

## **Компьютерное прогнозирование биологической активности химических соединений**

Поройков В.В., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориезова Т.А., Захаров А.В.,  
Дружиловский Д.С., Рудик А.В., Степанчикова А.В.

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский  
институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича РАМН  
119121, Москва, Погодинская ул., 10  
E-mail: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

Среди различных свойств химических соединений биологическая активность занимает особое место, поскольку благодаря ее наличию химические соединения могут найти применение в качестве лекарственных средств, пищевых добавок, косметических и парфюмерных продуктов, химических средств защиты растений. С другой стороны, наличие биологической активности может стать причиной проявления химическими веществами побочных и токсических эффектов, что ограничит возможности их практического использования.

Эмпирический путь исследования биологической активности у химических соединений малоэффективен. В самом деле, число различных структур химических соединений, зарегистрированных крупнейшим поставщиком химической информации CAS, составляет около 60 млн; число уникальных веществ, предлагаемых самым большим поставщиком образцов химических соединений ChemNavigator, составляет 59,9 млн. Число виртуальных молекул, содержащих до 13 атомов и недавно сгенерированных компьютером, составляет почти миллиард [1]. Количество изучаемых в настоящее время биологических мишеней составляет несколько тысяч [2]. Принимая во внимание размерность генома человека и наличие различных посттрансляционных модификаций, число потенциальных мишеней может составить 1-2 млн. Понятно, что экспериментальное тестирование всех химических соединений на все возможные биологические мишени практически невозможно.

Компьютерные методы дизайна лекарств позволяют во многих случаях ограничить пространство исследования сравнительно небольшим числом мишеней (видов биологической активности). Используются методы, основанные на структуре макромолекулы-мишени (Target-Based Drug Design), и методы, основанные на структуре лигандов (Ligand-Based Drug Design). Эти две группы методов являются взаимно-дополнительными, и каждая из них обладает определенными достоинствами и недостатками. Большинство современных компьютерных методов сфокусированы на

одной-единственной мишени либо на специфическом фармакологическом эффекте и, тем самым, они не предназначены для прогноза плеiotропного действия веществ.

Компьютерная программа PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [3-5] создана нами на основе идей, возникших около 40 лет тому назад в рамках Государственной системы регистрации новых химических соединений, синтезированных в СССР [6]. В течение истекших двадцати лет мы исследовали тысячи различных химических дескрипторов и сотни вариантов алгоритмов с целью разработки единого подхода, обеспечивающего построение достаточно точных и робастных моделей связей «структура-активность» (SAR) на основе анализа обучающих выборок, содержащих многие тысячи органических молекул, принадлежащих к различным химическим классам и проявляющих множество видов биологической активности. В результате, современная версия компьютерной программы PASS (11.4.12) прогнозирует более 4300 видов биологической активности со средней точностью около 95% на основе анализа обучающей выборки, содержащей информацию о более чем 250000 лекарственных субстанций и биологически активных соединений.

С 2000 года функционирует веб-сервис, позволяющий зарегистрированным пользователям получать прогноз спектра биологической активности на основе структурной формулы химического соединения через Интернет (<http://pharmaexpert.ru/passonline>). Независимыми (от разработчиков PASS) авторами опубликовано свыше 40 статей, в которых для соединений из разных химических классов, обладающих различными видами биологической активности, компьютерный прогноз был подтвержден в последующих экспериментальных исследованиях.

Поскольку PASS позволяет одновременно прогнозировать взаимодействие химических соединений с большим количеством биологических мишеней, на основе результатов прогноза можно с помощью компьютерной программы PharmaExpert [7] отбирать вещества с плеiotропным действием. Таким путем нами были выявлены антигипертензивные [8] и противовоспалительные [9] фармакологические вещества с дуальными механизмами действия, а также обнаружены ноотропные свойства у антигипертензивных лекарственных препаратов, не связанные с их антигипертензивным действием [10]. Также была показана применимость PASS для прогнозирования биологической активности компонентов растительных лекарственных средств [11].

Для построения количественных зависимостей взаимосвязи «структура-активность» (QSAR) нами была разработана компьютерная программа GUSAR (General Unrestricted Structure-Activity Relationships) [12]. Сравнение эффективности этой программы с рядом других 2D и 3D методов, используемых для построения QSAR-

моделей, показало, что GUSAR не уступает этим методам по точности и предсказательной способности [13]. При этом построение моделей для соединений из разных химических классов и различных видов биологической активности возможно на основе единого подхода (QNA дескрипторы и самосогласованная регрессия). Мы показали, что на основе сочетания GUSAR и PASS можно прогнозировать острую токсичность химических соединений для млекопитающих с разумной биологической интерпретацией построенных моделей [14].

Таким образом, в докладе будут представлены результаты создания оригинальных компьютерных методов дизайна лекарств и их применения для поиска биологически активных соединений с требуемыми свойствами.

### Литература

1. Blum L., Reymond J. 970 million druglike small molecules for virtual screening in the chemical universe database GDB-13. *J Am Chem Soc.*, 2009, **131**(25), 8732-8733.
2. Nonell-Canals A., Mestres J. *In silico* target profiling of one billion molecules. *Molecular Informatics*, 2011, **30** (5), 405–409.
3. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ PASS № 2006613275 от 15 сентября 2006 г., Москва, Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам.
4. Филимонов Д.А., Поройков В.В. Prediction of biological activity spectra for organic compounds. *Рос. хим. журн.*, 2006, **50** (2), 66-75.
5. Filimonov D.A., Poroikov V.V., in: *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening*. Alexandre Varnek and Alexander Tropsha, Eds. Cambridge (UK): RSC Publishing, 2008, p.182-216.
6. Буров Ю.В., Корольченко Л.В., Поройков В.В. *Бюлл. Всесоюз. научн. центра безопасн. биолог. активн. веществ.* 1990, № 1, 4-25.
7. Лагунин А.А., Поройков В.В., Филимонов Д.А., Глориозова Т.А. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ PharmaExpert № 2006613590 от 16 октября 2006 г., Москва, Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам.
8. Lagunin A.A., Gomazkov O.A., Filimonov D.A. et al. Computer-aided selection of potential antihypertensive compounds with dual mechanisms of action. *J. Med. Chem.*, 2003, **46** (15), 3326-3332.
9. Geronikaki A.A., Lagunin A.A., Hadjipavlou-Litina D.I. et al. Computer-aided discovery of anti-inflammatory thiazolidinones with dual cyclooxygenase/lipoxygenase inhibition. *J. Med. Chem.*, 2008, **51** (6), 1601-1609.
10. Крыжановский С.А., Салимов Р.М., Лагунин А.А. и др. Ноотропное действие некоторых антигипертензивных препаратов: компьютерный прогноз и экспериментальное тестирование. *Хим.-фарм. журнал*, 2011, в печати.
11. Lagunin A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. Multi-targeted natural products evaluation based on biological activity prediction with PASS. *Cur. Phar. Des.*, 2010, **16** (15), 1703-1717.
12. Захаров А.В., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Поройков В.В. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ GUSAR (General Unrestricted Structure Activity Relationships) № 2006613591 от 16 октября 2006 г., Москва, Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам.
13. Filimonov D.A., Zakharov A.V., Lagunin A.A., Poroikov V.V. QNA based “Star Track” QSAR approach. *SAR and QSAR Environ. Res.*, 2009, **20** (7-8), 679-709.
14. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction. *Molecular Informatics*, 2011, **30** (2-3), 241–250.