

**ПОИСК НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ИЗВЕСТНЫХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ МЕТОДАМИ КОМПЬЮТЕРНОГО  
МОДЕЛИРОВАНИЯ**

Вотинцев Н.П., Погребняк А.В.

*ГОУ ВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия, Россия (357500, г.  
Пятигорск, пр. Калинина 11) [pspa2007@yandex.ru](mailto:pspa2007@yandex.ru)*

**Резюме.** В Федеральной службе по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам осуществлена государственная регистрация оригинального алгоритма и базы данных «Drug», позволяющих прогнозировать новые виды действия известных лекарственных средств. Программа основана на сравнении набора квантово-химических и геометрических дескрипторов молекул методами многомерной статистики. Результаты работы алгоритма получили практическое подтверждение для четырех препаратов.

**Ключевые слова:** прогнозирование биологической активности, молекулярное моделирование, непептидные ингибиторы тромбоцитарного гликопротеина IIb/IIIa

**SEARCH OF NEW PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF KNOWN MEDICAL  
PRODUCTS BY METHODS OF COMPUTER MODELLING**

**Votintsev N.P., Pogrebnyak A.V.**

*Pyatigorsk state pharmaceutical academy,  
Russia (357500, Pyatigorsk, pr. Kalinina 11) [pspa2007@yandex.ru](mailto:pspa2007@yandex.ru)*

**Abstract.** In Federal Agency of intellectual property, patents and trademarks the state registration of original algorithm and database «Drug» is carried out, allowing to prognosis a new kinds of action of known medical products. The program is based on comparison of a set of quantum-chemical and geometrical descriptors of molecules by methods of multidimensional statistics. Results of work of algorithm have received practical acknowledgement for four drugs.

**Key words:** forecasting of biological activity, molecular modeling, nonpeptide inhibitors of thrombocytes glycoprotein IIb/IIIa

Основой любой научной деятельности является сбор данных, их систематизация и анализ. Одним из лучших средств работы с информацией служат реляционные базы данных (БД) [1].

На данный момент не существует актуальных, легко расширяемых и свободно распространяемых БД биологически активных веществ, позволяющих проводить статистические исследования в целом и поиск взаимосвязей «структура-активность» в частности, а также являющихся удобным инструментом для накопления знаний. Для решения этих задач нами была создана база данных биологически активных веществ (БАВ) – «DRUG».

Текущий этап эволюции разработки программного обеспечения (ПО) характеризуется активным смещением в сторону интернет, поэтому БД «DRUG» изначально разрабатывалась как web-приложение. Такой подход позволил централизованно хранить и обрабатывать большие объемы данных независимо от вычислительных способностей клиента, сделал приложение межплатформенным и не требующим установки дополнительного ПО.

В качестве системы управления базами данных (СУБД) была выбрана MySQL. Для создания html-страниц пользовательского интерфейса использован язык “php”. Расчет необходимых дескрипторов осуществлялся при помощи открытых библиотек RDKit [2] и checkmol/matchmol [3] или на основе собственных алгоритмов. Конвертирование файлов из различных химических форматов выполняется через библиотеку Open Babel [4].


Химическая структура веществ хранится в виде линейных кодов SMILES и InChI (включая ключ InChIKey). При добавлении нового БАВ в БД можно ввести его химическую структуру через редактор (используется JME Molecular Editor [5]) или загрузить файл в одном из следующих форматов: smi, mol или hin. Для нового вещества рассчитывается молекулярный «отпечаток пальцев»: набор фрагментарных дескрипторов. Это позволяет уменьшить время поиска, удалив из предварительной выборки на основе SQL-запроса не подходящие по параметрам соединения, а затем уже выполнить сравнение «атом-с-атомом». На данный момент БД использует целочисленные, а не бинарные «отпечатки» (их реализация требует достаточных затрат времени, а заметный прирост производительности появляется в базах объемом более 100 000 соединений, что не актуально для БАВ). При просмотре вещества БД «DRUG» отображает: название на английском и русском языках, ИЮПАК наименование, брутто формулу и молекулярную

массу (вычисляются автоматически), торговые наименования, гиперссылки на другие регистры и базы знаний (CAS, PubChem, DrugBank, PharmGKB и Википедия), АТС-классификацию, описание, показания, механизм действия, применяемые лекарственные формы, виды проявляемой активности, мишени, ссылки на литературу, прикрепленные файлы и дополнительные примечания.

Основным преимуществом баз данных является возможность сложных выборок за очень короткие промежутки времени (несколько минут). В текущей версии БД «DRUG» можно осуществлять несколько видов поиска: по названию (на английском или русском языке, причем запрос на английском языке автоматически транслитерируется, и будут предлагаться варианты на обоих языках), расширенный поиск – представляет собой возможность составления запроса путем комбинирования следующих параметров: функциональной группы, вида активности и произвольно изображенного фрагмента. На рисунке 1 показан снимок экрана результатов поиска по базе веществ соответствующих запросу: «содержат ядро пиримидина и обладают противомаларийной активностью».

The screenshot shows the DRUG database search interface. At the top, there is a search bar with the text "Введите название вещества" and a "расширенный поиск" button. Below the search bar, the page title is "Главная / Расширенный поиск".

**Параметры поиска**

Графический фрагмент молекулы:  

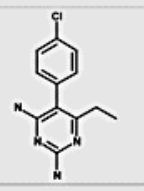
**Виды активности:**

- Antihypocalcemic Agents
- Antihypoparathyroid Agents
- Antilipemic Agents
- Antimalarial Agents
- Antimalarials**
- Antimanic Agents
- Antimetabolites

**Функциональные группы:**

- aromatic compound
- heterocycle
- alkene
- alkyne
- enamine
- enol ether
- enol

**Результаты поиска (5)**

 **Pyrimethamine**

Формула	C <sub>12</sub> H <sub>13</sub> ClN <sub>4</sub>
Молярная масса	248.711 г/моль

**Trimethoprim**

Рисунок 1. – Результаты поиска веществ содержащих пиримидин и обладающие противомаларийной активностью

На данный момент БД «DRUG» содержит информацию о 4609 БАВ (из них 1366 – одобренные к применению лекарственные препараты, 3243 – экспериментальные), 551 вид активностей и 2474 биологические мишени.

Первичное заполнение БД «DRUG» осуществлялось из открытых, преимущественно англоязычных, источников: PubChem, DrugBank и др.

Оптимизация геометрии молекул и расчет их топологических и квантовохимических дескрипторов проводился на кластере «Сильвер» НИИФОР ЮФУ (<http://www.ipoc.rsu.ru/cluster/resources.html>) с использованием программы Gaussian. Кластер состоит из 50 blade-серверов Fujitsu Siemens PRIMERGY BX620 S4, имеющих следующие характеристики: 2xQuadCore Intel Xeon 5365 3Ghz; 16Gb оперативной памяти; Raid-0 с двумя дисками SAS 73Gb 10000rpm. Основу кластера составляют 400 вычислительных ядер с агрегированной памятью 800 Gb.

Для прогнозирования биологической активности нами использовалось очевидное допущение, что у молекул со сходным видом биологической активности будет сходный набор топологических и квантовохимических дескрипторов. Поэтому методами статистического кластерного анализа было проведено попарное сравнение всех молекул в базе данных и выявлены «ближайшие соседи» в различных фармакологических группах.

С другой стороны, при назначении препаратов, всегда существует проблема выбора из нескольких аналогов по действию. Частично решение этой проблемы возможно с использованием вышеописанных данных. Например ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприл, лизиноприл) одни из основных лекарственных средств назначаемых для лечения больных с гипертонической болезнью в развитых странах мира. Известно, что при повышении уровня артериального давления, риск увеличения тромбообразования в сосудистом русле существенно выше, по сравнению с нормальными величинами артериального давления. Гипертоническая болезнь чаще всего развивается в течение длительного времени, и существенное повышение артериального давления встречается у больных после 50 лет. Свертываемость крови с возрастом, как правило, увеличивается.

Представляло интерес выявить влияние лекарственных средств из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента на показатели свертывающей системы крови в экспериментальных условиях.

Экспериментальные исследования проводились на бодрствующих животных (белые крысы) с использованием коагулографа Н-334. Кровь у животных забирали из вен языка (две – три капли). Полученные результаты оценивались относительно контроля и препаратов сравнения с использованием современных методов статистики.

Выявлены достоверные изменения свертываемости крови при назначении белым крысам ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Показатели свертывающей системы крови понижались на 15 – 46% от исходного уровня. Достоверные изменения регистрировали после введения эналаприла и лизиноприла (таблица №1).

Таблица №1

Влияние эналаприла и лизиноприла на показатели свертывающей системы крови у животных ( $M \pm m$ , секунды).

Показатели	Контрольные опыты	Эналаприл	Лизиноприл
Продолжительность свертывания крови	168 + 2,4	228 + 7,1*	193 + 3,9*
%	100%	136%	115%
Начало свертывания крови	122 + 2,3	143 + 2,6*	142 + 3,1*
%	100%	117%	116%
Конец свертывания крови	189 + 4,5	275 + 6,7*	270 + 5,2*
%	100%	146%	143%
Начало ретракции и фибринолиза	558 + 7,8	768 + 11,6*	815 + 14,2*
%	100%	138%	146%
Примечание – * – $p < 0.05$ по сравнению с контрольными опытами.			

Полученные результаты исследования позволяют рекомендовать изученные лекарственные средства для дальнейшего исследования в клинической практике с целью расширения спектра положительных эффектов применяемых препаратов из группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

#### Библиографический список

1. Дейт, К. Дж. Введение в системы баз данных / К. Дж. Дейт. – 8-е изд. – М.: «Вильямс», 2006. – 1328 с.
2. <http://rdkit.sourceforge.net/> (дата обращения: 20.01.2011)
3. <http://merian.pch.univie.ac.at/~nhaider/cheminf/cmmm.html> (дата обращения: 20.01.2011)
4. <http://openbabel.org/> (дата обращения: 20.01.2011)
5. <http://www.molinspiration.com/jme/> (дата обращения: 20.01.2011)