КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПОИСК НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ИНТЕГРАЗЫ ВИЧ-1

Дружиловский Д.С., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Поройков В.В.

ГУ НИИ Биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН, г. Москва

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

Синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД) – один из самых больших вызовов человечеству. ВИЧ инфекция и СПИД представляют глобальную опасность для здоровья, в связи с чем задача создания новых препаратов и вакцин является чрезвычайно актуальной. Обнаруженный в 1981 году у нескольких пациентов, СПИД в настоящее время приобрел характер эпидемии, охватившей более 38 млн. человек во всем мире. Потребовалось около 6 лет, чтобы идентифицировать вирус, вызывающий СПИД, и создать первые препараты для его терапии. В связи с возникновением резистентности к ингибиторам обратной транскриптазы и протеазы ВИЧ-1 и существенными побочными эффектами возникает необходимость создания новых высокоэффективных лекарственных препаратов. Одним из направлений поиска таких препаратов является поиск ингибиторов интегразы ВИЧ.

Целью настоящей работы является создание модели прогнозирования биологической активности ингибиторов интегразы ВИЧ-1 и ее апробация на примере поиска новых ингибиторов интегразы ВИЧ-1. В рамки данной работы входит попытка оценить структурные особенности и физико-химические параметры известных ингибиторов интегразы ВИЧ-1 и применить их для поиска новых перспективных соединений для анти-ВИЧ терапии.

В нашей работе проведена оценка влияния отдельных элементов структуры на проявление веществом анти-интегразной активности с использованием компьютерной программы PASS [1]. Для этого была создана выборка из 2205 соединений, представляющих собой различные химические структурные классы ингибиторов интегразы ВИЧ-1. Данные соединения отбирались по критерию наличия полученной ин-витро активности (IC50) из различных доступных электронных библиотек с полнотекстовыми статьями из биологических и медицинских журналов, электронных патентных баз данных European Patent [2], United States Patent and Trademark Office [3], Canadian Intellectual Property Office [4] и UK Patent Office [5], электронной библиотеки ингибиторов ферментов ВИЧ – NIAID [6]. Для построения базы данных содержащей данную выборку использовалась СУБД ISISBase [7].

Для анализа взаимосвязей «структура-активность» была использована компьютерная программа прогноза спектра биологической активности химических соединений PASS - Prediction of Activity Spectra for Substances, которая позволяет предсказывать около 2500 фармакологических эффектов, биохимических механизмов действия, канцерогенность, мутагенность, тератогенность и эмбриотоксичность по структурной формуле соединения на основе анализа обучающей выборки известных биологически активных веществ, принадлежащих к различным химическим классам. Прогноз был осуществлен примерно для 1,5 млн. химических соединений, входящих в различные базы данных (Asinex, Vitas-m-lab, IBS, ChemBridge, Chemblock и др.), а также на 20 млн. соединений входящих в базу данных Chemnavigator. Оценка качества прогноза проявления ингибиторной активности производилась на основе скользящего контроля с исключением по одному. Было показано, что для всех веществ обучающей выборки точность прогноза анти-интегразной активности составляет около 97% (скользящий контроль с исключением по одному). При построении моделей фармакофоров для данной выборки, были определены фрагменты, вносящие наибольший положительный вклад в проявление данной активности.

Для оценки полученных результатов и отбора наиболее перспективных веществ использовалась компьютерная программа PharmaExpert [8] - экспертная система, описывающая взаимосвязи между фармакологическими эффектами и механизмами действия физиологически активных веществ. С помощью PharmaExpert были отобраны соединения с наибольшей вероятной целевой активностью, а так же с учетом отсутствия в прогнозе нежелательных токсических и побочных эффектов. Некоторые из отобранных на основе прогноза соединений проявили анти-

интегразную активность в эксперименте ин-витро.

Литература

1. *Poroikov V., Filimonov D.* (2005). PASS: Prediction of Biological Activity Spectra for Substances. In: Predictive Toxicology. Ed. by Christoph Helma. N.Y.: Marcel Dekker, 459-478.
2. http://ep.espacenet.com.
3. http://www.uspto.gov.
4. http://strategis.gc.ca/sc_mrksv/cipo/welcome/welcom-e.html
5. http://www.patent.gov.uk.
6. http://chemdb2.niaid.nih.gov/struct_search/default.html
7. http://www.mdl.com
8. http://ibmc.msk.ru/depart/function/programs/pharm.shtml