

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Виртуальный скрининг в ряду природных и синтетических высокоэффективных ингибиторов активности 5-липоксигеназы

Таупов И.А.¹, Хайруллина В.Р.²

1 - Башкирский государственный университет, Химический факультет, 2 - ГОУ ВПО "Башкирский государственный университет Химический факультет, Уфа, Россия

E-mail: thurston87@mail.ru

5-липоксигеназа (5-ЛОГ) – ключевой фермент биосинтеза лейкотриенов, которые являются основными медиаторами ряда заболеваний, включая астму, артриты, псориаз и ишемическую болезнь сердца. В этой связи поиск биологически активных соединений, способных подавить активность 5-ЛОГ, представляет собой перспективное направление в области фармакологии и биохимии для предотвращения и лечения названных патологических состояний.

К настоящему времени в отечественной и зарубежной литературе накоплен значительный объем информации по данной проблеме, однако систематический анализ взаимосвязи между строением и активностью разных классов ингибиторов 5-ЛОГ не проводился и все результаты поиска эффективных ингибиторов биосинтеза лейкотриенов, катализируемого 5-ЛОГ, носят разрозненный характер.

В связи с этим целью настоящей работы было теоретическое изучение взаимосвязи «структура – активность» в ряду природных и синтетических ингибиторов 5-ЛОГ.

Исследования взаимосвязи «структура – активность» проводили в рамках основных процедур компьютерной системы SARD-21 (Structure Activity Relationship & Design). Обучающая выборка сформирована на основе 146 соединений, классифицированных на две группы с альтернативными свойствами. В качестве критерия при классификации использован параметр 50%-ного ингибирования 5-ЛОГ IC_{50} . Ряд А содержит 83 высокоэффективных ингибиторов 5-ЛОГ ($IC_{50} \leq 3$ мкмоль/л), в ряд В включено 63 среднеэффективных соединений с $IC_{50} > 5$ мкмоль/л.

Модели распознавания и прогноза для исследуемого типа активности формировали в результате сочетания решающего набора структурных параметров и правил классификации в виде логических уравнений типа $C=F(S)$, где C – свойство (ингибирующая активность по отношению к 5-ЛОГ), F – правила распознавания (алгоритм распознавания образов, по которому производится классификация исследуемых соединений, – геометрический или метод «голосования»), S – решающий набор признаков (РНП).

В результате проведенной нами работы был сформирован РНП, на базе которого построена математическая модель прогноза и распознавания ингибирующей активности для разных классов азот-, кислород- и серасодержащих гетероциклических ароматических соединений по отношению к 5-ЛОГ с уровнем достоверного прогноза более 86 % по двум методам теории распознавания образов: методу «голосования» и геометрическому подходу. Дополнительно проанализировано влияние на активность как отдельных функциональных групп, так и их различных сочетаний.

Полученная в данной работе информация может быть с успехом применена для виртуального скрининга гетероциклических соединений на наличие у них ингибирующей

активности по отношению к 5-ЛОГ, а также модификации молекул этих веществ, для усиления их ингибирующего действия.

Литература

1. 1. Тюрина Л.А., Тюрина О.В., Колбин А.М. Методы и результаты дизайна и прогноза биологически активных веществ. Уфа: Гилем. 2007.
2. 2. Solomon, E. I., Zhou, J., Neese, F., Pavel, E. G. New insights from spectroscopy into the structure/function relationships of lipoxygenases. Chem. Biol. 1997, 4, 795-808.