, it contains a module for generating structural fragments of arbitrary size and configuration. These fragments can be generated from a dataset of chemicals and can be used as descriptors in QSAR modeling. Based on such fragments, a structural similarity search has been implemented for two data collections: antibiotics (~500 chemicals) and disinfectants (~250 chemicals), which were compiled from literature sources.

Key words: software package, modeling, molecular fragment, structural descriptor, chemical graph, chemoinformatics, SAR.

Литература

1. *Kier L.B., Hall L.H.* Molecular Structure Description: The Electrotopological State. – San Diego, CA: Academic Press, 1999. – 286 p.
2. *Sykora V.J., Leahy D.E.* Chemical Descriptors Library (CDL): A Generic, Open Source Software Library for Chemical Informatics // *J. Chem. Inf. Model.* – 2008. – V. 48, No 10. – P. 1931–1942.
3. *Sayakhov R.D., Sedykh A.E., Galkin V.I., Cherkasov R.A.* New applications of the frontal steric effect model: IV. Optimization of molecular structure // *Russ. J. Org. Chem.* – 1999. – V. 35, No 5. – P. 666–669.

4. *Galkin V.I.* Inductive substituent effects // *J. Phys. Org. Chem.* – 1999. – V. 12, No 4. – P. 283–288.
5. *Cherkasov A.R., Galkin V.I., Cherkasov R.A.* A new approach to the theoretical estimation of inductive constants // *J. Phys. Org. Chem.* – 1998. – V. 11, No 7. – P. 437–447.
6. *Rappe A.K., Casewit C.J., Colwell K.S., Goddard III W.A., Skiff W.M.* UFF, a full periodic table force field for molecular mechanics and molecular dynamics simulations // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1992. – V. 114, No 25. – P. 10024–10035.
7. *Gasteiger J., Marsili M.* Iterative partial equalization of orbital electronegativity: a rapid access to atomic charges // *Tetrahedron.* – 1980. – V. 36, No 22. – P. 3219–3222.
8. *Weininger D.* SMILES, a chemical language and information system. 1. Introduction to methodology and encoding rules // *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* – 1988. – V. 28, No 1. – C. 31–36.
9. *Weininger D., Weininger A., Weininger J.L.* SMILES. 2. Algorithm for generation of unique SMILES notation // *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* – 1989. – V. 29, No 2. – C. 97–101.
10. *Dalby A., Nourse J.G., Hounshell W.D., Gushurst A.K.I., Grier D.L.* Description of several chemical structure file formats used by computer programs developed at Molecular Design Limited // *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* – 1992. – V. 32, No 3. – P. 244–255.
11. *Klopman G., Sedykh A.* A structural analogue approach to the prediction of LogP // *J. Chem. Inf. Mod.* – 2006. – V. 46, No 4. – P. 1598–1603.
12. *Zefirov N.S., Palyulin V.A.* Fragmental Approach in QSPR // *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* – 2002. – V. 42, No 5. – P. 1112–1122.
13. *Zhokhova N.I., Baskin I.I., Palyulin V.A., Zefirov A.N., Zefirov N.S.* Fragmental descriptors with labeled atoms and their application in QSAR/QSPR studies // *Doklady Chemistry.* – 2007. – V. 417, No 2. – P. 282–284.
14. *Kuz'min V.E., Artemenko A.G., Muratov E.N.* Hierarchical QSAR technology based on the Simplex representation of molecular structure // *J. Comput. Aided Mol. Des.* – 2008. – V. 22, No 6–7. – P. 40–421.
15. *Varneck A., Fourches D., Hoonakker F., Solov'ev V.P.* Substructural fragments: an universal language to encode reactions, molecular and supramolecular structures // *J. Comp. Aided Mol. Des.* – 2005. – V. 19, No 9–10. – P. 693–703.
16. Japan Antibiotics Research Association. NADB – Novel Antibiotics Data Base. – Режим доступа: <http://www.nih.go.jp/~jun/NADB/search.html/>.
17. Kenneth Barbalace. Chemical Database. EnvironmentalChemistry.com 1995–2008. – Режим доступа: <http://EnvironmentalChemistry.com/yogi/chemicals/>.
18. *Бахтиярова Ю.В., Сагдиева Р.И., Галкина И.В., Галкин В.И., Черкасов Р.А., Криволапов Д.Б., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А.* Карбоксилатные фосфатаины на основе третичных фосфинов и непредельных дикарбоновых кислот // *Журн. орган. химии.* – 2007. – Т. 43, № 2. – С. 215–221.
19. *Галкин В.И., Бахтиярова Ю.В., Полежаева Н.А., Галкина И.В., Черкасов Р.А., Криволапов Д.Б., Губайдуллин А.Т., Литвинов И.А.* Синтез и свойства фосфатаино-вых структур. III. Фосфатаины на основе третичных фосфинов и непредельных карбоновых кислот. Синтез, строение и химические свойства // *Журн. общ. химии.* – 2002. – Т. 72, № 3. – С. 412–418.
20. *Kanazawa A., Ikeda T., Endo T.* Synthesis and antimicrobial activity of dimethyl- and trimethyl-substituted phosphonium salts with alkyl chains of various lengths // *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* – 1994. – V. 38, No 5. – P. 945–952.
21. *Ilinskaya O., Zelenikhin P., Kolpakov A., Karamova N., Margulis A.* Cytotoxic and genotoxic effects of β -(triphenylphosphonio)ethyl carboxylate and of N,N'-bis (dihexyl-

- phosphinoylmethyl)-1,4-diaminocyclohexane // *Med. Sci. Monit.* – 2004. – V. 10, No 8. – P. BR294–299.
22. *Ovakimyan M.Z., Barsegyan S.K., Karapetyan A.A., Panosyan G.A., Indzhikyan M.G.* Phosphonioethylation of phenylhydrazine and hydroxylamine and selected properties of the resulting derivatives // *Russ. Chem. Bull.* – 2002. – V. 51, No 9. – P. 1744–1747.
23. *Skvortsova M.I., Baskin I.I., Stankevich I.V., Palyulin V.A., Zefirov N.S.* Molecular similarity. 1. Analytical description of the set of graph similarity measures // *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* – 1998. – V. 38, No 5. – P. 785–790.
24. *Bunke H., Guidobaldi C., Foggia P., Sansone C., Vento M.* A Comparison of Algorithms for Maximum Common Subgraph on Randomly Connected Graphs // *Structural, Syntactic, and Statistical Pattern Recognition, Joint IAPR International Workshops SSPR 2002 and SPR 2002, Windsor, Ontario, Canada, August 6–9, 2002.* – P. 123–132.
25. *Chen X., Reynolds C.H.J.* Performance of Similarity Measures in 2D Fragment-Based Similarity Searching: Comparison of Structural Descriptors and Similarity Coefficients // *J. Chem. Inf. Comp. Sci.* – 2002. – V. 42, No 6. – P. 1407–1414.

Поступила в редакцию
27.01.09

Седых Александр Евгеньевич – Ph.D, инженер отдела прикладной химии Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: Alexandre.Sedykh@ksu.ru

Галкина Ирина Васильевна – кандидат химических наук, доцент кафедры высокомолекулярных и элементоорганических соединений Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: vig54@mail.ru

Галкин Владимир Иванович – доктор химических наук, профессор, член-корреспондент АН РТ, директор Химического института им. А.М. Бутлерова Казанского государственного университета.

E-mail: vig54@mail.ru