КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Поройков В.В., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А.
ГУ НИИ Биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, г. Москва

Поройков В.В.
Филимонов Д.А.
Лагунин А.А.
Глориозова Т.А.
Институт биомедицинской химии РАМН

Среди различных свойств химических соединений (ХС) биологическая активность занимает особое место, поскольку ее наличие может стать основанием для применения веществ в медицине [1]. С другой стороны, проявление соединением побочных и токсических эффектов является препятствием для использования ХС в практике [2]. Таким образом, крайне важно оценить на ранних стадиях исследования возможное наличие у ХС как полезных фармакологических свойств, так и токсических эффектов.

Учитывая разнообразие известных в настоящее время видов биологической активности и высокую стоимость экспериментального тестирования, очевидно, что комплексная оценка биологической активности химических соединений может быть реализована только in silico, с использованием компьютерных методов. В течение многих лет мы развиваем подход к прогнозированию спектров биологической активности на основе структурной формулы вещества, реализованный в компьютерной программе PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [3-6]. Использование PASS позволяет получить оценки наиболее вероятных видов биологической активности химических соединений уже на стадии планирования их синтеза. В обучающей выборке PASS версии 2005 (декабрь 2005 года) содержится около 60 тыс. биологически активных веществ (БАВ), и с ее помощью возможен прогноз около 2500 фармакологических эффектов, механизмов действия, мутагенности, канцерогенности и т.д. со средней точностью около 90% (скользящий контроль с исключением по одному). Детальное описание методики компьютерного прогнозирования спектров биологической активности представлено в работах [7, 8], поэтому здесь будут рассмотрены возможности использования данного подхода к исследованию низкомолекулярных органических соединений, как потенциальных базовых структур новых лекарств.

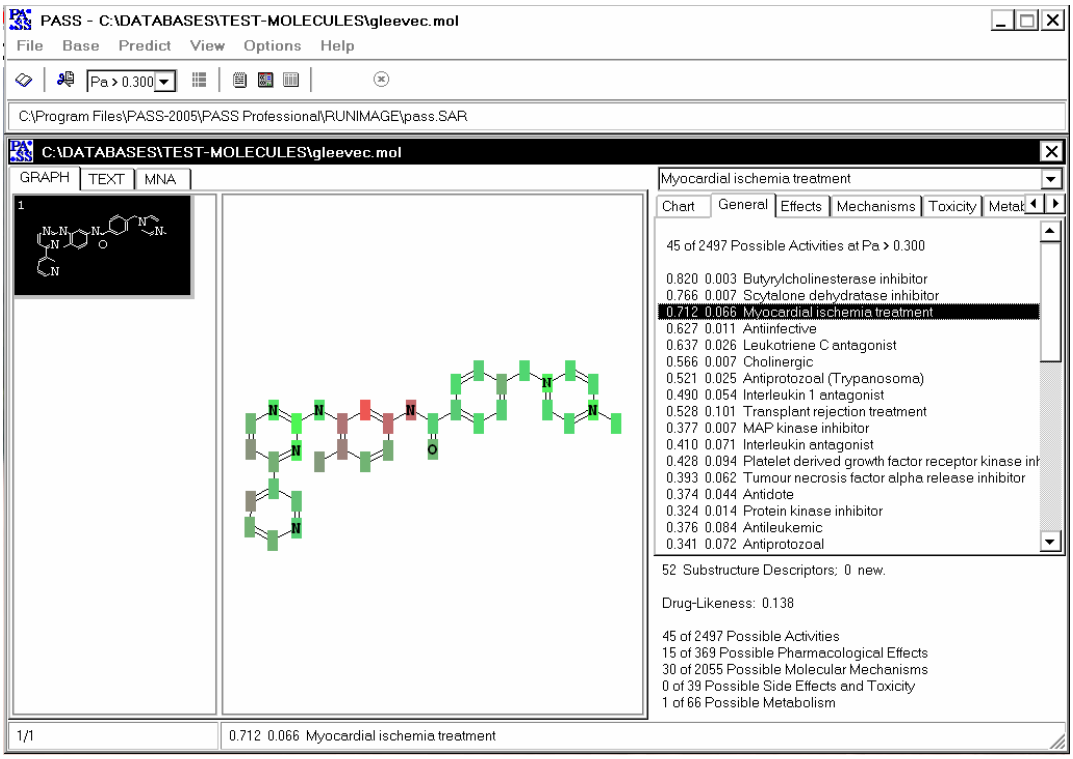

Рис.1. Пример прогноза спектра биологической активности для препарата Гливек

На рис. 1 представлен пример прогноза спектра биологической активности для препарата Гливек. В левой колонке представлены величины Pa, вероятности наличия активности; в правой – Pi, вероятности отсутствия активности. Список прогнозируемых видов биологической акивности упорядочен по убыванию Pa-Pi. Как видно из рисунка, с вероятностью Pa>30%

прогнозируется 45 из 2497 возможных видов активности. В структурной формуле зеленым выделены фрагменты, наличие которых благоприятно для проявления целевой активности (в данном случае – Myocardial ischemia treatment); красным – не благоприятно; серым или синим – нейтрально.

С использованием компьютерной программы PharmaExpert можно, проанализировав результаты прогноза для достаточно больших библиотек химических веществ, отобрать те вещества, которые с высокой вероятностью обладают требуемым набором видов активности. Так, на рис.2 представлен пример отбора веществ, для которых с вероятностью более 40% прогнозируются такие виды активности, как Prostatic benign hyperplasia treatment и Antihypertensive, но не прогнозируется аритмогенное действие (Arrhythmogenic), из примерно 50 тыс. соединений (ChemBridge Diverset).

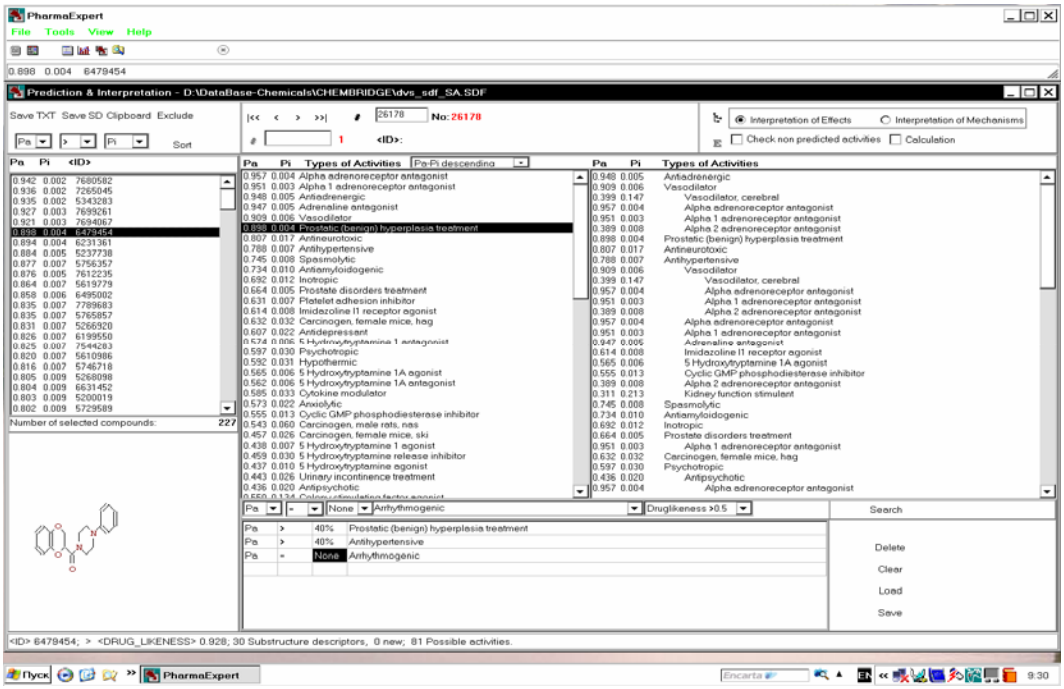

Рис.2. Пример отбора веществ с требуемым спектром биологической активности

Как показал специально проведенный нами анализ на основе базы данных Национального ракового института США, содержащей около 250 тыс. веществ, использование компьютерного прогноза позволяет существенно (до 17 раз) повысить долю «активных» веществ в отобранной подвыборке [9]. Из 7 веществ, отобранных на основе компьютерного прогноза для тестирования в качестве вероятных ингибиторов ангиогенеза, 4 оказались активными [9].

В течение ряда лет имеется возможность бесплатного получения компьютерного прогноза спектра биологической активности зарегистрированными пользователями через Интернет [10]. Для этого пользователь должен направить структурную формулу, представленную в виде MOL-файла, на сервер PASS INet, что позволяет получить результаты прогноза на дисплее своего компьютера в режиме реального времени. В 2006 году на прогноз было направлено свыше 60 тыс. структурных формул веществ из различных химических классов, что свидетельствует о значительном интересе химиков к данному сервису.

В частности, проф. Гоел из Университета Гуру Нанак Дев (Амритсар, Индия) на основе компьютерного прогноза предположил, что синтезированные им химические соединения проявляют ГАМК-ергические свойства и являются анксиолитиками. Экспериментальные исследования полностью подтвердили результаты компьютерного прогноза [11].

С применением компьютерных программ PASS и PharmaExpert были также найдены новые противоязвенные вещества, гепатопротекторы, анксиолитики, антиконвульсанты, ноотропные вещества, ингибиторы ангиогенеза, противолейшманиозные вещества и т.д. (в качестве обзора см. [8, 10]).

Литература

1. *Service R.F.* Science. 2004 303 1796.
2. *Buehler L.K.* Pharmaceut. Discov. 2005 5 26.
3. *Филимонов Д.А., Поройков В.В., Караичева Е.И. и др*. Эксперим. клинич. фармакол. 1995 58 (2) 56.
4. *Filimonov D.A., Poroikov V.V. In*: Bioactive Compound Design: Possibilities for Industrial Use, Oxford (UK): BIOS Scientific Publishers, 1996, p.47.
5. Poroikov V., Filimonov D. In: Rational Approaches to Drug Design, eds. Holtje H.-D., Sippl W., Barcelona: Prous Science, 2001, p.403.
6. *Poroikov V.V., Filimonov D.A.* J. Comput. Aid. Molec. Des. 2002 16 (11) 819.
7. *Poroikov V., Filimonov D. In*: Predictive Toxicology, ed. Helma C. Taylor & Francis, 2005, p.459.
8. *Филимонов Д.А., Поройков В.В.* Рос. химич. журн. 2006. В печати.
9. *Poroikov V.V. et al.* J. Chem. Inform. Comput. Sci. 2003 43 228.
10. http://www.ibmc.msk.ru/PASS
11. *Goel R.K. et al*. Bioorganic& Medicinal Chemistry Letters. 2005 15 2145.