

# КОМПЬЮТЕРНЫЙ АНАЛИЗ УСТОЙЧИВОСТИ КОМПЛЕКСОВ КАТИОНОВ С ИОНОФОРНЫМИ АНТИБИОТИКАМИ

© 2020 г. Н. В. Бондарев\*

Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, пл. Свободы 4, Харьков, 61022 Украина  
\*e-mail: bondarev\_n@rambler.ru

Поступило в Редакцию 19 марта 2020 г.

После доработки 19 марта 2020 г.

Принято к печати 27 марта 2020 г.

Разработаны разведочные (факторная, кластерные, дерево решений), регрессионная (множественная линейная регрессия), нейросетевые (регрессия, классификация) модели кластеризации, аппроксимации и прогнозирования констант устойчивости комплексов катионов с антибиотиками-ионофорами (нонактин, монактин, динактин, тринактин, энниатин В, моненсин А и валиномицин) по свойствам органических растворителей (метанол, этанол, ацетонитрил, нитробензол) и катионов ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{Tl}^+$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ). Показано, что производительность нейронной сети лучше, чем у множественной линейной регрессии (коэффициент корреляции на обучающей выборке 0.756 против 0.697). Нейросетевой классификатор и дерево классификации на 97.2% подтвердили кластеризацию устойчивости комплексов ионофор–катион, проведенную разведочным методом *k*-средних. Демонстрируются прогностические возможности построенного многослойного персептрона.

**Ключевые слова:** антибиотики-ионофоры, компьютерный анализ, многослойный персептрон, нейросетевой классификатор, нейросетевой аппроксиматор

**DOI:** 10.31857/S0044460X20080156

Существующие мембраны разделяются на два больших класса – природные (биологические) и синтетические (искусственные) мембраны [1]. В свою очередь биологические мембраны могут подразделяться на мембраны живых организмов и мембраны, способные функционировать вне организма – липосомы и везикулы фосфолипидов, которые используются в медицине и медицинской биологии для исследования разделительных процессов [2].

Ионофоры образуют комплексы с катионом и затем транспортируют его в виде липидорастворимого комплекса через липидный бислой. Антибиотики-ионофоры применяются в качестве инструмента для изучения процессов транспорта ионов через искусственные мембраны [3].

Примером подвижного переносчика служит депсипептид – валиномицин, продуцируемый одним из штаммов *Streptomyces*, используемый как

специфический калиевый ионофор. К другим ионофорам, способным переносить как одно-, так и двухвалентные ионы, относятся циклические макротетралиды группы нактинов (нонактин, монактин, динактин, тринактин); энниатины А и В (грибы рода *Fusarium*); моненсин, нигерицин, антибиотик А-537 и кальцимицин (антибиотик А-23187), содержащие незамкнутую полиэфирную цепь; макроциклические полиэфиры (крауны), жирорастворимые слабые кислоты (протонофоры) и др.

Биологически важным ионам металлов (Na, K, Mg, Ca, V, Cr, Mo, Mn, Fe, Co, Ni, Cu) [4] отводится первое место среди неорганических компонентов, участвующих в метаболизме клеток и тканей.

Валиномицин входит в группу естественных нейтральных ионофоров. Авторы [5] предположили, что валиномицин воздействует на электрические свойства клеточной мембраны путем

избирательного перемещения ионов калия через мембрану. Разработаны [6] биомиметические мембраны для транспорта солей сложных эфиров аминокислот и солей тяжелых и переходных металлов валиномицином и нонактиновыми антибиотиками в небологических условиях.

Методы моделирования потенциала средней силы (PMF), возмущения свободной энергии (FEP) и молекулярной динамики (MD) использованы авторами работы [7] для изучения процессов комплексообразования  $K^+$  и  $Na^+$  с валиномицином в метаноле. В работах [8, 9] сообщаются результаты молекулярно-динамического моделирования захвата гидратированных и негидратированных ионов калия валиномицином [8] и проведено моделирование молекулярной динамики адсорбции валиномицина и реакции диссоциации его калиевого комплекса на двух границах гидрофобного взаимодействия мембраны с водой [9].

Квантово-химические исследования комплексообразующих и топологических свойств системы валиномицин- $M^+$  ( $M = K$  или  $Na$ ) в растворителях различной полярности, проведенные в работе [10], позволили объяснить природу  $K^+/Na^+$  избирательности.

Методами молекулярной динамики проведена [11] оценка величины электрического поля (потенциала) для систем валиномицин- $K^+$  и валиномицин- $Na^+$  в водных растворах. Авторы утверждают, что результаты моделирования методом молекулярной динамики могут быть предпосылкой для оценки ионного транспорта в клеточной мембране и физиологического мембранного потенциала.

Работа авторов [12] демонстрирует довольно сильное связывание валиномицина с  $Ca^{2+}$  в растворителе ацетонитрил-вода, хотя и не такое сильное, как связывание с  $K^+$ . Присутствие воды меняет характер связывания  $Ca^{2+}$  и снижает прочность валиномицинового комплекса. Исследование раскрывает роль комплексов валиномицин- $Ca^{2+}$  в биологических процессах. Методами квантовой механики проведено моделирование процессов транспорта  $K^+$  и  $Na^+$  валиномицином и 18-краун-6 эфиром через клеточные мембраны [13].

Микотоксин энниатин В является вторичным продуктом метаболизма грибов *Fusarium*. Это хорошо известный антибактериальный, антигельминтный, противогрибковый, гербицидный

и инсектицидный препарат. Он был обнаружен в качестве загрязняющего вещества в некоторых продуктах питания, особенно в зерновых, наряду с другими микотоксинами.

Овчинниковым Ю.А. с сотр. [14] сообщается, что энниатины образуют комплексы со стехиометрией макроцикл:катион = 1:1, 2:1 и 3:2; определены их константы устойчивости и условия, благоприятствующие комплексообразованию. Показано, что энниатины являются комплексонами очень широкого спектра действия с низкими содержанием ионов металлов и селективностью в спиртовых растворах. Отмечается, что полученные в работе данные могут служить основой для интерпретации зависимости между структурой, комплексообразующим поведением металлов и мембрано-чувствительными свойствами в серии встречающихся в природе ионофоров энниатина и их синтетических аналогов.

Проведены стационарные измерения катионной ( $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Rb^+$ ,  $Cs^+$ ) проводимости липидных бислоевых мембран в присутствии энниатинов А и В и боверицина в сравнении с проводимостью некоторых катионных комплексов валиномицина [15]. Механизм действия энниатина В, вызывающий мощную цитотоксическую активность у млекопитающих, обусловлен в основном его ионофорными характеристиками, но точный механизм до сих пор неясен [16].

Нонактин, монактин, динактин и тринактин являются родственными антибиотиками. Они были выделены из *Streptomyces sp.* и имеют небольшую или нулевую антимикробную активность. Исследовано влияние нонактина, монактина, динактина и тринактина на окислительное фосфорилирование и стимуляцию аденозинтрифосфатазы [17]. Показано, что в присутствии катионов  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Rb^+$  или  $Cs^+$  монактин, динактин и тринактин были более сильными стимуляторами АТФазной активности, чем нонактин. Ни один из нактиновых гомологов не проявлял активности в присутствии катиона лития.

Изучено влияние монактина и нонактина на скорость дыхания, поглощение и выброс катионов  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Li^+$  и  $H^+$  митохондриями печени крысы [18].

В работе [19] определены константы устойчивости комплексов макротетралидных антибиоти-

ков с катионами в метаноле и этаноле осмометрическим методом. Показано, что ряд селективности связывания катионов ионофорами имеет вид:  $K^+ > Rb^+ > Cs^+ > Na^+ > Ba^{2+}$ , а последовательность констант экстракции макротетролидами ионов щелочных и щелочноземельного металла (тринактин  $>$  динактин  $>$  монактин  $>$  нонактин) согласуется с полученными в работе константами комплексообразования в пределах ошибки эксперимента.

Определены [20] константы устойчивости комплексов макроциклических антибиотиков (нонактина, монактина, динактина и тринактина) с  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Rb^+$ ,  $Cs^+$ ,  $NH_4^+$  и комплексов  $Na^+$  с нециклическими антибиотиками (нигерицином и моненсином) со стехиометрией 1:1 в метаноле релаксационными методами. Показано, что ряды селективности, выраженные константами равновесия, аналогичны наблюдаемым для транспорта ионов металлов через мембраны в присутствии антибиотиков.

Авторы работы [21] сопоставляют и обсуждают результаты спектроскопии комбинационного рассеяния комплексов нонактина, монактина и динактина с катионами  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Rb^+$ ,  $Cs^+$ ,  $Tl^+$ ,  $NH_4^+$ ,  $NH_3OH^+$ ,  $C(NH_2)_3^+$  и  $Ba^{2+}$  в смеси метанол–хлороформ (4:1, по объему) и в твердом состоянии.

В работе [22] проведен анализ влияния экстрактов *Streptomyces sp.* [23] на подвижность и жизнеспособность зооспор *P. viticola* (плазмодара виноградная, вызывающая заболевание виноградной лозы). Обнаружено, что макротетралидные антибиотики, такие как нонактин, монактин, динактин и тринактин нарушают подвижность и вызывают последующий лизис зооспор *P. viticola* в зависимости от дозы и времени. При этом динактин является наиболее активным соединением (МИС 0.3 мкг/мл).

Моненсин А представляет собой нециклический природный полиэфирный антибиотик, выделенный из *Streptomyces cinnamonensis*. Синтезировано восемь производных моненсина с модифицированным фрагментом  $C^{25}-C^{26}$ . Их ионофорные свойства были изучены на эритроцитах человека путем измерения притока  $Na^+$  с помощью ЯМР  $^{23}Na$  и сопутствующего оттока  $K^+$  и  $H^+$  потенциометрическим методом [24]. Показано, что модификация ОН-26 привела к инверсии селективности транспорта в пользу  $K^+/Na^+$  по сравнению

с моненсином. Большинство соединений показали сильные противомаларийные свойства в наномолярном диапазоне при тестировании *in vitro* против *Plasmodium falciparum* [25].

Получены новые кислотные комплексы моненсина А с молекулой воды, хлоридом натрия и перхлоратом натрия и изучены их свойства с помощью рентгеновского метода, ЯМР  $^1H$ ,  $^{13}C$  и ИК спектроскопии с Фурье-преобразованием, а также расчетов *ab initio* [26]. Спектроскопические исследования комплексов в дихлорметане показали, что псевдоциклическая структура соединений сохраняется. Как следует из расчетов *ab initio*, взаимодействия между катионом  $Na^+$  и электроотрицательными атомами кислорода моненсиновой кислоты резко изменяют электростатический потенциал вокруг надмолекулярного катионного комплекса моненсиновая кислота– $Na^+$  относительно нейтральной молекулы моненсиновой кислоты.

Моненсин А широко используется в кормах для жвачных животных. В настоящее время группа карбоновых ионофоров состоит из почти сотни соединений. Однако лишь немногие из них были одобрены для использования в ветеринарной практике [27].

В работе [28] продемонстрировано, что для биосинтеза моненсина, наряду с образованием эфира, стадия гидроксирования на заключительном этапе имеет решающее значение для образования комплекса моненсина с катионом натрия. Рентгеноструктурный анализ показал, что конформация диметилмоненсина натрия очень схожа с конформацией моненсина натрия. Однако координация иона натрия в комплексе дегидроксимоненсина натрия значительно отличается от таковой в комплексе моненсина натрия.

Авторы [29] недавно выявили, что уже при концентрации 10 нМ. ( $10^{-6}$  мМ.) моненсин вызывает остановку клеточного цикла, апоптоз (регулируемый процесс прогнозируемой клеточной смерти) и образование активных форм кислорода в клетках ТЕМ 4-18 в течение 72 ч. Клоногенный анализ также показал, что необратимые вредные эффекты моненсина при этой концентрации проявились уже через 6 часов. Такое влияние моненсина на ингибирование роста, апоптоз, клеточный цикл и окислительный стресс ранее было описано на множественных линиях раковых клеток. Одна-

**Таблица 1.** Описательная статистика показателей комплексообразования в разных растворителях, отобранных для разведочного анализа

Показатель	Количество значений	Среднее	Минимальное значение	Максимальное значение	Стандартное отклонение	Стандартная ошибка
$\lg K$	71	3.54	0.60	7.30	1.39	0.16
$d$	4	0.42	0.41	0.58	0.03	0.00
$B_{КТ}$	4	0.64	0.30	0.75	0.10	0.01
$E_T$	4	0.70	0.32	0.76	0.11	0.01
DP	4	31.57	24.55	35.94	3.51	0.42
$r_M$	13	1.30	0.67	1.70	0.28	0.03

ко эти эффекты обычно оценивались при гораздо более высоких дозах моненсина по сравнению с дозой 10 нМ.

Исследования последних лет свидетельствуют, что ионофорные антибиотики и их производные являются перспективными антипаразитарными препаратами-кандидатами [30]. Особый интерес представляют шесть ионофоров, а именно лазалоцидная кислота, мадурамицин, моненсин, наразин, салиномицин и семдурамицин, так как они широко используются в ветеринарии в качестве негормональных стимуляторов роста и противокочидиальных лекарственных средств. Авторы работы [31] представили обзор литературы по экспериментальным и теоретическим методам исследования комплексов антибиотик–катион металла.

Цель данной работы – разработка моделей устойчивости комплексов антибиотиков-ионофоров с катионами в метаноле, этаноле, ацетонитриле и нитробензоле. Объектами исследования являлись комплексы антибиотиков (нонактина, монактина, динактина, тринактина, энниатина В, моненсина А и валиномицина) с катионами ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{Tl}^+$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ) со стехиометрией 1:1 в метаноле, этаноле, ацетонитриле и нитробензоле. Предмет исследования – термодинамическая устойчивость комплексов ионофорных антибиотиков с катионами в зависимости от свойств катионов и среды, а также модели прогнозирования устойчивости комплексов. В качестве методов исследования использовали математическое моделирование и методы химической информатики. Для анализа исполь-

зованы константы  $\lg K$  устойчивости ионофорных комплексов катионов [19, 32–38], полученные разными авторами, в метаноле, этаноле, ацетонитриле и нитробензоле.

Построены корреляционные матрицы свойств растворителей и катионов. Для разработки эмпирических моделей методом главных компонент отобраны свойства растворителей [39]: диэлектрическая проницаемость DP, параметры Димрота–Райхардта  $E_T$  и Камлета–Тафта  $B_{КТ}$ , диаметр молекулы растворителя  $d$ , а также свойство катионов – эффективный ионный кристаллохимический радиус  $r$  для координационного числа 6 [40–42].

Поставленная цель достигнута путем решения следующих задач: (1) первичный анализ данных, вычисление описательных статистик, проверка нормальности распределения; (2) факторный анализ – построение корреляционных матриц, выделение латентных факторов; (3) кластерный анализ – алгоритм древовидной кластеризации, итерационный алгоритм  $k$ -средних; (4) деревья классификации – построение правил классификации устойчивости комплексов; (5) регрессионный анализ зависимости устойчивости комплексов от свойств среды и катионов; (6) нейросетевой анализ – нейросетевой классификатор, нейросетевой аппроксиматор; (7) прогностические возможности нейросетевых моделей.

**Первичный анализ данных.** В табл. 1 приведены количественные параметры описательной статистики отобранных для анализа показателей. Среднее квадратическое отклонение (стандартное отклонение) данных меньше половины среднего

**Таблица 2.** Парные коэффициенты корреляции показателей равновесия комплексообразования

Показатели	Коэффициенты корреляции					
	$d$	$B_{КТ}$	$E_T$	DP	$r_M$	$\lg K$
$d$	1.000	-0.130	-0.686	-0.536	-0.119	0.491
$B_{КТ}$	-0.130	1.000	0.743	-0.724	0.058	-0.222
$E_T$	-0.686	0.743	1.000	-0.079	0.095	-0.456
DP	-0.536	-0.724	-0.079	1.000	0.017	-0.147
$r_M$	-0.119	0.058	0.095	0.017	1.000	0.398
$\lg K$	0.491	-0.222	-0.456	-0.147	0.398	1.000

**Таблица 3.** Факторные нагрузки, собственные значения и веса факторов

Показатели	Факторные нагрузки	
	Фактор 1 ( $F_1$ )	Фактор 2 ( $F_2$ )
$\lg K$	-0.6378	0.6449
$d$	-0.9085	-0.0466
$E_T$	0.8933	0.0425
$r_M$	0.1298	0.9439
Собственные значения	2.0471	1.3107
Вес фактора, %	0.5118	0.3277

арифметического, поэтому распределение можно считать симметричным.

Критерии Хи-квадрат Пирсона  $\chi^2$  ( $n > 30$ ) и Колмогорова–Смирнова  $D$  ( $n > 50$ ) на уровне значимости  $p = 0.05$  подтверждают гипотезу нормального распределения констант устойчивости комплексов катион–ионофор:  $\chi^2_{\text{расч}} = 3.029$ ,  $\chi^2_{\text{табл}} = 11.070$ ;  $D_{\text{расч}} = 0.052$ ,  $D_{\text{табл}} = 0.159$  ( $\chi^2_{\text{табл}} > \chi^2_{\text{расч}}$  и  $D_{\text{табл}} > D_{\text{расч}}$ ).

**Факторный анализ.** В табл. 2 приведены парные коэффициенты корреляции показателей равновесия комплексообразования катионов с антибиотиками. Методом главных компонент по выборочной совокупности значений четырех отобранных показателей  $\lg K$ ,  $d$ ,  $E_T$ ,  $r_M$  получена положительно определенная корреляционная матрица системы используемых для анализа данных (табл. 2) и вычислены ее собственные значения, факторные нагрузки и веса факторов (табл. 3).

Надежность вычислений элементов положительно определенной корреляционной матрицы [43] и целесообразность ее описания с помощью факторного анализа подтверждены мерой адекватности выборки Кайзера–Мейера–Олкина (критерий КМО = 0.565) и коэффициентом сферичности Бартлетта (критерий Хи-квадрат = 88.81, значимость критерия Бартлетта  $p < 0.001$ ).

Нагрузки латентных факторов ( $F_1$  и  $F_2$ ) определены методом главных компонент с использованием критерия каменистой осыпи и процедуры

ортогонального варимакс-вращения факторов. Для анализа отобраны два фактора, собственные значения которых больше единицы. Первый фактор объясняет 51.18 % суммарной дисперсии, второй фактор 32.77 % (табл. 3). Переменные  $d$ ,  $E_T$  коррелируют с фактором 1, коэффициент корреляции равен -0.9085 и -0.8933 соответственно, а переменная  $r_M$  коррелирует с фактором 2 (0.9439). Таким образом, первый фактор связан с вариациями свойств растворителей, а второй фактор – с изменением свойств катионов.

Математические факторные модели имеют следующий вид:

$$F_1 = -0.266\lg K - 0.455d + 0.447E_T + 0.139r_M,$$

$$F_2 = 0.450\lg K - 0.108d + 0.104E_T + 0.742r_M.$$

Анализ рассчитанных факторов  $F_1$  и  $F_2$  позволяет выяснить, какие эффекты преобладают в устойчивости комплексов ионофора с катионом в растворе – эффекты среды или свойства катионов.

**Кластерный анализ.** Для проведения кластерного анализа (агломеративного и дивизивного) проведена процедура стандартизации исходных данных (z-оценки) путем вычитания среднего и деления на стандартное отклонение.

*Агломеративная кластеризация.* На рисунках приведены дендрограммы иерархической кластеризации свойств растворителей и катионов (рис. 1) и устойчивости 71 комплекса антибиотиков с ка-

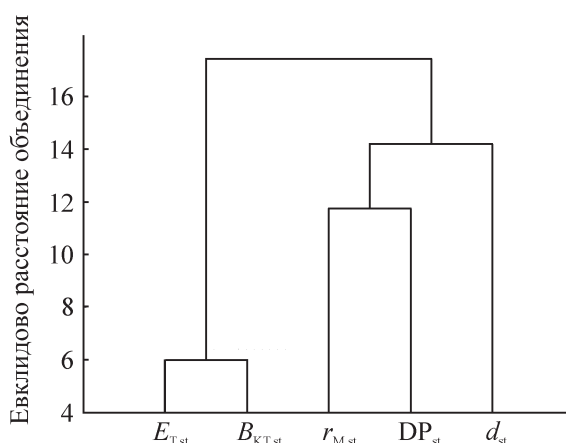


Рис. 1. Дендрограмма иерархической кластеризации стандартизированных свойств растворителей и катионов.

тионами по свойствам растворителей и катионов (рис. 2).

Объединение констант устойчивости катионных комплексов антибиотиков в кластеры проведено методом Варда с использованием Евклидова расстояния в качестве метрики пространства.

На расстоянии 16 выявлено два кластера (рис. 1), один из которых включает электроноакцепторные и электронодонорные свойства растворителей ( $E_T$  и  $B_{KT}$ ), а второй – размеры молекул растворителей ( $d_{st}$ ), катионов ( $r_{M,st}$ ) и диэлектрические свойства растворителей (DP). На расстоянии, равном 20, выявлено 4 кластера (рис. 2); при увеличении расстояния до 35 количество кластеров равно 3, на расстоянии 45 выявлено 2 кластера.

*Кластерный анализ алгоритмом k-средних.* Наилучшее согласие результатов двух методов кластерного анализа получено при выборе 4 кластеров. В табл. 4 приведены результаты дисперсионного анализа, подтверждающие успешность

Таблица 4. Результаты дисперсионного анализа стандартизированных показателей комплексообразования методом *k*-средних<sup>a</sup>

Показатель	$\sigma_1^2$	$\nu_1$	$\sigma_2^2$	$\nu_2$	$F(3,67)$	$p$
$\lg K_{st}$	29.97	3	40.03	67	16.72	0.000
$d_{st}$	49.22	3	20.78	67	52.88	0.000
$B_{KT,st}$	69.17	3	0.83	67	1869.54	0.000
$E_{T,st}$	68.59	3	1.41	67	1088.50	0.000
$DP_{st}$	69.90	3	0.10	67	16071.70	0.000
$r_{M,st}$	39.47	3	30.53	67	28.87	0.000

<sup>a</sup>  $\sigma_1^2$  – межгрупповая дисперсия;  $\sigma_2^2$  – внутригрупповая дисперсия;  $\nu_1, \nu_2$  – степени свободы;  $F(3,67)$  – наблюдаемый критерий Фишера, [ $F_{кр}(3,67, p 0.05) = 2.74$ ];  $p$  – наблюдаемый уровень значимости.

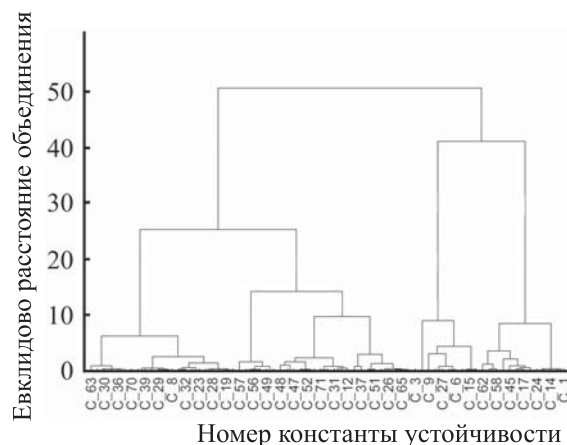


Рис. 2. Дендрограмма иерархической кластеризации констант устойчивости комплексов антибиотиков с катионами.

проведенного распределения констант устойчивости по четырем кластерам. Так, уровень значимости  $p$  у критерия Фишера значительно меньше 0.05 для всех переменных, наблюдаемый критерий Фишера больше критического  $F_{набл} > F_{кр}$ , а межгрупповая дисперсия, за исключением  $\lg K_{st}$ , больше внутригрупповой дисперсии.

Количественный (71 константа) состав кластеров: первый и второй кластеры, соответственно, объединяют 14 и 35 констант устойчивости комплексов катион–антибиотик в метаноле; третий кластер группирует 9 констант устойчивости комплексов в ацетонитриле и нитробензоле, и четвертый кластер – 13 констант устойчивости комплексов в этиловом спирте. Распределение семи ионофоров по кластерам: 1, 2, 3, 4 кластеры – нонактин, монастин, динактин; 2, 3, 4 кластеры – тринактин; 1, 2, 4 кластеры – энниатин, валиномицин; 2 кластер – моненсин. Распределение тринадцати катионов по кластерам: 1–4 кластеры –  $Na^+$ ; 2, 3, 4 кластер –  $K^+, Cs^+$ ; 2, 4 кластеры –  $Rb^+, Tl^+$ ,

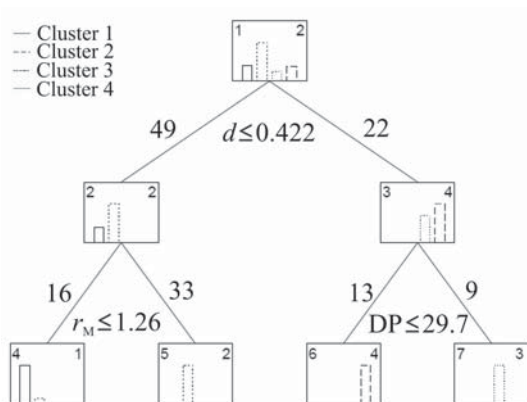


Рис. 3. Граф дерева классификации устойчивости комплексов ионофоров с катионами.

$Va^{2+}$ ; 1 кластер –  $Li^+$ ,  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Sr^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ; 2 кластер –  $Ag^+$ ,  $NH_4^+$ .

Для подтверждения результатов кластерного анализа построены деревья классификации и нейросетевые аппроксиматор и классификатор.

**Деревья классификации.** Методологические аспекты построения деревьев классификации (правил решения) алгоритмом CART (classification and regression trees) изложены в [44, 45]. На рис. 3 приведен граф дерева классификации устойчивости комплексов катионов с ионофорами – три вершины ветвления (1, 2, 3) и четыре терминальных вершины (4, 5, 6, 7) – обозначения в верхнем левом углу вершин. Текст под вершинами ветвления описывает условие ветвления. Числа в правом верхнем углу вершин обозначают номер кластера. Числа над вершинами показывают количество констант устойчивости коронатов, отнесенных к

данной вершине. Все константы устойчивости коронатов в вершинах ветвления относятся к кластеру, в котором количество констант устойчивости наибольшее. Поэтому корневая вершина ветвления 1 обозначена как Cluster 2 (35 констант устойчивости).

В табл. 5 приведена структура дерева классификации (правило решения) устойчивости комплексов катионов с антибиотиками по свойствам растворителей ( $d$ , DP) и катионов ( $r_M$ ). Ранги значимости предикторов дерева кластеризации  $d$ , DP,  $r_M$  равны 90, 88, 100 соответственно (0 – низкая значимость, 100 – высокая значимость). Проведенный кластер-анализ с использованием дерева решений на 97.2% подтвердил (рис. 3, табл. 5) результаты кластерного анализа устойчивости комплексов методом  $k$ -средних. Составы третьего и четвертого кластеров подтверждены на 100%. Две константы второго кластера алгоритмом CART ошибочно отнесены в первый кластер.

**Регрессионный анализ.** Математическая регрессионная модель [46, 47] имеет следующий вид (отбор переменных методом прямого выбора – forward selection):

$$\lg K = (-8.10 \pm 4.16) + (23.77 \pm 8.04)d - (2.43 \pm 2.36)B_{KT} + (2.38 \pm 0.90)r_M,$$

$R = 0.6965$ , наблюдаемое значение критерия Фишера  $F_{набл}(3,67) = 21.04$   $p < 0.000$ , критическое значение критерия Фишера  $F_{кр}(3,67) = 2.75$   $p = 0.05$ , стандартная ошибка = 1.02, критерий Дарбина–Уотсона  $d_{DW} = 1.38$ .

Таким образом, результаты разведочных и регрессионных методов анализа данных с доста-

Таблица 5. Структура дерева классификации устойчивости ионофорных комплексов

Вершина	Левая вершина	Правая вершина	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4	Предсказанный кластер	Константа ветвления	Переменная ветвления
1	2	3	14	35	9	13	2	0.422	$d$
2	4	5	14	35	0	0	2	1.260	$r_M$
3	6	7	0	0	9	13	4	29.700	DP
4			14	2	0	0	1		
5			0	33	0	0	2		
6			0	0	0	13	4		
7			0	0	9	0	3		

Таблица 6. Итоги нейросетевого аппроксиматора MLP 5-5-1<sup>a</sup>

Архитектура	Производительность обучения	Контрольная производительность	Тестовая производительность	Ошибка обучения	Контрольная ошибка	Тестовая ошибка	Алгоритм обучения	Функция ошибки	Функция активации скрытых нейронов	Функция активации выходных нейронов
MLP 5-5-1	0.756	0.875	0.819	0.362	0.416	0.551	BFGS 35	SOS	Tanh	Identity

<sup>a</sup> Производительность обучения, контрольная производительность, тестовая производительность – отношение стандартного отклонения ошибки прогноза к стандартному отклонению исходных данных на соответствующих выборках; ошибка обучения, контрольная ошибка, тестовая ошибка – ошибки сети на соответствующих выборках; BFGS – алгоритм Бroyдена–Флетчера–Гольдфарба–Шанно; SOS – среднеквадратичная ошибка  $E = \frac{1}{P} \sum_{i=1}^P (\lg K_{\text{расч},i} - \lg K_{\text{эсп},i})^2$ , количество обработанных примеров в выборке; Tanh – гиперболический тангенс  $\text{th}(Ax) = \frac{e^{Ax} - e^{-Ax}}{e^{Ax} + e^{-Ax}}$ ; Identical – тождественная функция  $\varphi(x) = x$ .

точно высокой согласованностью подтвердили статистическую значимость выбранных входных переменных для построения прогностических нейросетевых моделей зависимости констант  $\lg K$  устойчивости комплексов антибиотиков с катионами от свойств растворителей и катионов.

**Нейросетевой анализ.** В табл. 6 приведены основные характеристики обученного нейросетевого аппроксиматора – многослойного персептрона MLP 5-5-1. Коэффициенты корреляции на обучающей (70%), контрольной (15%) и тестовой (15%) выборках равны 0.756, 0.875 и 0.819 соответственно.

Статистические характеристики обученной нейросетевой модели персептронного типа MLP 5-5-1 (табл. 6) отражают качество проведенного обучения. Так, качество обучения на различных выборках больше 70%, ошибка обучения на контрольной выборке (0.416) не превышает ошибку на независимой тестовой выборке (0.551). Эти результаты также свидетельствуют о том, что нейросетевая модель обладает большей прогнозирующей силой, чем модель множественной линейной регрессии, коэффициент корреляции которой не превышает 0.7.

В табл. 7 приведены основные характеристики обученного нейросетевого классификатора – MLP 5-4-4. Алгоритм многослойного персептрона на 97.2% подтвердил правомочность кластеризации методом  $k$ -средних (табл. 8).

**Возможности многослойного персептрона MLP 5-5-1 как аппроксиматора.** В табл. 9 в качестве примера приведены результаты аппроксимации зависимости констант устойчивости  $\lg K$  комплексов катионов щелочных металлов с антибиотиками от свойств растворителей S и катионов  $M^+$ .

**Прогностические возможности персептрона MLP 5-5-1.** В качестве примера табл. 10 демонстрирует возможности обученного многослойного персептрона MLP 5-5-1 как аппроксиматора по предсказанию констант устойчивости  $\lg K_{\text{MLP}}$  комплексов катионов с антибиотиками-ионофорами – энниатином В и валиномицином – по свойствам ацетонитрила и катионов.

Из анализа табл. 9 и 10 следует, что для улучшения прогнозирующей способности нейронных сетей персептронного типа необходимо на стадии обучения нейронной сети учитывать топологию антибиотика-ионофора (лиганда). Это непростая



**Таблица 7.** Основные характеристики нейросетевого классификатора MLP 5-4-4<sup>a</sup>

Архитектура	Производительность обучения	Контрольная производительность	Тестовая производительность	Алгоритм обучения	Функция ошибки	Функция активации скрытых нейронов	Функция активации выходных нейронов
MLP 5-4-4	98.04	90	100	BFGS 13	SOS	Exponential	Tanh

<sup>a</sup> Exponential – экспоненциальная функция  $\varphi(x) = e^x$ , Tanh – гиперболический тангенс  $\text{th}(Ax) = \frac{e^{Ax} - e^{-Ax}}{e^{Ax} + e^{-Ax}}$ .

**Таблица 8.** Итоги кластеризации констант устойчивости комплексов антибиотиков с катионами многослойным персептроном MLP 5-4-4

Итог	Кластер 1	Кластер 2	Кластер 3	Кластер 4	Все
Все	14	35	9	13	71
Правильно	14	33	9	13	69
Неправильно	0	2	0	0	2
Правильно, %	100	94.29	100	100	97.18
Неправильно, %	0	5.71	0	0	2.82

**Таблица 9.** Результаты нейросетевой регрессии

M <sup>+</sup>	S	Нонактин		Монактин		Динактин		Тринактин	
		lgK <sub>эксп</sub>	lgK <sub>расч</sub>	lgK <sub>эксп</sub>	lgK <sub>расч</sub>	lgK <sub>эксп</sub>	lgK <sub>расч</sub>	lgK <sub>эксп</sub>	lgK <sub>расч</sub>
Na <sup>+</sup>	EtOH	3.27	3.33	3.50	3.33	3.60	3.33	3.50	3.33
Na <sup>+</sup>	MeCN	3.97	4.30	4.28	4.30	4.44	4.30		
Na <sup>+</sup>	MeOH	2.71	2.59	2.70	2.59	2.90	2.59		
Na <sup>+</sup>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	7.30	7.34						
K <sup>+</sup>	EtOH	5.26	4.55	4.50	4.55				
K <sup>+</sup>	MeCN	4.43	4.41	4.78	4.41	5.24	4.41	5.44	4.41
K <sup>+</sup>	MeOH	4.20	3.57	4.40	3.57	4.70	3.57		
Rb <sup>+</sup>	MeOH	3.81	3.60	4.00	3.60	3.50	3.60	3.90	3.60
Cs <sup>+</sup>	MeCN	2.59	3.23						
Cs <sup>+</sup>	MeOH	3.23	3.29	3.60	3.29	3.50	3.29	3.30	3.29

**Таблица 10.** Предсказанные персептроном MLP 5-5-1 значения lgK устойчивости комплексов катионов с энниатином В и валиномицином в ацетонитриле

Энниатин В		Валиномицин	
катион	lgK <sub>MLP</sub>	катион	lgK <sub>MLP</sub>
Li <sup>+</sup>	3.27	Li <sup>+</sup>	3.27
Na <sup>+</sup>	4.30	Na <sup>+</sup>	4.30
K <sup>+</sup>	4.41	K <sup>+</sup>	4.41
Rb <sup>+</sup>	4.13	Rb <sup>+</sup>	4.13
Cs <sup>+</sup>	3.23	Cs <sup>+</sup>	3.23
Ca <sup>2+</sup>	4.24	Ca <sup>2+</sup>	4.24
Sr <sup>2+</sup>	4.53	Sr <sup>2+</sup>	4.53
Ba <sup>2+</sup>	4.45	Ba <sup>2+</sup>	4.45
Mn <sup>2+</sup>	2.95	Mg <sup>2+</sup>	3.18
Tl <sup>+</sup>	4.10	Tl <sup>+</sup>	4.10
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	4.17	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	4.17
		Ag <sup>+</sup>	4.52

задача, так как валиномицин и энниатины – депсипептиды, кольца которых содержат чередующиеся амидные и сложноэфирные группы. Нактины также макроциклические соединения (макротетралиды), содержащие остатки гидроксикислот. В отличие от макроциклических ионофоров моненсин – нециклический антибиотик, содержащий незамкнутую полиэфирную цепь.

Таким образом, на основе известных методов математического моделирования с использованием классических программных сред STATISTICA 12 и SPSS 23 для Windows 10 разработаны разведочные, регрессионные и нейросетевые модели влияния свойств растворителя и катионов на устойчивость комплексов антибиотиков с катионами. Построены прогностические модели константа комплексообразования–свойство для кластеризации, расчета и прогнозирования устойчивости комплексов.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Мулдер М.* Введение в мембранную технологию. М.: Мир, 1999. 513 с.
2. *Тазина Е.В., Костин К.В., Оборотова Н.А.* // Хим.-фарм. ж. 2011. Т. 45. № 8. С. 30; *Tazina E.V., Kostin K.V., Oborotova N.A.* // Pharm. Chem. J. 2011. Vol. 45. N 8. P. 481. doi 10.1007/s11094-011-0661-4
3. *Овчинников Ю. А.* Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987. 815 с.
4. *Марков А.В.* Рождение сложности. Эволюционная биология сегодня: неожиданные открытия и новые вопросы. М.: Litres, 2020. 747 с.
5. *Daniele R.P., Holian S.K.* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1976. Vol. 73. N 10. P. 3599. doi 10.1073/pnas.73.10.3599
6. *Tsukube H., Takagi K., Higashiyama T., Iwachido T., Hayama N.* // Bull. Chem. Soc. Japan. 1986. Vol. 59. N 6. P. 2021. doi 10.1246/bcsj.59.2021
7. *Marrone T.J., Merz K.M.J.* // J. Am. Chem. Soc. 1995. Vol. 117. N 2. P. 779. doi 10.1021/ja00107a022
8. *Forester T.R., Smith W., Clarke J.H.R.* // J. Phys. Chem. 1995. Vol. 99. N 39. P. 14418. doi 10.1021/j100039a033
9. *Forester T.R., Smith W., Clarke J.H.R.* // J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1997. Vol. 93. N 4. P. 613. doi 10.1039/a606452c
10. *Varma S., Sabo D., Rempe S.B.* // J. Mol. Biol. 2008. Vol. 376. N 1. P. 13. doi 10.1016/j.jmb.2007.11.059
11. *Kholmurodov K., Abasheva M., Yasuoka K.* // Adv. Biosci. Biotechnol. 2010. Vol. 1. N 3. P. 216. doi 10.4236/abb.2010.13030
12. *Contractor A.A., Kazerouni A.M., Michmerhuizen A.R., Falkenberry M.L., Segovia R., Blair N.M., Kim S., Griend D.A.V., Bacsa J., Khan F.A., Fujita M.* // Supramol. Chem. 2016. Vol. 29. N 2. P. 129. doi 10.1080/10610278.2016.1186276
13. *Fong C.W.* // IJCBDD. 2016. Vol. 9. N 3. P. 228. doi 10.1504/IJCBDD.2016.078284ff.fhal-01399621f
14. *Ovchinnikov Y.A., Ivanov V.T., Evstratov A.V., Mikhaleva I.I., Bystrov V.F., Portnova S.L., Balashova T.A., Meshcheryakova E.N., Tulchins V.M.* // Int. J. Pept. Protein Res. 1974. Vol. 6. N 6. P. 465. doi 10.1111/j.1399-3011.1974.tb02407.x
15. *Benz R.* // J. Membr. Biol. 1978. Vol. 43. N 4. P. 367. doi 10.1007/bf01871697
16. *Prosperini A., Berrada H., Ruiz M.J., Caloni F., Coccini T., Spicer L.J., Perego M.C., Lafranconi A.* // Front. Public Health. 2017. Vol. 5. Article 304. doi 10.3389/fpubh.2017.00304
17. *Graven S.N., Lardy H.A., Johnson D., Rutter A.* // Biochem. 1966. Vol. 5. N 5. P. 1729. doi 10.1021/bi00869a040
18. *Graven S.N., Lardy H.A., Estrada O.S.* // Biochem. 1967. Vol. 6. N 2. P. 365. doi 10.1021/bi00854a001
19. *Züst C.U., Früh P.U., Simon W.* // Helv. Chim. Acta. 1973. Vol. 56. N 1. P. 495. doi 10.1002/hlca.19730560144
20. *Chock P.B., Eggers F., Eigen M., Winkler R.* // Biophys. Chem. 1977. Vol. 6. N 3. P. 239. doi 10.1016/0301-4622(77)85005-9
21. *Asher I.M., Phillis G.D.J., Kim B.J., Stanley H.E.* // Biopolymers. 1977. Vol. 16. N 1. P. 157. doi 10.1002/bip.1977.360160112
22. *Islam M.T., Laatsch H., von Tiedemann A.* // Front. Microbiol. 2016. Vol. 7. doi 10.3389/fmicb.2016.01824
23. *Kibret M., Guerrero-Garzón J.F., Urban E., Zehl M., Wronski V.-K., Rückert C., Busche T., Kalinowski J., Rollinger J.M., Abate D., Zotchev S.B.* // Front. Microbiol. 2018. Vol. 9. doi 10.3389/fmicb.2018.01270
24. *Rochdi M., Delort A.-M., Guyot J., Sancelme M., Gibot S., Gourcy J.-G., Dauphin G., Gumila C., Vial H., Jeminet G.* // J. Med. Chem. 1996. Vol. 39. N 2. P. 588. doi 10.1021/jm9505829
25. *LeRoux M., Lakshmanan V., Daily J.P.* // Trends Parasitol. 2009. Vol. 25. N 10. P. 474. doi 10.1016/j.pt.2009.07.005
26. *Huczyński A., Janczak J., Lowicki D., Brzezinski B.* // BBA-Biomembranes. 2012. Vol. 1818. N 9. P. 2108. doi 10.1016/j.bbamem.2012.04.017
27. *Lowicki D., Huczyński A.* // Biomed. Res. Int. 2013. Vol. 2013. P. 1. doi 10.1155/2013/742149

28. Hüttel W., Spencer J.B., Leadlay P.F. // *Beilstein J. Org. Chem.* 2014. Vol. 10. P. 361. doi 10.3762/bjoc.10.34
29. Vanneste M., Huang Q., Li M., Moose D., Zhao L., Stammes M. A., Schultz M., Wu M., Henry M.D. // *Sci. Rep.* 2019. Vol. 9. N 1200. 15 c. doi 10.1038/s41598-018-38019-y
30. Antoszczak M., Steverding D., Huczyński A. // *Eur. J. Med. Chem.* 2019. Vol. 166. P. 32. doi:10.1016/j.ejmech.2019.01.035
31. Ramotowska S., Wysocka M., Brzeski J., Chylewska A., Makowski M. // *TrAC.* 2020. Vol. 123. P. 1. doi 10.1016/j.trac.2019.115771
32. Izatt R.M., Bradshaw J.S., Nielsen S.A., Lamb J.D., Christensen J.J., Sen D. // *Chem. Rev.* 1985. Vol. 85. N 4. P. 271. doi 10.1021/cr00068a003
33. Ovchinnikov Yu.A., Ivanov V.T., Shkrob A.M. Membrane-active complexones. Amsterdam; New York: Elsevier Scientific Pub. Co., 1974. 464 p.
34. Grell E, Funck T. // *J. Supramol. Struct.* 1973. Vol. 1. N 4. P. 307. doi 10.1002/jss.400010408
35. Grell E., Funck T., Eggers F. // *Membranes.* 1975. Vol. 3. P. 1.
36. Cornelius G., Gärtner W., Haynes D.H. // *Biochem.* 1974. Vol. 13. N 15. P. 3052. doi 10.1021/bi00712a009
37. Hofmanova A., Hung L.Q., Khalil W. // *Electroanal. Chem.* 1982. Vol. 135. N 2. P. 257. doi 10.1016/0368-1874(82)85124-1
38. Ryan T.H., Koryta J., Hofmanova-Matejkova A., Brezina M., Heyrovsky J. // *Anal. Lett.* 1974. Vol. 7. N 5. P. 335. doi 10.1080/00032717408058762
39. Marcus Y. The Properties of Solvents (Wiley Series in Solution Chemistry). Chichester: John Wiley & Sons, 1999. Vol. 4. 399 p.
40. Shannon R.D., Prewitt C.T. // *Acta Crystallogr. (B).* 1969. Vol. 25. N 5. P. 925. doi 10.1107/s0567740869003220
41. Shannon R.D., Prewitt C.T. // *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1970. Vol. 32. N 5. P. 1427. doi 10.1016/0022-1902(70)80629-7
42. Бугаенко Л.Т., Рябых С.М., Бугаенко А.Л. // *Вестн. МГУ. Сер. Химия.* 2008. Т. 49. № 6. С. 363; Bugaenko L.T., Ryabykh S.M., Bugaenko A.L. // *Moscow. Univ. Chem. Bull.* 2008. N 6. P. 303. doi 10.3103/s0027131408060011
43. Гантмахер Ф.П. Теория матриц. М.: Физматлит, 2010. 560 с.
44. Бондарев Н.В. // *ЖОХ.* 2016. Т. 86. № 6. С. 887; Bondarev N.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2016. Vol. 86. N 6. P. 1221. doi 10.1134/S1070363216060025
45. Бондарев Н.В. // *ЖОХ.* 2019. Т. 89. № 2. С. 288; Bondarev N.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 2. P. 281. doi 10.1134/S1070363219020191
46. Боровиков В. СТАТИСТИКА. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. СПб: Питер, 2003. 686 с.
47. Бондарев Н.В. // *ЖОХ.* 2019. Т. 89. № 7. С. 1085; Bondarev N.V. // *Russ. J. Gen. Chem.* 2019. Vol. 89. N 7. P. 1438. doi 10.1134/S1070363219070144

## Computer Analysis of Stability of Cation Complexes with Ionophore Antibiotics

N. V. Bondarev\*

*V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, 61022 Ukraine*

*\*e-mail: bondarev\_n@rambler.ru*

Received March 19, 2020; revised March 19, 2020; accepted March 27, 2020

Exploration (factor, cluster, decision tree), regression (multiple linear regression), neural network (regression, classification) models of clustering, approximation and prediction of the stability constants of cation complexes with ionophore antibiotics (nonactin, monactin, dinactin, trinactin, ennatin B, monensin A and valinomycin) according to the properties of organic solvents (methanol, ethanol, acetonitrile, nitrobenzene) and cations ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Rb}^+$ ,  $\text{Cs}^+$ ,  $\text{Tl}^+$ ,  $\text{Ag}^+$ ,  $\text{NH}_4^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Ba}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ) were developed. It was shown that neural network performance is better than that of multiple linear regression (the correlation coefficient on the training sample is 0.756 versus 0.697). The neural network classifier and the classification tree by 97.2% confirmed the clustering of stability of ionophore–cation complexes carried out by the exploratory *k*-means method. The prognostic capabilities of the constructed multilayer perceptron are demonstrated.

**Keywords:** ionophore antibiotics, computer analysis, multilayer perceptron, neural network classifier, neural network approximator