



Study of Tacrine Derivatives for Acetylcholinesterase Inhibitors Based on Artificial Intelligence

Yu WANG ¹, Zhuang LIU ¹, Aili QU ², Peijian ZHANG ^{1*}, Hongzong SI ³ & Honglin ZHAI ⁴

¹ School of Data Science and Software Engineering,
Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266071, P.R. China

² School of Economics, Qingdao University,
Qingdao, Shandong, 266071, P.R. China

³ Institute for Computational Science Engineering,
Qingdao University, Qingdao, Shandong, 266071, P.R. China

⁴ Department of Chemistry, Lanzhou University, Lanzhou, Gansu, 730000, P.R. China

SUMMARY. Acetylcholinesterase is considered as a potential therapeutic target for the treatment of Alzheimer's disease. As a traditional acetylcholinesterase inhibitor, tacrine has severe hepatotoxicity, so searching for easily obtained and non-hepatotoxic tacrine derivatives to treat Alzheimer's disease has become an important research direction in recent years. Because quantitative structure-activity relationship modeling has the significant advantages of simplicity, accuracy and rapidity in computer aided drug design, four QSAR models were established by heuristic method, gene expression programming, support vector machine and generalized regression neural network after calculating chemical descriptors according to molecular structures of compounds to predict the inhibitory activity of 84 tacrine derivatives in this paper. Among the four models, SVM is the best one, whose predicted results are in good agreement with the measured values. The five descriptors responsible for activity and the SVM model will be helpful to design and screen new drug molecules for Alzheimer's disease.

RESUMEN. La acetilcolinesterasa se considera un objetivo terapéutico potencial para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Como inhibidor tradicional de la acetilcolinesterasa, la tacrina tiene hepatotoxicidad severa, por lo que la búsqueda de derivados de tacrina no hepatotóxicos y fáciles de obtener para tratar la enfermedad de Alzheimer se ha convertido en una importante dirección de investigación en los últimos años. Debido a que el modelado cuantitativo de la relación estructura-actividad tiene las ventajas significativas de simplicidad, precisión y rapidez en el diseño de fármacos asistido por computadora, se establecieron cuatro modelos QSAR por método heurístico, programación de expresión génica, máquina de vectores de soporte y red neuronal de regresión generalizada después de calcular descriptores químicos de acuerdo con estructuras moleculares de compuestos para predecir la actividad inhibitoria de 84 derivados de tacrina en este trabajo. Entre los cuatro modelos, SVM es el mejor, cuyos resultados pronosticados están en buen acuerdo con los valores medidos. Los cinco descriptores responsables de la actividad y el modelo SVM serán útiles para diseñar y detectar nuevas moléculas de fármacos para la enfermedad de Alzheimer.

KEY WORDS: acetylcholinesterase inhibitor, Alzheimer's disease, quantitative structure activity relationship, support vector machine, tacrine derivative.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* peijianzh@126.com