

УДК 544.165+544.122

А. Муатс¹, А. Г. Артеменко², Е. П. Лебедь³, В. А. Шапкин⁴, В. Е. Кузьмин²¹Одесский национальный университет им.И.И.Мечникова, ул.Дворянская, 2, Одесса, 65002, Украина, e-mail:nandorua92@gmail.com²Физико-химический институт им. А.В.Богатского НАН Украины, ул.Люстдорфская дорога, 86, Одесса, 65080, Украина³Одесский национальный медицинский университет, Валиховский пер., 2, Одесса, 65026, Украина⁴Одесский национальный политехнический университет, пр. Шевченко, 1, Одесса, 65044, Украина

QSAR-АНАЛИЗ АФФИНИТЕТА РЯДА ЭКДИСТЕРОИДОВ НА ОСНОВЕ 2.5D-СИМПЛЕКСНОГО ПРЕДСТАВЛЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ СТРУКТУРЫ

Разработано и верифицировано расширение симплексного представления молекулярной структуры, позволяющее решать задачи «структура-свойство» для хиральных соединений. На его основе получены адекватные QSAR-модели для аффинитета стероидов к экдизоновому рецептору, оценено влияние физико-химических факторов и некоторых структурных фрагментов.

Ключевые слова: QSAR, экдистероиды, хиральность, симплексное представление молекулярной структуры

Введение

Стероиды являются группой биологически важных органических соединений, часто встречаемых в живой природе и выполняющих широкий спектр функций, регулирующих жизнедеятельность живых организмов. QSAR-исследования такого класса органических соединений, как стероиды, является крайне важными для расширения информации об оптимальных лигандах, поиска аналогов имеющимся стероидам, понимания природы факторов, обуславливающих связывание с соответствующими рецепторами.

В QSAR методологии модели отличаются, в частности, уровнем детализации описания молекулярной структуры. Так, в случае отсутствия влияния стереохимических факторов на исследуемое свойство, применяются 2D QSAR/QSPR модели, [1, 2], которые используют информацию из структурной формулы молекулы, которая, по существу, представляет собой молекулярный граф.

Материалы и методы исследования

Для описания хиральных структур, как правило, используют 3D QSAR/QSPR модели, в которых пространственная структура молекулы учитывается в явном виде [3]. Однако выбор анализируемого конформера для каждой исследуемой молекулы зачастую случаен. Это обусловлено тем, что для оптимизации геометрии рассматриваемого соединения используется произвольное начальное приближение. То есть, фактически, для каждой молекулы исследуется один из произвольно выбранных локальных минимумов потенциальной поверхности.

Поскольку стероиды обладают несколькими центрами хиральности, и, как правило, различные стереоизомеры стероида с одной и той же структурной формулой

значительно отличаются в проявлении исследуемой биологической активности, необходимо при QSAR-исследованиях стероидов учитывать стереохимические факторы, что позволяет сделать схема «2.5D»-симплексного представления молекулярной структуры (СПМС), которая и применялась в данном исследовании. Для описания хиральной структуры для каждого асимметрического атома углерода, и четырёх атомов его ближайшего окружения рассчитывается набор связанных 3D-симплексов (как показано на рис.1), затем оценивается стереохимическая конфигурация каждого из хиральных симплексов (правые (R), или левые (S)), в соответствии с модифицированным правилом Кана-Ингольда-Прелога. Данные симплексы, позволяют учесть непосредственно вклад хирального фрагмента, как обуславливающего различие в биологической активности, а не пространственную конфигурацию молекулы в целом. Данный набор дескрипторов используется вместе с теми, которые описывают молекулярную структуру на 2D-уровне, что и обуславливает использование условного термина «2.5D-симплексное представление молекулярной структуры».

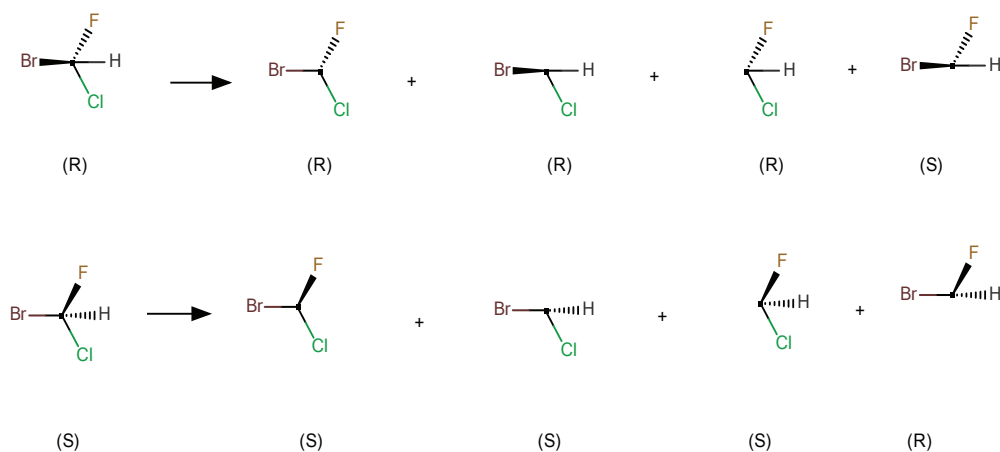


Рис. 1. Пример представления молекулы с хиральным центром системой хиральных симплексов.

Выборки, использованные для решения QSAR-задач, рассмотренных в этой работе, ранее были исследованы различными методами 3D-QSAR [3-13]. Одной из задач данного исследования является демонстрация того, что при значительно упрощенном представлении молекулярной структуры подход 2,5D-СПМС позволяет получить модели, не уступающие в информативности.

Так, для проверки эффективности разработанного дескриптивного подхода, в качестве тестовой задачи рассмотрена выборка, содержащая данные по аффинитету к CBG-рецептору 31 стероида (т.н. «выборка Крамера»), [3-6] которая зачастую используется как тестовая задача для методов 3D-QSAR.

Также в рамках исследовательской задачи построены QSAR-модели для выборки из 78 экистероидов, аффинитет которых к экизоновому рецептору (EcR) был исследован на основе показателей клеточной линии для *Drosophila melanogaster* BII. Ранее эта выборка была исследована методом CoMFA [7].

Для обеих выборок были получены наборы 2D- симплексных дескрипторов, а также конформационно независимых 3D-симплексов, описывающих хиральные

центры и их окружение. Данные симплексы дифференцированы согласно меткам, соответствующие типам атомов либо значениям физико-химических характеристик атомов – их частичных зарядов, липофильности, поляризуемости, характеристикам ван-дер-ваальсовых взаимодействий [14].

QSAR-модели были построены методом проекций на латентные структуры (PLS) [15]. Тестовые выборки сформированы на основе пятикратной кросс-валидации [16]. На основе 5 моделей в каждом случае была сформирована консенсусная модель.

Результаты и их обсуждение

Задача «структура – аффинитет к CBG-рецептору» рассматривалась в рамках данной работы как тестовая. Статистические характеристики данной модели ($R^2=0,87$; $Q^2=0,79$; $R^2_{ts}=0,84$; $RMSE=0,51$) свидетельствуют об эффективности использованного подхода. В табл.1 приведены доступные для сравнения статистические характеристики других моделей. Из данных табл.1 следует, что полученная консенсусная модель обладает сравнимыми или превосходящими коэффициентами Q^2 в сравнении со всеми моделями, кроме модели [8], для которой столь anomalно высокий показатель может быть вызван переобучением модели.

Таблица 1
Сравнительный анализ статистических характеристик для моделей по выборке стероидов Крамера на основе дескрипторов, полученных методом 2.5D-СПМС и другими методами*

Дескрипторы	Уровень представления структуры	Статистический метод	R^2	Q^2
2.5D-СПМС	2.5D	PLS	0,87	0.79
Similarity matrices[8]	3D	GA+ANN	-	0.94
TOMOCOMD-bilinear indices [9]	2.5D	MLR	-	0.83
MEDV[10]	3D	MLR+GA	0.86	0.77
TQSI[11]	3D	MLR	0.83	0.76
CoMSIA[12]	3D	PLS	0.76	0.73

* R^2 — коэффициент детерминации для обучающей выборки ; Q^2 — коэффициент детерминации в условиях скользящего контроля (leave-one-out); R^2_{ts} — коэффициент детерминации для тестовой выборки; $RMSE$ — среднеквадратичное отклонение активности для обучающей выборки. MLR – множественная линейная регрессия; GA – генетический алгоритм; ANN – метод искусственных нейронных сетей; k-NN – метод k-ближайших соседей.

Также важно отметить, что достаточно высокий (18%) относительный вклад в полученную консенсусную модель имеют хиральные дескрипторы, что доказывает корректность учета хиральности данным подходом.

Статистические характеристики модели «структура–аффинитет к экдизоновому рецептору в сравнении с моделями, полученными при использовании подходов 3D-QSAR различных дескрипторов, представлены в табл. 2, а на рис. 2 показана

графически корреляция между наблюдаемыми и прогнозируемыми значениями аффинитета экидистероидов к экидизоновому рецептору.

Таблица 2

Статистические характеристики моделей «структура-сродство к экидизоновому рецептору»*

Модель	Уровень представления структуры	Статистический метод	Q ²	R ² _{ts}	RMSE
2.5D-СПМС	2.5D	PLS	0.79	0.93	0.44
CoMFA[7]	3D	PLS	0.69	0.39	0.86
Golbraikh Indices[13]	2.5D	k-NN	0.61	0.89	0.42

* R² — коэффициент детерминации для обучающей выборки ; Q² — коэффициент детерминации в условиях скользящего контроля (leave-one-out); R²_{ts} — коэффициент детерминации для тестовой выборки; RMSE — среднеквадратичное отклонение активности для обучающей выборки. MLR — множественная линейная регрессия; GA — генетический алгоритм; ANN — метод искусственных нейронных сетей; k-NN — метод k-ближайших соседей.

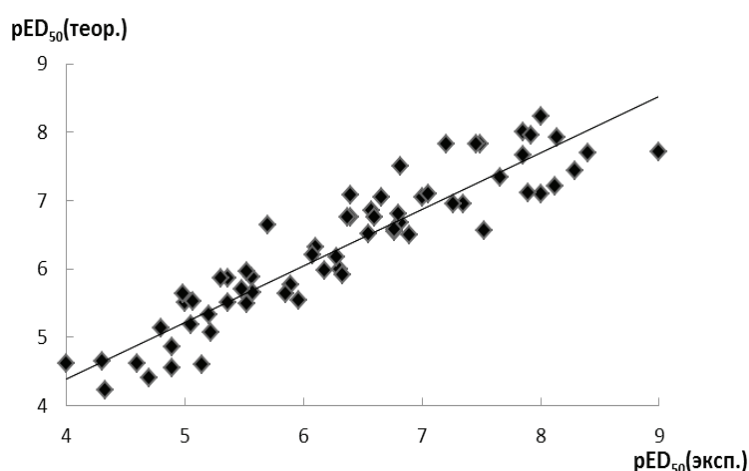


Рис.2. Соотношение наблюдаемых и прогнозируемых значений аффинитета экидистероидов к экидизоновому рецептору (EcR)

Относительный вклад хиральных дескрипторов в модель «структура – аффинитет к экидизоновому рецептору» составил 19%, из чего следует, что фактор хиральности играет существенную роль для аффинитета экидистероидов к экидизоновому рецептору. Таким образом, использование хиральных дескрипторов позволяет существенно расширить область применения данной модели, а использование также взвешенных 2D-дескрипторов позволяет провести функциональную интерпретацию. Относительные вклады дескрипторов, взвешенных по различным физико-химическим параметрам (в % от вклада всех 2D-дескрипторов), представлены на рис. 3.

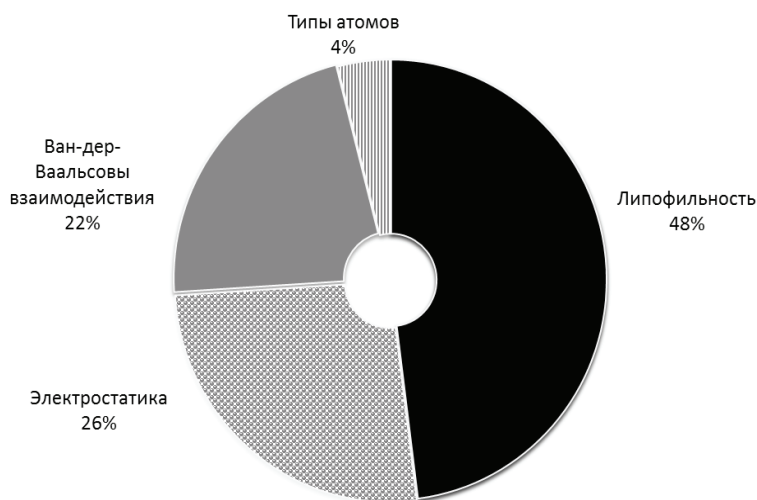


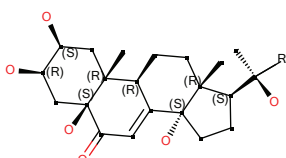
Рис.3. Относительные вклады в зависимость «структура – аффинитет к экдизоновому рецептору» различных дескрипторов 2D-уровня

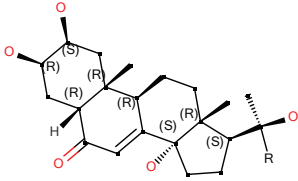
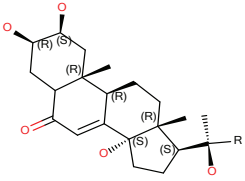
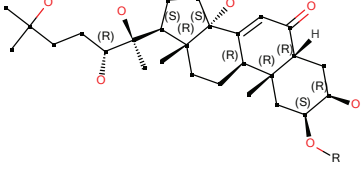
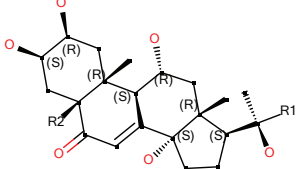
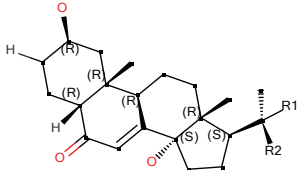
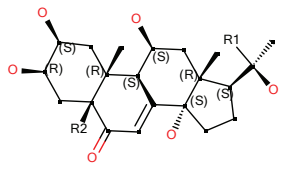
Для оценки аффинитета экистероидов к ЕсR наиболее существенными являются гидрофобные свойства молекулы, описываемые дескрипторами липофильности (48%) (что согласуется с выводами авторов [7], которые также пришли к необходимости наличия крупной гидрофобной группы для эффективного аффинитета). В то же время существенную роль в оценке аффинитета играют и дескрипторы, описывающие способность к электростатическому взаимодействию (вклад частичных зарядов на атомах и поляризуемости, суммарно 26%), а также описывающие ван-дер-ваальсовы взаимодействия (22%).

Также использование симплексных дескрипторов позволяет произвести структурную интерпретацию – оценку относительного влияния различных структурных фрагментов [17].

В табл. 3 стероидные осто́вы экистероидов – группы, содержащие циклическую стероидную систему, расположены по убыванию активностей, предсказанных консенсусной 2.5D-СПМС моделью, сверху вниз.

Таблица 3
Относительные вклады различных структурных фрагментов в активность согласно консенсусной модели

Стероидный остов	Заместители
	1>2>3>4>5 >H>6

Стероидный остов	Заместители
	1>7>8>H>9 >10>4>11>12
	13>6>5>14>9>3>15>4>16>17>18=19>20>21>7 >11>22>H>23>24
	25>H>26
	R1=1;R2=OH>R1=1;R2=H>R1=4;R2=H> R1=14;R2=H >R1=H;R2=H
	R1=4;R2=OH>R1=19;R2=H>R1=H;R2=H>R1=27;R 2=OH>R1=4;R2=H]>R1=9;R2=OH
	R1=5;R2=H>R1=5;R2=OH>R1=H;R2=H> R1=6;R2=OH

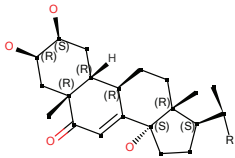
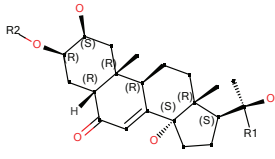
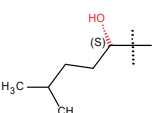
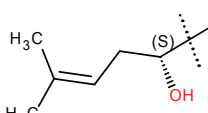
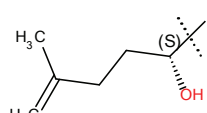
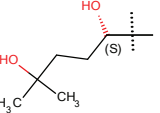
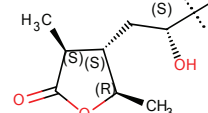
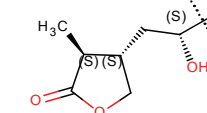
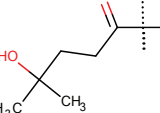
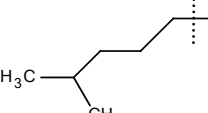
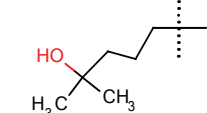
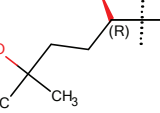
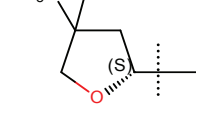
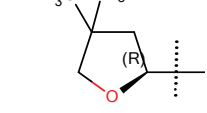
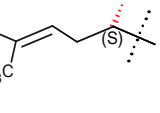
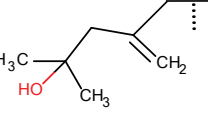
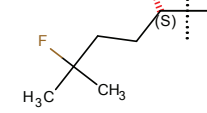
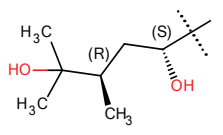
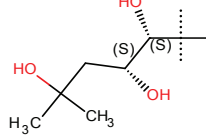
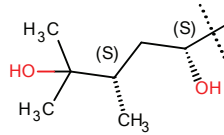
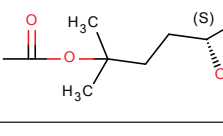
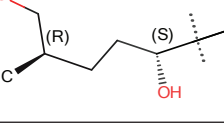
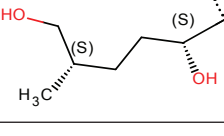
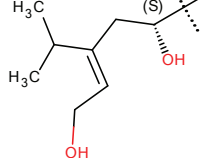
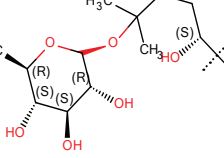
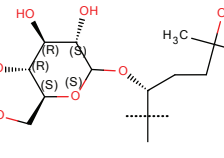
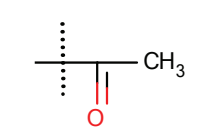
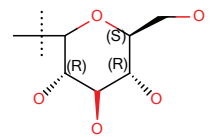
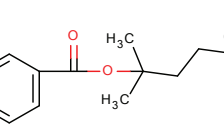
Стероидный остов	Заместители
	7>H>4>10
	R1=5;R2=25>R1=4;R2=25>R1=H;R2=H>R1=4;R2=26

Таблица 4

Заместители в стероидных остовах, приведенные в табл. 3

№	Заместитель	№	Заместитель	№	Заместитель
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	

№	Заместитель	№	Заместитель	№	Заместитель
16		17		18	
19		20		21	
22		23		24	
25		26		27	

Наиболее активными оказались производные 5, 20-дигидроксиэкдизона (нумерация атомов соответствует показанной на рис.4), экдизона и 20-гидроксиэкдизона.

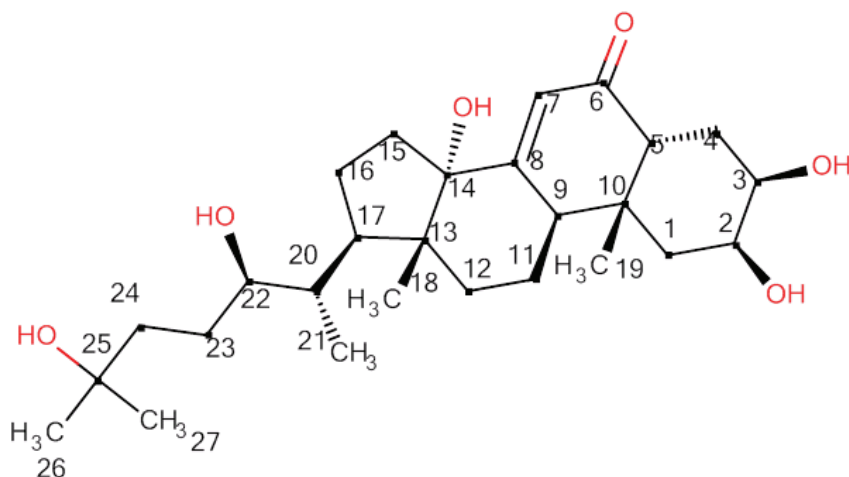


Рис 4. Структура экдизона с пронумерованными атомами

Проведенная структурная интерпретация позволяет выявить некоторые интересные закономерности. Так, наиболее активным в ряде случаев являлся заместитель 1, который входит в структуру 25-деоксиэкдизона. Введение гидроксильной группы в положение 25 (заместитель 4, соответствующий в том числе и непосредственно экдизону) способствует активности несколько меньше, хотя следует отметить, что такие производные также являются одними из наиболее активных. В то же время смена S-конфигурации у атома 22 на R значительно понижает активность (см. заместитель 10), равно как и отсутствие гидроксигруппы у атома 22 (см. заместитель 8). В случае с изменением хиральности у атома 25 2 энантиомера (S-инокостерон, заместитель 20, и R-инокостерон, заместитель 21) проявляют практически одинаковую активность. Также следует отметить, что крупные углеводные группы влияют на аффинитет к EcR отрицательно (заместители 23, 24, 26).

Заключение

Таким образом, для QSAR-моделей, описывающих свойства хиральных стероидов, 2.5D-симплексное представление молекулярной структуры зарекомендовало себя как метод, способный описывать их активность достаточно корректно, зачастую лучше, чем в 3D-QSAR методах. Значительная величина относительных вкладов хиральных дескрипторов (~19%) свидетельствует о том, что сродство стероидов к соответствующим рецепторам в значительной мере зависит от их стереохимической конфигурации. Также решающую роль в аффинитете экдистероидов к экдизоновому рецептору играют гидрофобные и электростатические факторы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Seel M., Turner D.B., Wilett P. Effect of Parameter Variations on the Effectiveness of HQSAR Analyses // QSAR. – 1999. – Vol. 18, No. 3. – P. 245–252. [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1521-3838\(199907\)18:3<245::aid-qsar245>3.0.co;2-o](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1521-3838(199907)18:3<245::aid-qsar245>3.0.co;2-o)
2. Сухачев Д.В., Пивина Т.С., Шляпочников В.А., Петров Э.А., Палюлин В.А., Зефирова Н.С. Исследование количественных соотношений «структура-чувствительность к удару» органических полиазотистых веществ // Доклады РАН. – 1993. – Т. 328, № 2. – С. 50–57.
3. Cramer R.D., Patterson D.I. & Bunce J.D. Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA). 1. Effect of Shape Binding to Carrier Proteins // J. Am. Chem. Soc. – 1988. – Vol. 110, No. 18. – P. 5959–5967. <http://dx.doi.org/10.1021/ja00226a005>
4. Silverman B.D. The Thirty-one Benchmark Steroids Revisited: Comparative Molecular Moment Analysis (CoMMA) with Principal Component Regression // Quantitative Structure-Activity Relationships. – 2000. – Vol. 19, No. 3. – P. 237–246. [http://dx.doi.org/10.1002/1521-3838\(200006\)19:3<237::aid-qsar237>3.3.co;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/1521-3838(200006)19:3<237::aid-qsar237>3.3.co;2-1)
5. Klebe G., Abraham U., Mietzner T. Molecular Similarity Indices in a Comparative Analysis (CoMSIA) of Drug Molecules to Correlate and Predict Their Biological Activity. // J. Med. Chem. – 1994. – Vol. 37, No. 24. – P. 4130–4146. <http://dx.doi.org/10.1021/jm00050a010>
6. Stiefl N., Baumann K. Mapping property distributions of molecular surfaces: algorithm and evaluation of a novel 3D quantitative structure-activity relationship technique. // J. Med. Chem. – 2003. – Vol. 46, No. 8. – P. 1390–1407. <http://dx.doi.org/10.1021/jm021077w>
7. Dinan L., Hormann R.E., Fujimoto T. An extensive ecdysteroid CoMFA // Journal of Computer-Aided Molecular Design. – 1999. – Vol. 13, No. 2. – P. 185–207. <http://dx.doi.org/10.1023/a:1008052320014>
8. So S.S., Karplus M. Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships from Molecular Similarity Matrices and Genetic Neural Networks. 1. Method and Validations. // J. Med. Chem. – 1997. – Vol. 40, No. 26. – P. 4347–4359. <http://dx.doi.org/10.1021/jm970487v>

9. *Marrero-Ponce Y., Castillo-Garit J.A., Castro E.A., Torrens F., Rotondo R* 3D-chiral (2.5) atom-based TOMO-COMD-CARDD descriptors: theory and QSAR applications to central chirality codification // *J Math Chem* – 2008. – Vol. 44, No. 3. – P. 755–786 <http://dx.doi.org/10.1007/s10910-008-9386-3>
10. *Liu S.S., Yin C.S., Wang L.S.* Combined MEDV-GA-MLR method for QSAR of three panels of steroids, dipeptides, and COX-2 inhibitors. // *J. Chem. Inf. And Mod.*, – 2002. – Vol. 42, No. 3. – P. 749–756. <http://dx.doi.org/10.1021/ci010245a>
11. *Lobato M., Amat L., Besalu E., Carbo-Dorca R.* Structure - activity relationships of a steroid family using quantum similarity measures and topological quantum similarity indices. // *QSAR*. – 1997. – Vol. 16, No. 6. – P. 465–472. <http://dx.doi.org/10.1002/qsar.19970160605>
12. *Parretti M.F., Kroemer R.T., Rothman J.H., Richards W.G.* Alignment of molecules by the Monte Carlo optimization of molecular similarity indices. // *J. Comput. Chem.* – 1997. – Vol. 18, No. 11. – P. 1334–1353. [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1096-987x\(199708\)18:11%3C1344::aid-jcc2%3E3.0.co;2-l](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1096-987x(199708)18:11%3C1344::aid-jcc2%3E3.0.co;2-l)
13. *Golbraikh A., Bonchev D., Tropsha A.* Novel Chirality Descriptors Derived from Molecular Topology // *J. Chem. Inf. Comput. Sci.* – 2001. – Vol. 41, No. 1. – P. 147–158. <http://dx.doi.org/10.1021/ci000082a>
14. *Кузьмин В.Е., Артеменко А.Г., Муратов Н.Н.* 4D-QSAR на основе симплексного представления молекулярной структуры. // *Труды Одесского Политехнического Университета*. – 2002. – № 2. – С. 219–223.
15. *Rännar S., Lindgren F., Geladi P., Wold S.* A PLS Kernel Algorithm for Data Sets with Many Variables and Fewer objects. Part 1: Theory and Algorithm // *J. Chemometrics*. – 1994. – Vol. 8, No. 2. – P. 111–125. <http://dx.doi.org/10.1002/cem.1180080204>
16. *Gorb L., Kuz'min V., Muratov E.* Application of Computational; Techniques in Pharmacy and Medicine. – New York, Springer, 2014. – P. 549.
17. *Polischuk P.G., Muratov E.N., Artemenko A.G., Kolumbin O.G., Muratov N.N., Kuz'min V.E.* Universal Approach for Structural Interpretation of QSAR/ QSPR Models. // *J. Chem Inf. Model.* – 2009. – Vol. 49. – P. 2481–2488. <http://dx.doi.org/10.1021/ci900203n>

Стаття надійшла до редакції 15.12.15

А. Муатс¹, А. Г. Артеменко², О. П. Лебедь³, В. А. Шапкін⁴, В. Є. Кузьмін²

¹Одеський національний університет ім.І.І.Мечникова, вул.Дворянська, 2, Одеса, 65002, Україна, e-mail:nandorua92@gmail.com

²Фізико-хімічний інститут НАН України ім. О.В.Богатського, вул.Люстдорфська дорога, 86, Одеса, 65080, Україна

³Одеський національний медичний університет, Валіховський пров., 2, Одеса, 65026, Україна

⁴Одеський національний політехнічний університет, пр. Шевченка, 1, Одеса, 65044, Україна

QSAR-АНАЛІЗ АФІНІТЕТУ РЯДУ ЕКДИСТЕРОЇДІВ НА ОСНОВІ 2.5D-СИМПЛЕКСНОГО ПРЕДСТАВЛЕННЯ МОЛЕКУЛЯРНОЇ СТРУКТУРИ

Розроблено та верифіковано розширення симплексного представлення молекулярної структури, яке дозволяє вирішувати задачі «структура-властивість» для хіральних сполук. На його основі отримано адекватні QSAR-моделі афінитету екдистероїдів до екдизонового рецептору. Показано вплив фізико-хімічних чинників і деяких структурних фрагментів.

Ключові слова: QSAR, екдистероїди, хіральність, симплексне представлення молекулярної структури

A. Mouats, A. G. Artemenko, O. P. Lebed, V. A. Shapkin, V. E. Kuz'min

¹I.I. Mechnikov Odessa National University, Dvoryanska st. 2, Odessa, 65002, Ukraine, e-mail:nandorua92@gmail.com

²A.V. Bogatsky Physico-Chemical Institute of the National Academy of Sciences of Ukraine, Lyustdorfska doroga st. 86, Odessa, 65080, Ukraine

³Odessa National Medical University, Valikhovsky lane, 2, Odessa, 65026, Ukraine

⁴Odessa National Polytechnic University, Shevchenka ave., 1, Odessa, 65044, Ukraine

QSAR ANALYSIS OF THE ECDYSTEROIDS' AFFINITY BASED ON 2.5D-SIMPLEX REPRESENTATION OF THE MOLECULAR STRUCTURE

QSAR-studies of such classes of the organic compounds as steroids, are important because they can expand information about optimal ligands, research of the compounds analogical to existing steroids and understanding factors important for binding with receptors.

In this study, we represent «2.5D»-SiRMS approach which is an expansion of the simplex representation of the molecular structure considering the labels of chirality.

Steroid set of Kramer was used for test study, and set of ecdysteroids with affinity data to ecdysteroid receptor as the main target of the study.

«2.5D»-SiRMS allowed to get satisfying QSAR models for both of those tasks. For Kramer set statistical parameters are: $R^2=0,84$; $Q^2=0,79$, RMSE=0,51. For ecdysteroids set statistical parameters are: $R^2=0,94$; $Q^2=0,79$, RMSE=0,44. Those results are comparable or higher than those of most of 3D-QSAR approaches.

Functional and structural interpretations of the QSAR-model for ecdysteroid receptor affinity are also given in this study. There was shown that hydrophobic and electrostatic factors are the most important to the affinity. Analysis of structural fragments' influence also allowed to distinguish some fragments, which provide activity more than other ones.

Keywords: QSAR, ecdysteroids, chirality, simplex representation of the molecular structure

REFERENCES

1. Seel M., Turner D.B., Wilett P. *Effect of Parameter Variations on the Effectiveness of HQSAR Analyses*. QSAR, 1999, vol. 18, no. 3, pp. 245–252. [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1521-3838\(199907\)18:3<245::aid-qsar245>3.0.co;2-o](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1521-3838(199907)18:3<245::aid-qsar245>3.0.co;2-o)
2. Suhachev D.V, Pivina T.S, Shlyapochnikov V.A, Petrov E.A., Palyulin V.A, Zefirov N.S. *Issledovanie kolichestvennykh sootnosheniy «struktura-chuvstvitel'nost' k udaru organicheskikh polyazotistykh veshchestv*. [Research of the quantitative relationships «structure – shock sensitivity» of the organic polyasotic compounds]. Doklady RAN, 1993, vol. 328, no. 2, pp. 50–57.
3. Cramer, R.D., Patterson, D.I. & Bunce, J.D. *Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA). 1. Effect of Shape Binding to Carrier Proteins*. J. Am. Chem. Soc., 1988, vol. 110, no. 18, pp. 5959–5967. <http://dx.doi.org/10.1021/ja00226a005>
4. Silverman.B.D. *The Thirty-one Benchmark Steroids Revisited: Comparative Molecular Moment Analysis (CoMMA) with Principal Component Regression*. Quantitative Structure-Activity Relationships, 2000, vol. 19, no. 3, pp. 237–246. [http://dx.doi.org/10.1002/1521-3838\(200006\)19:3<237::aid-qsar237>3.3.co;2-1](http://dx.doi.org/10.1002/1521-3838(200006)19:3<237::aid-qsar237>3.3.co;2-1)
5. Klebe G., Abraham U., Mietzner T. *Molecular Similarity Indices in a Comparative Analysis (CoMSIA) of Drug Molecules to Correlate and Predict Their Biological Activity*. J. Med. Chem., 1994, vol. 37, no. 24, pp. 4130–4146. <http://dx.doi.org/10.1021/jm00050a010>
6. Stiefl N, Baumann K.. *Mapping property distributions of molecular surfaces: algorithm and evaluation of a novel 3D quantitative structure-activity relationship technique*. J. Med. Chem, 2003, vol. 46, no. 8, pp. 1390–1407. <http://dx.doi.org/10.1021/jm021077w>
7. Dinan L., Hormann R.E, Fujimoto T. *An extensive ecdysteroid CoMFA*. Journal of Computer-Aided Molecular Design, 1999, vol. 13, no. 2, pp. 185–207. <http://dx.doi.org/10.1023/a:1008052320014>

8. So S.S., Karplus M. *Three-Dimensional Quantitative Structure-Activity Relationships from Molecular Similarity Matrices and Genetic Neural Networks. 1. Method and Validations*. J. Med. Chem., 1997, vol. 40, no. 26, pp. 4347–4359. <http://dx.doi.org/10.1021/jm970487v>
9. Marrero-Ponce Y., Castillo-Garit J.A., Castro E.A., Torrens F., Rotondo R. *3D-chiral (2.5) atom-based TOMO-COMD-CARDD descriptors: theory and QSAR applications to central chirality codification*. J. Math. Chem., 2008, vol. 44, no. 3, pp. 755–786. <http://dx.doi.org/10.1007/s10910-008-9386-3>
10. Liu S.S., Yin C.S., Wang L.S. *Combined MEDV-GA-MLR method for QSAR of three panels of steroids, dipeptides, and COX-2 inhibitors*. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2002, vol. 42, no. 3, pp. 749–756. <http://dx.doi.org/10.1021/ci010245a>
11. Lobato M., Amat L., Besalu E., Carbo-Dorca R. *Structure-activity relationships of a steroid family using quantum similarity measures and topological quantum similarity indices*. QSAR, 1997, vol. 16, no. 6, pp. 465–472. <http://dx.doi.org/10.1002/qsar.19970160605>
12. Parretti M.F., Kroemer R.T., Rothman J.H., Richards W.G. *Alignment of molecules by the Monte Carlo optimization of molecular similarity indices*. J. Comput. Chem., 1997, vol. 18, no. 11, pp. 1334–1353. [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1096-987x\(199708\)18:11%3C1344::aid-jcc2%3E3.0.co;2-l](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1096-987x(199708)18:11%3C1344::aid-jcc2%3E3.0.co;2-l)
13. Golbraikh A., Bonchev D., Tropsha A. *Novel Chirality Descriptors Derived from Molecular Topology*. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 2001, vol. 41, no. 1, pp. 147–158. <http://dx.doi.org/10.1021/ci000082a>
14. Kuz'min V.E., Artemenko A.G., Muratov N.N. *4D-QSAR na osnove simpleksnogo predstavleniya molekulyarnoy struktury*. [4D-QSAR based on simplex representation of molecular structure]. Trudy Odesskogo Politehnicheskogo Universiteta. 2002, no. 2, pp. 219–223.
15. Rännar S., Lindgren F., Geladi P., Wold S. *A PLS Kernel Algorithm for Data Sets with Many Variables and Fewer objects. Part 1: Theory and Algorithm*. J. Chemometrics, 1994, vol. 8, no. 2, pp. 111–125. <http://dx.doi.org/10.1002/cem.1180080204>
16. Gorb L., Kuz'min V., Muratov E. *Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine*. New York, Springer, 2014, 549p.
17. Muratov E.N., Artemenko A.G., Kolumbin O.G., Muratov N.N., Kuz'min V.E. *Universal Approach for Structural Interpretation of QSAR/ QSPR Models*. J. Chem Inf. Model., 2009, vol. 41, pp. 2481–2488. <http://dx.doi.org/10.1021/ci900203n>