

Дианов В. М.

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО- И ИМИДАЗОАЗОЛОВ**

Адрес статьи: [www.gramota.net/materials/1/2009/5/13.html](http://www.gramota.net/materials/1/2009/5/13.html)

Статья опубликована в авторской редакции и отражает точку зрения автора(ов) по рассматриваемому вопросу.

Источник

**Альманах современной науки и образования**

Тамбов: Грамота, 2009. № 5 (24). С. 46-47. ISSN 1993-5552.

Адрес журнала: [www.gramota.net/editions/1.html](http://www.gramota.net/editions/1.html)

Содержание данного номера журнала: [www.gramota.net/materials/1/2009/5/](http://www.gramota.net/materials/1/2009/5/)

**© Издательство "Грамота"**

Информация о возможности публикации статей в журнале размещена на Интернет сайте издательства: [www.gramota.net](http://www.gramota.net)

Вопросы, связанные с публикациями научных материалов, редакция просит направлять на адрес: [almanac@gramota.net](mailto:almanac@gramota.net)

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
ПРОИЗВОДНЫХ ТИАЗОЛО- И ИМИДАЗОАЗОЛОВ

Дианов В. М.

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа

Химическое многообразие биологически активных веществ диктует необходимость применения для поиска потенциальных кандидатов в лекарства прогностических подходов. Факторами, стимулирующим развитие предиктивной (англ. predict - «предсказывать») методологии, являются: экономический эффект и возможность отбраковывать вещества с нежелательными свойствами на ранних этапах доклинического исследования.

В последнее время для прогнозирования биологической активности и уровня токсического действия химических веществ используются компьютерные технологии, математические методы моделирования, информационные базы и специализированные компьютерные системы для предсказания, например MFTA [4], CoMFA [2], DEREK [5], PASS [3], SARD [1].

Современная версия компьютерной системы предсказания спектра биологической активности PASS C&T (Prediction of Activity Spectra for Substances: Complex & Training) включает в себя обучающую выборку, содержащую более 30000 биологически активных веществ с известной биологической активностью. Система охватывает более 400 фармакологических эффектов, механизмов действия, а также мутагенность, канцерогенность, тератогенность и эмбриотоксичность.

Результаты тестирования производных тиазоло- и имидазоазолов компьютерной системой PASS показывают, что спектр прогнозируемых активностей не достаточно широк.

Соединение	Вероятность наличия (Pa) или отсутствия (Pi) биологической активности				Прогнозируемая биологическая активность
	Pa (>30%)	Pi	Pa (>70%)	Pi	
10	0,475 0,453 0,408 0,423 0,373 0,452 0,420 0,314 0,378 0,330 0,359 0,370	0,026 0,074 0,034 0,072 0,029 0,115 0,118 0,158 0,275 0,255 0,299 0,323	0,702	0,054	Mannotetraose 2-Alpha-N-Acetylglucosaminyltransferase Inhibitor Antiulcerative Immunosuppressant Antiviral (Adenovirus) Antiviral (Herpes) Diuretic Immunomodulator Ionotropic Immunostimulant Cardiotoxic Antianemic Antihypoxic Arrhythmogenic
158	0,509 0,434 0,534 0,414 0,427 0,400 0,379 0,332 0,303 0,393 0,418 0,313 0,304 0,349 0,318	0,021 0,019 0,124 0,031 0,068 0,119 0,098 0,063 0,051 0,173 0,210 0,126 0,129 0,364 0,356	0,711	0,051	Mannotetraose 2-Alpha-N-Acetylglucosaminyltransferase Inhibitor Antiulcerative Diuretic Convulsant Antiviral (Adenovirus) Antiviral (Herpes) Immunosuppressant Lipotropic Antiviral Antihistaminic Immunomodulator Cardiotoxic Anticonvulsant Analeptic Arrhythmogenic Antihypoxic

199			0,702	0,054	Mannotetraose 2-Alpha-N-Acetylglucosaminyltransferase
	0,559	0,039			Inhibitor
	0,486	0,023			Cytokine modulator
	0,528	0,127			Antiulcerative
	0,421	0,020			Convulsant
	0,450	0,076			Diuretic
	0,401	0,040			Immunosuppressant
	0,417	0,077			Antiviral (Adenovirus)
	0,323	0,068			Antiviral (Herpes)
	0,421	0,207			Antiviral
	0,319	0,107			Cardiotoxic
	0,378	0,189			Antiviral (Poxvirus)
	0,360	0,190			Immunomodulator
	0,338	0,219			Ionotropic
	0,340	0,259			Interferon agonist
	0,319	0,270			Vasodilator, cerebral
					Antianemic

Более чем для 200 соединений было предсказано около 140 активностей. В основном по прогнозу (с задаваемой границей  $P_a > 70\%$ ) тестируемые соединения являются потенциальными ингибиторами различных биохимических систем и процессов организма. В списках прогнозируемых активностей, для ряда тиазоло- и имидазоазолов, антиоксидантная, иммуномодулирующая, бронхолитическая, кардиотоническая, гипогликемическая, антиагрегационная, противомикробная и некоторые другие виды фармакологической активности находятся ниже задаваемой границы ( $P_a < 30\%$ ).

Результаты прогноза стоит рассматривать лишь как ориентировочные, так как новых дескрипторов может быть сравнительно много (более трех). Либо биологическая активность не может быть спрогнозирована системой, ибо некоторые дескрипторы прогнозируемых химических соединений могут оказаться новыми в словаре, то есть соответствующий фрагмент не встретился ни в одной структуре обучающей выборки.

Компьютерная программа SARD, ориентирована на конструирование конкретных систем. Исходной информацией для SARD служат данные о строении химических соединений и их свойства. Для представления структуры химических соединений в системе SARD использованы фрагменты молекул и их разнообразные производные - фрагментарные дескрипторы молекулярной структуры. Оценка влияния любых индивидуальных фрагментарных дескрипторов на активность относительна, так как существующие зависимости многофакторны. Кроме того, если речь идет только о простых фрагментах, на которые изначально «рассыпана» структурная формула (исходных), то это также связано с их взаимным влиянием, по крайней мере, ближайшего окружения. В основе формирования математических моделей, метода прогнозирования и молекулярного дизайна лежат математические методы теории распознавания образов и теории игр. Анализ распознавания расстояний до гипотетического эталона и наиболее вероятных элементов модификации структур указывает на тенденцию более вероятного проявления активности при наличии в составе циклических систем ароматического шестичленного цикла. Наиболее близки к гипотетическому структурному эталону среди тиазолоазолов соединения, имеющие трициклическую структуру, содержащие шестичленный карбоцикл и два пятичленных азольных цикла: имидазольный и тиазольный с одной ненасыщенной C=C связью.

Следует подчеркнуть, что практическая потребность в наиболее быстром изыскании эффективных лекарственных средств вызывает необходимость выбора для модификации структур определенных классов. В этой связи при выборе базовых структур для генерации новых потенциальных иммуномодуляторов, наряду с расчетными факторами (близость к гипотетическому эталону класса активных), дополнительно были учтены следующие факторы: возможности синтеза, интерес экспертов (фармакологов), структурное разнообразие и прочее.

#### Список использованной литературы

1. Тюрина Л. А., Тюрина О. В., Колбин А. М. Методы и результаты дизайна и прогноза биологически активных веществ. Уфа: Гилем, 2006.
2. Cramer R. D., Patterson D. E., Bunce J. D. // J. Am. Chem. Soc. 1988. V. 10. P. 5959.
3. Lagunin A., Stepanchikova A., Filimonov D., Poroikov V. // Bioinformatics. 2000. Vol. 16. № 8. P. 747.
4. Palyulin V. A., Radchenko E. V., Zefirov N. S. // J. Chem. Inf. Comput. Sci. 2000. № 40. P. 659.
5. Sanderson D. M., Earnshaw C. G. // Hum. and Exp. Toxicol. 1991. V. 10. № 4. P. 261.