

КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КАК ОСНОВА ДЛЯ ПОИСКА НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

Поройков В.В.

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича РАМН, г. Москва

Многие заболевания имеют комплексную этиологию и для их успешной терапии необходимо воздействие на большое число фармакологических мишеней. В то же время, значительная часть используемых в практике лекарственных препаратов предназначена для «монотаргетной» терапии. При воздействии на определенную фармакологическую мишень в организме, вследствие возникновения отрицательных обратных связей, нередко происходит активация/блокада других элементов регуляторной сигнальной цепи. В результате происходит снижение ожидаемого фармакотерапевтического эффекта, либо он не возникает вовсе. Благодаря аддитивному, синергетическому или антагонистическому действию, препараты, действующие на несколько мишеней в организме («мультитаргетные препараты»), могут иметь значительные преимущества по сравнению со средствами монотаргетной терапии. Для создания таких препаратов необходимо идентифицировать фармакологические мишени, воздействие на которые приведет к требуемому фармакотерапевтическому эффекту, и найти/сконструировать лиганды, имеющие необходимые профили биологической активности.

Целью нашей работы является разработка компьютерных методов анализа регуляторных сигнальных путей для идентификации наиболее перспективных фармакологических мишеней и прогнозирования биологической активности для отбора химических соединений с необходимыми профилями биологической активности. В настоящее время нами созданы компьютерные программы: Net2Drug, моделирующая поведение регуляторных сигнальных путей в норме и при различных патологиях, включая анализ достижения необходимого фармакотерапевтического эффекта при блокаде отдельных «узлов» (белков) или их комбинаций [1]; PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances, <http://pharmaexpert.ru/passonline>), прогнозирующая свыше 4000 видов биологической активности на основе структурных формул химических соединений со средней точностью около 95% [2-4]; PharmaExpert, осуществляющая анализ предсказаний PASS и отбор химических соединений, согласно прогнозу обладающих требуемыми профилями биологической активности [5]; GUSAR, предназначенная для построения моделей количественных зависимостей «структура-активность» и оптимизации свойств биологически активных соединений [6-8].

Приведем пример применения разработанных нами методов для поиска новых фармакологических веществ. На основе анализа регуляторных сигнальных сетей при злокачественных новообразованиях, включая заболевание раком молочной железы, нами были установлены наиболее перспективные фармакологические мишени, блокада которых приводит к остановке клеточного деления либо переводу клетки в состояние апоптоза. На основе компьютерного прогноза биологической активности для 24 млн химических соединений из базы данных ChemNavigator было отобрано 64 молекулы для экспериментального тестирования. Было получено 26 образцов, из которых 11 молекул (остальные оказались плохо растворимыми) были протестированы Галиной Селивановой с сотрудниками в Каролинска Институт (Швеция). Две молекулы проявили выраженную активность в отношении клеточных линий рака молочной железы и меланомы.

Таким образом, результаты компьютерного прогноза были подтверждены экспериментом.

Литература

1. Koborova O.N., Filimonov D.A., Zakharov A.V., Lagunin A.A., Ivanov S.M., Kel A., Poroikov V.V. (2009). In silico method for identification of promising anticancer drug targets. *SAR and QSAR Environ. Res.*, **20** (7-8), 755-766.
2. Filimonov D.A., Poroikov V.V. (2008). Probabilistic approach in activity prediction. In: *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening*. Eds. Alexandre Varnek and Alexander Tropsha. Cambridge (UK): RSC Publishing, p.182-216.
3. Geronikaki A., Druzhilovsky D., Zakharov A., Poroikov V. (2008). Computer-aided predictions for medicinal chemistry via Internet. *SAR and QSAR in Environ. Res.*, **19** (1 & 2), 27-38.
4. Lagunin A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. (2010). Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS. *Cur. Phar. Des.*, **16** (15), 1703-1717.
5. Poroikov V., Lagunin A., Filimonov D. (2005). Pharmaexpert: diseases, targets and ligands – three in one. *QSAR and Molecular Modelling in Rational Design of Bioactive Molecules*. Eds. Esin Aki Sener, Ismail Yalcin, Ankara (Turkey), CADD & D Society, p.514-515.
6. Filimonov D.A., Zakharov A.V., Lagunin A.A., Poroikov V.V. (2009). QNA based “Star Track” QSAR approach. *SAR and QSAR Environ. Res.*, **20** (7-8), 679-709.
7. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. (2011). QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. *Molecular Informatics*, **30** (2-3), 241–250.
8. Kokurkina G.V., Dutov M.D., Shevelev S.A., Popkov S.V., Zakharov A.V., Poroikov V.V. (2011). Synthesis, antifungal activity and QSAR study of 2-arylhydroxynitroindoles. *Eur. J. Med. Chem.*, **46** (9), 4374-4382.

Благодарности. Работа была частично поддержана грантами Европейской комиссии в рамках научных программ FP6 (LSHB-CT-2007-037590) и FP7 (200787), и грантами МНТЦ (3197 и 3777).