

кой активностью. С использованием ИТ «Микрокосм» по трем стратегиям прогноза рассчитаны решающие правила для прогноза высокого уровня АСЕ-ингибирующей активности, как наиболее интересного в практическом отношении. Прогностическая способность полученных QSAR-зависимостей оценивалась по обучающей выборке способами автопрогноза и скользящего контроля, а также способом независимого тестирования по выборке из 38 соединений, данные о которых не использовались при расчете решающих правил. Сопоставление полученных результатов и результатов из работы приведено в табл. 3.

Таблица 3

Сравнение точности прогноза известных QSAR-систем и ИТ «Микрокосм»

Метод	R ² , %	Q ² , %	R ² _{test} , %
Cerius ² (2D)	76	68	47
HQSAR (2D)	84	72	30
CORINA (2.5D)	82	72	51
CoMFA (3D)	80	68	49
CoMSiA-basic (3D)	76	65	52
CoMSiA-extra (3D)	73	66	49
EVA (3D)	84	70	36
ИТ «Микрокосм»	F _{h auto} , %	F _{h loocv} , %	F _{h test} , %
Консервативная стратегия	97	90	80
Нормальная стратегия	95	91	76
Рисковая стратегия	97	89	68

Примечание. F_{h auto}, F_{h loocv}, F_{h test} — точность прогноза в ИТ «Микрокосм» наличия/отсутствия высокого уровня АСЕ-ингибирующей активности по результатам автопрогноза, скользящего контроля и независимого тестирования.

Из табл. 3 видно, что во всех трех тестах по всем трем стратегиям ИТ «Микрокосм» превосходит по точности все семь известных 2D-, 2.5D- и 3D-QSAR-систем прогноза биологической активности.

Заключение: итоги тестирования 2D- и 3D-методов прогноза биологической активности показывают, что 2D-QSAR-системы позволяют получать не менее точные в сравнении с 3D-подходами результаты, более того, они часто превосходят по точности методы 3D-QSAR-анализа и докинга.

В отличие от 2D-подходов 3D-методы основаны на более сложных моделях, имеющих весьма жесткие допущения и ограничения; они намного более трудоемки, требуют значительно большего объема вычислений и времени; для их использования часто необходима дополнительная информация о структуре белков, не всегда достаточно достоверная и доступная; применение их для обработки больших массивов химико-биологической информации подчас бывает проблематичным.

Программные среды для поиска биологически активных веществ *in silico* методами молекулярного моделирования, докинга и 3D-QSAR являются дорогостоящими, что делает их недоступными для подавляющего большинства российских ученых.

В настоящее время наблюдается кризис 3D-методов и «ренессанс» 2D-систем: во всем мире активно разрабатываются новые и модифицируются ранее созданные 2D-подходы к прогнозу биологической активности химических соединений.

УДК 615.2:547.785.5

**НАПРАВЛЕННЫЙ ПОИСК
В ИТ «МИКРОКОСМ» НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ
БЕНЗИМИДАЗОЛА И ИНДОЛА
С ВЫСОКОЙ P2Y₁-АНТИПУРИНЕРГИЧЕСКОЙ
АКТИВНОСТЬЮ**

**П. М. Васильев, А. Ю. Стуковина,
А. А. Спасов, В. А. Анисимова***

*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский научный центр РАМН и Администрации Волгоградской области, НИИ физической и органической химии Южного федерального университета**

С использованием ИТ «Микрокосм» проведен направленный поиск новых производных бензимидазола и индола с высокой P2Y₁-антипуринергической активностью.

Ключевые слова: бензимидазол, индол, антипуринергическая активность.

В настоящей работе с применением ИТ «Микрокосм» проведен направленный поиск новых соединений среди конденсированных производных бензимидазола и индола, проявляющих высокую P2Y₁-антагонистическую активность.

Первичный скрининг 56 конденсированных бензимидазолов был выполнен без использования компьютерных методов прогнозирования. Действие веществ на P2Y₁-рецепторы оценивали по их влиянию в концентрации 1·10⁻⁶ М на степень АДФ-индуцированной (7·10⁻⁸ М) активации тромбоцитов в безкальциевой среде с использованием метода малоуглового светорассеяния. Препаратом сравнения был выбран селективный P2Y-антагонист Basilen Blue, подавляющий активацию тромбоцитов на 21,5 %. В результате кластерного анализа полученных данных выявлены три класса P2Y₁-блокирующей активности: «высокая», «умеренная» и «низкая». В класс соединений с активностью «высокая» вошли 13 веществ; таким образом, точность некомпьютерного поиска составила 23,2 %.

На первом этапе в ИТ «Микрокосм» по трем градациям уровня P2Y₁-антагонистических свойств и трем стратегиям прогноза были рассчитаны 9 исходных решающих правил. По результатам тестирования на обучающей выборке три решающих правила для уровня активности «умеренная» были исключены из рассмотрения. Полученные 6 решающих правил для градаций активности «высокая» и «высокая или умеренная» были использованы для последующего прогноза. Наи-

более точной по результатам автотестов оказалась рискованная стратегия.

Для 1154 неиспытанных производных бензимидазола по трем стратегиям был выполнен прогноз двух градаций P2Y₁-антагонистической активности; спектры первичных прогнозных оценок были проверены на непротиворечивость с помощью программы TestPrognResults. В результате найдены 22 соединения, имеющие по всем трем стратегиям прогнозную оценку активности «высокая», коэффициент соответствия спектра прогнозных оценок 1 и значение функции принадлежности к классу высокоактивных соединений по рискованной стратегии не менее 0,52. Для последующих испытаний отобрано 16 веществ, из них 8 проявили в эксперименте высокую P2Y₁-блокирующую активность.

Таким образом, точность прогноза P2Y₁-антагонистической активности уровня «высокая» в классе конденсированных производных бензимидазола составила 50 %, что в 2,16 раза превышает точность интуитивного прогноза.

На втором этапе была поставлена задача оценки возможности применения решающих правил, полученных для класса бензимидазолов, в прогнозе высокого уровня P2Y₁-антипуринергической активности соединений другого класса — индолов. Рассчитанные 6 решающих правил были использованы для прогноза уровней P2Y₁-антагонистической активности 20 новых производных индола, синтезированных в марте 2007 г. Результаты первичного прогноза, обработанные с помощью программы TestPrognResults, показали, что все 20 структур с достаточно высокими коэффициентами соответствия должны проявлять высокую или умеренную активность. Все вещества были испытаны, из них 10 показали в эксперименте высокий уровень P2Y₁-блокирующей активности.

Таким образом, точность прогноза P2Y₁-антагонистической активности уровня «высокая» в классе производных индола также составила 50 %, в 2,16 раза выше точности интуитивного прогноза.

Всего в двух сериях исследований с помощью ИТ «Микрокосм» наличие или отсутствие высокой P2Y₁-блокирующей активности было спрогнозировано для 1174 неиспытанных соединений, из них экспериментально изучено 36 веществ, среди которых 18 показали высокую P2Y₁-антипуринергическую активность. 10 веществ оказались активнее препарата сравнения, еще 10 соединений имеют равную с ним активность. Соединение, проявившее наибольшую P2Y₁-антагонистическую активность, в 2,22 раза превосходит препарат сравнения Basilen Blue.

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы.

1. Эффективность поиска в ИТ «Микрокосм» производных бензимидазола и индола с высоким

уровнем P2Y₁-антагонистической активности в 2,16 раза превышает эффективность некомпьютерного поиска.

2. Решающие правила, рассчитанные для класса конденсированных производных бензимидазола, могут быть с успехом использованы для прогноза высокого уровня P2Y₁-блокирующей активности производных индола и, возможно, производных других азотосодержащих гетероциклов.

УДК 615.2:546.17:007:681.5

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПРОВЕРКА 5-НТ₃-АНТИСЕРОТОНИНОВОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ АЗОТОСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

П. М. Васильев, Д. С. Яковлев, А. А. Спасов,
А. Н. Желтухина, В. А. Анисимова*

*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский научный центр РАМН и Администрации Волгоградской области, НИИ физической и органической химии Южного федерального университета**

Проведен компьютерный прогноз и экспериментальная проверка 5-НТ₃-антисеротониновой активности новых азотосодержащих гетероциклических соединений.

Ключевые слова: компьютерный прогноз, антисеротониновая активность, гетероциклические соединения.

Целью работы является направленный поиск с помощью ИТ «Микрокосм» новых конденсированных производных бензимидазола с высокой 5-НТ₃-антисеротониновой активностью.

Исследование выполнялось в несколько этапов.

1. Расчет в ИТ «Микрокосм» решающих правил для прогноза в ряду конденсированных бензимидазолов различных уровней 5-НТ₃-антисеротониновой активности и проверка их прогностической способности.

2. Прогноз с использованием достоверных решающих правил высокого уровня 5-НТ₃-антисеротониновой активности неиспытанных структур.

3. Проверка на непротиворечивость спектра прогнозных оценок 5-НТ₃-антисеротониновой активности неиспытанных соединений и выявление среди них наиболее перспективных для экспериментального изучения.

4. Экспериментальная проверка результатов прогноза.

Ранее без использования компьютерных методов был проведен экспериментальный скрининг 5-НТ₃-антисеротониновой активности 98 веществ данного химического класса. С целью использования для прогноза в ИТ «Микрокосм» полученные данные были подвергнуты кластерному анализу. В результате выявлены 5 классов активности: