

КОМПЬЮТЕРНЫЕ МЕТОДЫ В СОЗДАНИИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ: ПРЕДСТАВЛЕНИЕ НОВОГО РАЗДЕЛА

В настоящее время в процесс поиска и разработки новых лекарственных препаратов широко используются компьютерные технологии [1-3]. Хранение и обработка информации о структуре и биологическом действии химических соединений, поиск оригинальных базовых структур во внутрифирменных и коммерчески доступных банках данных, установление связи “структура-свойство” и оптимизация свойств активных субстанций, анализ структурных особенностей новых биологических мишеней действия лекарств, моделирование взаимодействия “лиганд-рецептор”, минимизация функционально активных фрагментов эндогенных биорегуляторов, комбинаторная химия — вот лишь некоторые из проблем, эффективное решение которых было бы невозможно без современных компьютерных технологий.

Имеется уже достаточно большое число примеров базовых структур новых потенциальных лекарств, выявленных с использованием компьютерных технологий; активность и биодоступность многих лекарственных субстанций повышены на основе анализа количественных взаимосвязей “структура-свойство” [3].

В нашей стране работы по компьютерному дизайну лекарств объединены в рамках направления 04 “Компьютерное конструирование новых лекарственных средств” ГНТП “Создание новых лекарственных средств методами химического и биологического синтеза”. Головной организацией по данному направлению исследований является Институт биомедицинской химии РАМН. В рамках разрабатываемых проектов создано оригинальное программное обеспечение; сконструирован ряд новых базовых структур потенциальных иммуномодуляторов, противоязвенных, противоопухолевых и других лекарственных препаратов.

В июне 1996 года на базе ИБМХ РАМН создано Российское отделение Международного общества по анализу количественных соотношений структура — активность и молекулярному моделированию (The QSAR and Modelling Society), участниками которого в настоящее время является более 50 человек. Целью Российского отделения является развитие сотрудничества между российскими и зарубежными исследователями, работающими в данной области, повышение уровня таких работ в нашей стране.

С 1996 года организован спецкурс “Компьютерная биохимия и конструирование лекарств” на Медико-биологическом факультете Российского государ-

ственного медицинского университета, что позволит готовить специалистов в данной области, начиная со студенческой скамьи.

Все вышеуказанное убедительно демонстрирует, что появление раздела “Компьютерные методы в создании лекарств” в журнале “Вопросы медицинской химии” — своевременно и актуально.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 3D QSAR in Drug Design. Theory, Methods and Applications. Ed. H. Kubinyi. ESCOM, Leiden, 1993.
- 2 QSAR and Drug Design: New Developments and Applications. Ed. T. Fujita, Elsevier, Amsterdam a.o., 1995.
- 3 Computer Aided Drug DDesign in Industrial Research. Ed. E.C.Hermann, R.Franke, Springer — Verlag, Berlin a.o., 1995.

А.И.Арчаков,

академик РАМН, директор ИБМХ РАМН,

Заместитель председателя ГНТП

“Создание новых лекарственных средств методами химического и биологического синтеза”

В.В.Поройков,

доктор биологических наук,

руководитель лаборатории ИБМХ РАМН,

профессор РГМУ

ПОИСК НОВЫХ ПРОТИВОЯЗВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ КОМПЬЮТЕРНОЙ СИСТЕМЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ АНТИУЛЬЦЕРОГЕННОЙ АКТИВНОСТИ

В.А.ТРАПКОВ*, А.П.БУДУНОВА*, О.А.БУРОВА**, Д.А.ФИЛИМОНОВ,
В.В.ПОРОЙКОВ

*Институт биомедицинской химии РАМН, 119832, Москва, Погодинская ул., 10;
Всероссийский научный центр по безопасности биологически активных веществ МЗМП РФ, Старая
Купавна (Московская область);

**Новокузнецкий научно-исследовательский химико-фармацевтический институт МЗМП РФ

Описана специализированная система для прогноза противоязвенной активности веществ на основе их структурных формул. Предсказываемый спектр активности включает: антисекреторный и гастропротективный эффекты, блокаду H_2 - и M_1 -рецепторов, ингибирование H^+ , K^+ -АТФазы как механизмы антисекреторного эффекта. Показано, что средняя точность предсказаний составляет 83% при процедуре скользящего контроля (leave-one-out cross validation) и 82% для независимой выборки. Предсказания, сделанные для 300 новых химических соединений, позволили отобрать 20 потенциальных противоязвенных веществ, 9 из них были синтезированы и испытаны, 5 соединений проявили выраженное противоязвенное действие. Найденные вещества могут быть отнесены к новым базовым структурам (New Chemical Entity), поскольку ранее для этого класса соединений противоязвенное действие не было известно.

Ключевые слова: противоязвенные фармакологические вещества, новые базовые структуры, компьютерное прогнозирование.

Частота язвенной болезни среди людей различных возрастных групп в мире составляет 5—10%, что приводит к значительным экономическим потерям. Рецидивы заболевания, которые наблюдаются в течение 1 года после прекращения лечения у 70% больных с язвой двенадцатиперстной кишки и у 30% больных с язвой желудка, нередко вызывают угрожающие жизни больных осложнения. Таким образом, изыскание новых высокоэффективных противоязвенных средств остается одной из актуальных задач фармакологии [1, 2].

В последние годы компьютерные методы широко применяются: в процессе поиска и создания новых лекарственных препаратов [3]. Недавно нами разработана компьютерная система PASS (Prediction of Activity Spectra for Substance), которая одновременно предсказывает вероятность более чем 100 фармакологических эффектов и механизмов действия вещества на основе его структурной формулы. Показано, что эффективность применения этого подхода к планированию скрининга составляет около 800% [5], а точность компьютерного прогноза на 300% превосходит предсказания экспертов [6]. Однако, противоязвенные виды активности не прогнозировались первоначальной версией PASS. Поэтому в настоящей работе мы предприняли попытку расширить область применения PASS на противоязвенное действие веществ и использовать такую специализированную систему для поиска новых противоязвенных веществ.

Методика компьютерного прогнозирования противоязвенной активности.

Ниже представлена компьютерная система для прогноза противоязвенного действия веществ. При ее разработке был учтен накопленный опыт создания и эксплуатации PASS [4—6]. Новая специализированная система прогноза должна была охватить все основные виды противоязвенной активности и химические классы известных противоязвенных веществ. Это обеспечит точность прогноза и надежность получаемых результатов [5].

Необходимыми элементами для проведения компьютерного прогноза являются: 1) формализованное описание биологической активности; 2) язык представления химической структуры; 3) банк данных по веществам, о которых достоверно известно, обладают ли они или не обладают данной активностью — обучающей выборки; 4) математический метод, позволяющий проводить “сравнение” химических структур и вырабатывать решающие правила для последующего прогнозирования активности. Далее эти составляющие системы описаны более подробно.

Описание биологической активности. Характерной особенностью язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки является многофакторность этиопатогенеза. Согласно современным представлениям, данное заболевание развивается вследствие нарушения баланса между агрессивными факторами желудочного содержимого и резистентностью слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Основным агрессивным фактором желудочного содержимого является кислота, секретируемая обкладочными клетками желудка. Именно поэтому в течение многих лет основные подходы к фармакотерапии язвенной болезни базировались на клиническом утверждении “нет кислоты — нет язвы” и были направлены на нейтрализацию или угнетение желудочной секреции кислоты. Данный подход был достаточно плодотворен, и именно поэтому в настоящее время для лечения язвенной болезни широко используются лекарственные средства с антисекреторным действием: блокаторы H_2 -гистаминорецепторов (циметидин, ранитидин, фамотидин), блокатор M_1 -холиновых рецепторов пирензепин и ингибитор H^+ , K^+ -АТФазы омепразол [7].

Альтернативным направлением создания противоязвенных средств является поиск химических соединений (ХС), повышающих устойчивость верхних отделов желудочно-кишечного тракта к воздействию ulcerогенных факторов. И хотя феномен гастрозащиты впервые описан относительно недавно, и механизмы этого явления остаются малоизученными, результатом поиска соединений с гастропротективными свойствами явилось появление таких препаратов как мизопростол, цетраксат, тепренон, софалкон, гефарнат, плаунотол, которые предлагается использовать не только в качестве противоязвенных препаратов, но и в качестве средств, снижающих или предотвращающих гастротоксические эффекты нестероидных противовоспалительных средств [8].

Антисекреторный и гастрозащитный эффекты веществ, а также известные механизмы их действия были включены в описание противоязвенной активности:

1. Противоязвенная активность

1.1. Антисекреторная активность

1.1.1. Блокатор H_2 -гистаминорецепторов

1.1.2. Блокатор M_1 -холинорецепторов

1.1.3. Ингибитор H^+ , K^+ -АТФазы

1.2. Гастрозащитная активность

При этом термин “Противоязвенная активность” относится ко всем включенным в обучающую выборку соединениям, проявившим антисекреторное и/или гастрозащитное действие. На основе современных представлений о механизмах действия противоязвенных средств можно дифференцировать их по трем категориям (1.1.1. — 1.1.3). Механизмы действия гастрозащитных средств до конца не установлены, и в настоящее время принято считать гастрозащитным средством любое вещество, проявляющее противоязвенное действие, но не оказывающее влияния на желудочную секрецию кислоты. Поэтому вещества обучающей выборки индексировались как “гастрозащитные”, если они проявляли противоязвенное действие хотя бы на одной из признанных моделей ульцерогенеза, но не влияли на желудочную секрецию.

Биологическое действие оценивалось качественно (наличие или отсутствие активности), что позволяет использовать полученные разными авторами данные литературы [5].

Представление химической структуры. Известно много различных характеристик, которые используются в качестве дескрипторов при проведении анализа SAR/OSAR (Structure—Activity Relationship / Quantitative Structure—Activity Relationship). Показано, что для разных видов биологической активности и разнообразных химических классов различные дескрипторы оказываются информативными в соответствующих зависимостях SAR/QSAR. Поэтому необходимо было использовать такое описание структуры, которое обеспечивало бы получение надежных результатов прогноза, но не было бы слишком чувствительным к случайным зависимостям.

Для описания химической структуры нами был использован фрагментарный код суперпозиции подструктур (ФКСП—la), первоначально предложенный В.В. Авидоном с соавт. [9], и модифицированный впоследствии В.Г. Блиновой и А.Е. Лейбовым [10]. Применимость этих дескрипторов в анализе связи “структура-активность” доказана апостериори наличием высокой корреляции между результатами предсказаний и экспериментальными данными [4— 6, 11].

Обучающая выборка. В настоящее время обучающая выборка содержит сведения о структуре и фармакологических свойствах 160 лекарственных препаратов и биологически активных соединений, обладающих противоязвенным действием, и 139 близких к ним по химической структуре неактивных веществ (контрпримеры). Она включает в себя соединения—эталонные, охватывающие известные химические классы противоязвенных веществ и виды противоязвенной активности. Необходимо отметить, что точность прогноза зависит, прежде всего от качества обучающей выборки. Таким образом, информационный поиск, корректировка и пополнение данных должны проводиться постоянно для обеспечения надежной работы системы.

Математический алгоритм. В процессе исследования возможности прогнозировать одновременно большое число видов биологической активности для гетерогенной выборки веществ мы апробировали около 200 различных алгоритмов [12].

Один из наиболее эффективных и устойчивых методов описан в работе [5]. Этот алгоритм был использован нами также для прогнозирования противоязвенной активности.

Система прогнозирования оценивает апостериорные вероятности проявления прогнозируемым веществом каждой из вышеперечисленных активностей, которые сопоставляются с априорными вероятностями (частота встречаемости рассматриваемой активности в обучающей выборке). Если апостериорная вероятность превышает априорную, вещество рекомендуется испытать на конкретный вид активности. В то же время необходимо заметить, что исследователь должен сам выбрать оптимальное значения порога, основываясь в каждом конкретном случае на своих представлениях "что дешевле": пропустить мимо своего внимания некоторые активные вещества, или увеличить число "холостых", не принесших результата, биологических испытаний.

Для обеспечения устойчивости результатов прогноза была реализована процедура обучения "с исключением", что одновременно обеспечивало и скользящий контроль (leave-one-out), т.е. прогноз осуществлялся для каждого из веществ обучающей выборки после исключения его из процесса обучения [5]. Фиксировалась ошибка первого рода, если для активного соединения расчетная вероятность активности оказывалась ниже соответствующего порогового значения, и ошибка второго рода, если для неактивного соединения расчетная вероятность активности превышает данный порог.

Усредненные оценки ошибок прогноза для каждой из активностей приведены в таблице 1.

Как видно из табл. 1, ошибки 1-го рода в среднем в 2 раза превышают ошибки 2-го рода. Средняя точность прогноза активных соединений составляет 83%. Средняя ошибка прогноза неактивных веществ как активные составляет 14%. Это близко к аналогичным показателям прогноза с использованием системы PASS по 114 видам активности [4,5,12].

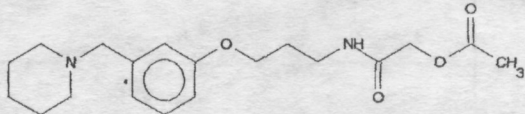
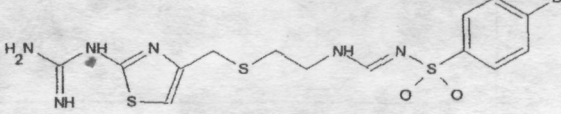
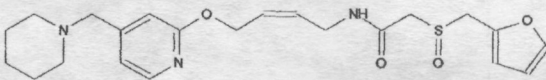
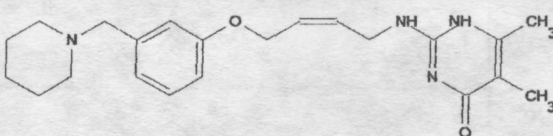
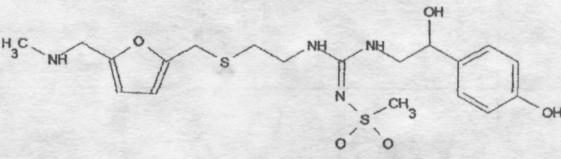
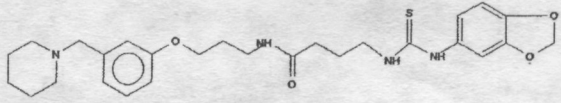
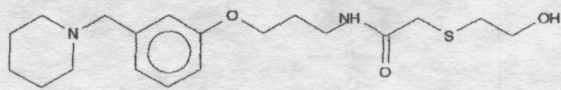
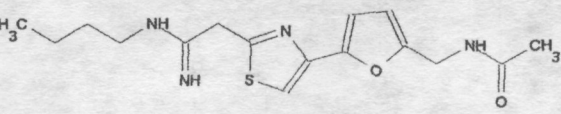
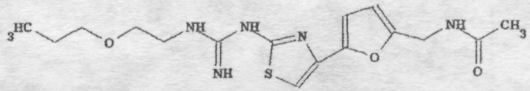
Таблица 1

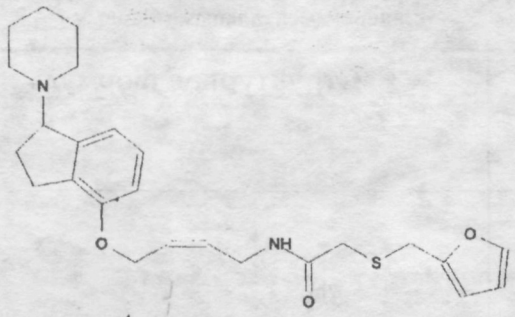
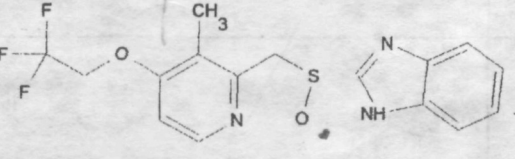
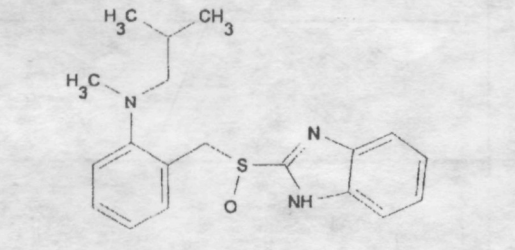
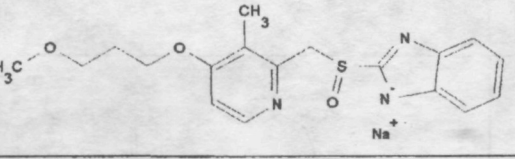
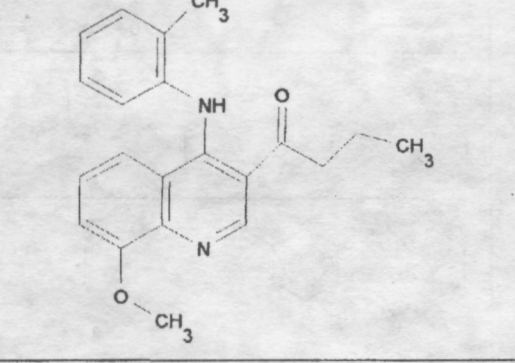
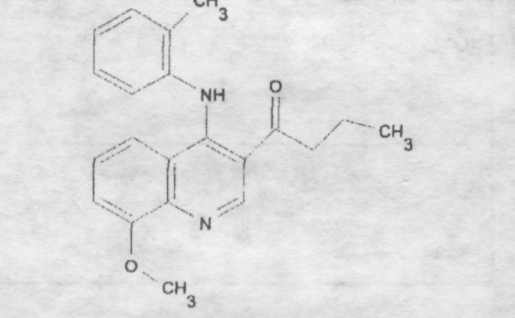
Результаты скользящего контроля прогноза противоязвенной активности

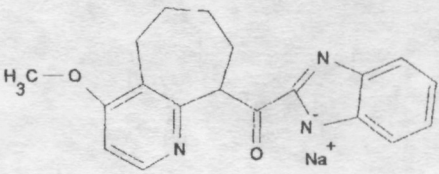
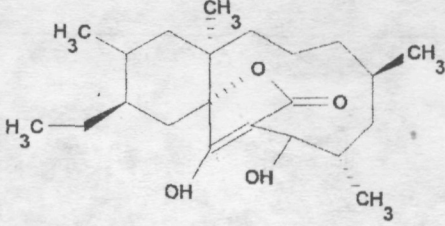
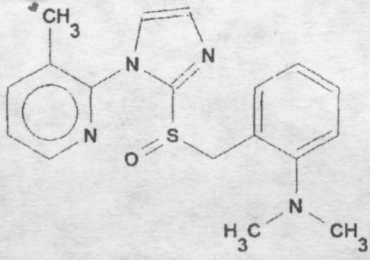
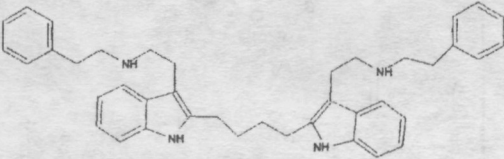
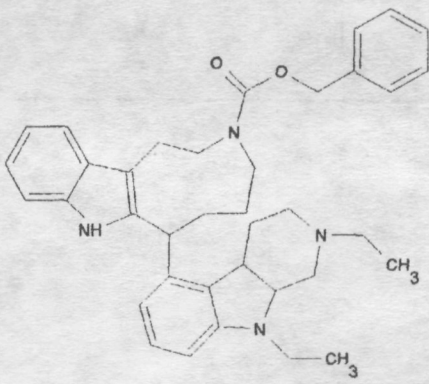
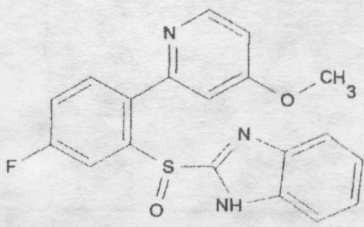
Активность	Частота в обучающей выборке	Точность прогноза активных веществ, %	Ошибки 1-го рода, %	Ошибки 2-го рода, %
Противоязвенная	135	64	36	29
Антисекреторная	91	73	27	23
H ₂ – блокатор	44	64	36	27
M ₁ – блокатор	32	94	6	6
Ингибитор H ⁺ K ⁺ – АТФазы	4	100	0	0
Гастрозащитная	10	100	0	3
В среднем:		83	17	14

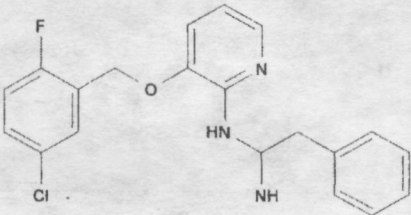
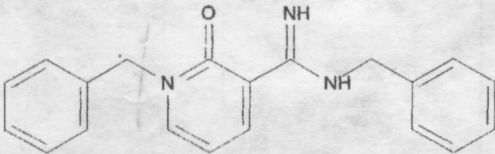
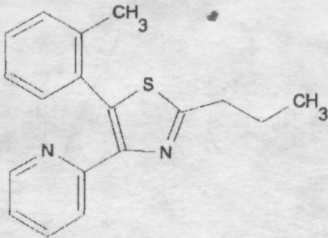
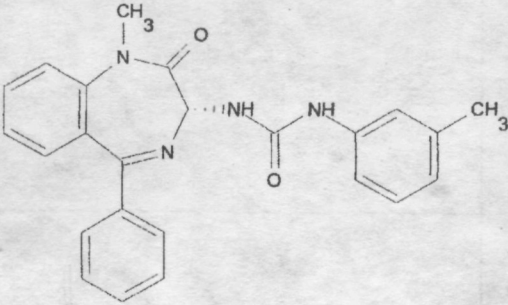
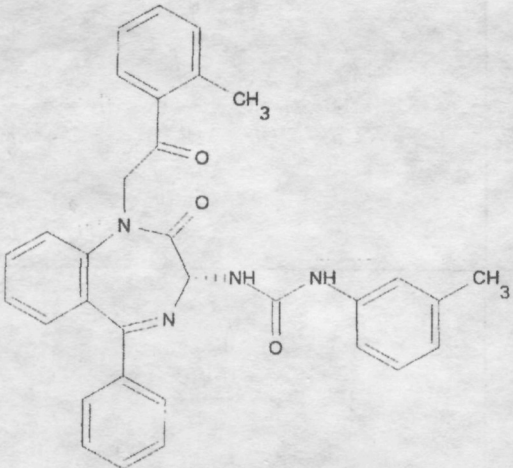
Сравнение прогноза противоязвенной активности для тестовой выборки
с экспериментальными данными

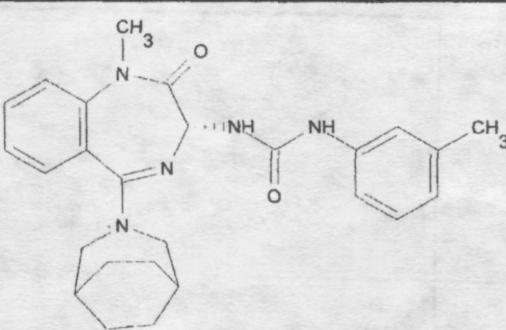
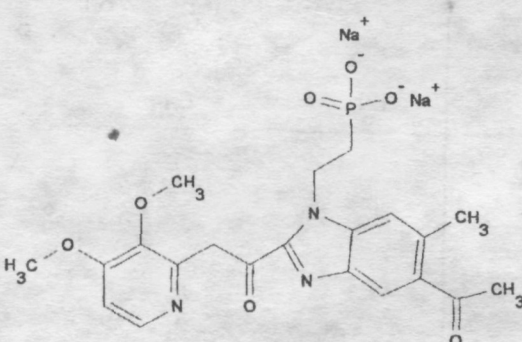
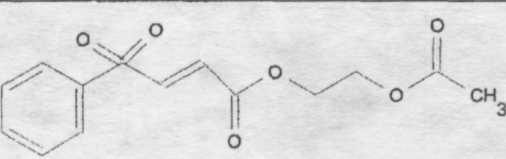
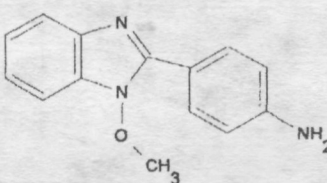
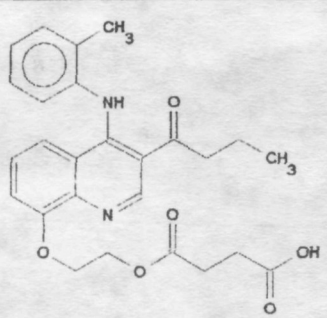
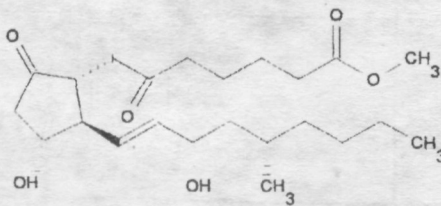
Таблица 2

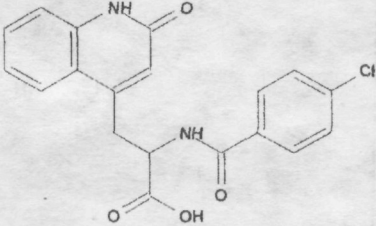
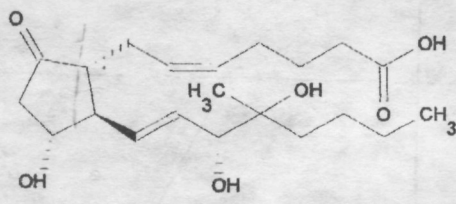
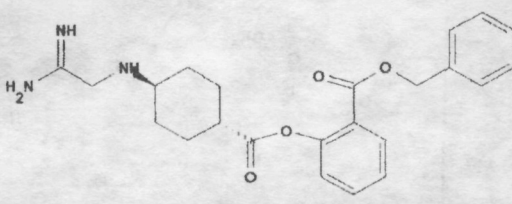
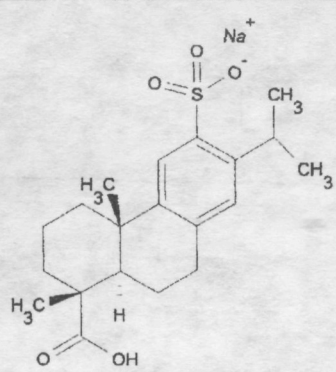
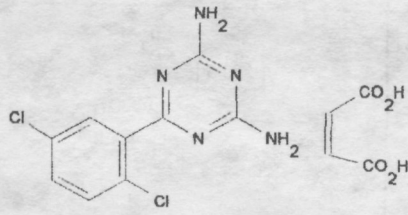
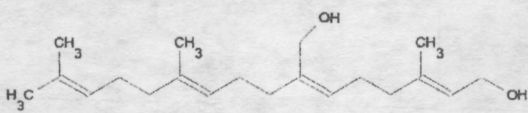
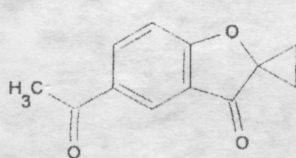
	Название лекарства, фирма	Структурная формула	Код акт.	P/E
1	Roxatidine acetate, Teikoku Hormone		1 1.1 1.1.1 2	-/+ +/+ +/+ +/?
2	Ebrotidine, Ferrer		1 1.1 1.1.1	+/+ +/+ +/+
3	FRG-8813, Fujirebio; Taiho		1 1.1 1.1.1	+/+ +/+ +/+
4	IGN-2098, Grelan		1 1.1 1.1.1	+/+ +/+ +/+
5	T-593, Toyama		1 1.1 1.1.1	-/+ +/+ +/+
6	TRM-115, Terumo		1 1.1 1.1.1	+/+ +/+ -/+
7	Z-300, Zeria		1 1.1 1.1.1 2	-/+ +/+ +/+ +/?
8	WO 9303028, Fujisawa		1 1.1 1.1.1	+/+ +/+ +/+
9	WO 9403450, Fujisawa		1 1.1 1.1.1	+/+ +/+ +/+

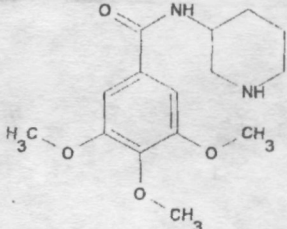
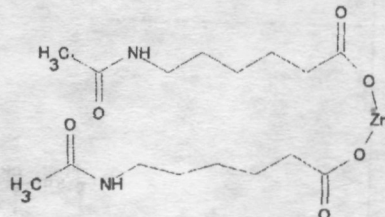
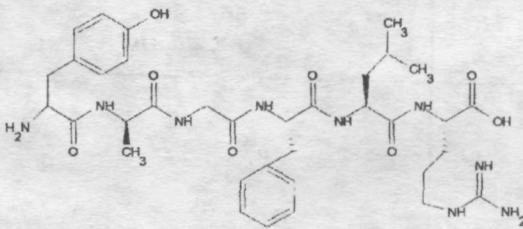
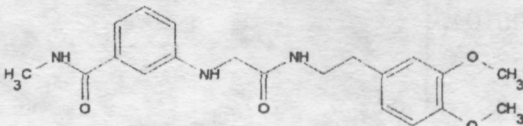
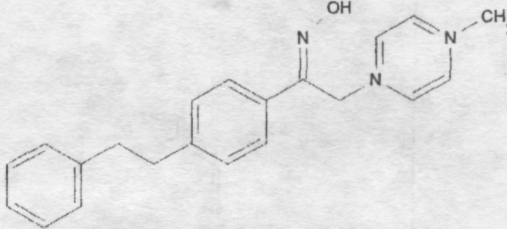
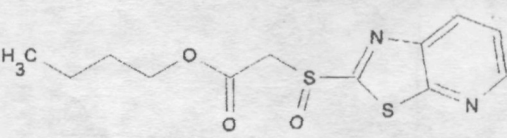
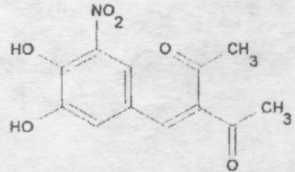
10	JP 93097837, Kyorin		1 1.1 1.1.1	+ / + + / + + / +
11	Lansoprasole, Takeda		1 1.1 1.1.3	+ / + + / + + / +
12	Leminoprazole, Nippon Chemipar		1 1.1 1.1.3	+ / + + / + + / +
13	Rabeprazole, Eisai		1 1.1 1.1.3	+ / + + / + + / +
14	SK&F- 96067, SmithKline Beecham		1 1.1 1.1.3 2	- / + - / + - / + + / ?
15	SK&F- 97574, SmithKline Beecham		1 1.1 1.1.3 2	- / + - / + - / + + / ?

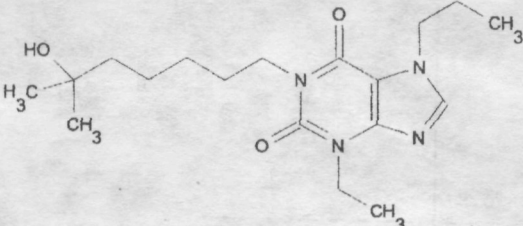
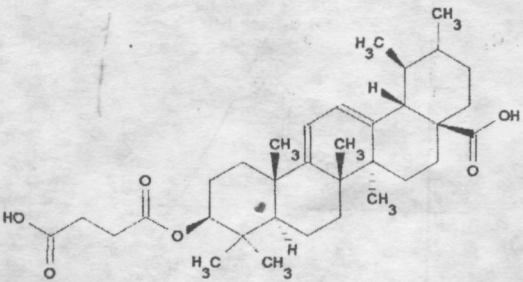
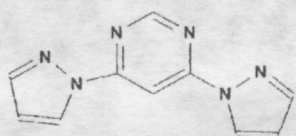
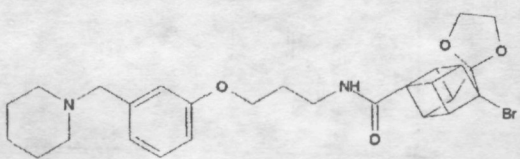
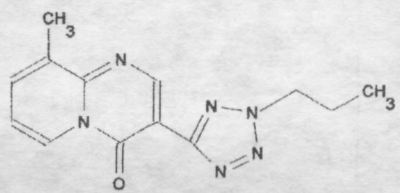
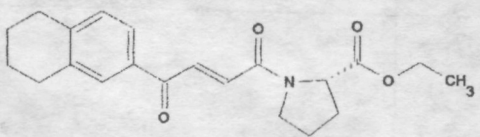
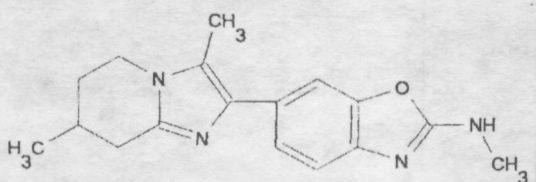
16	TY-11345, Toa Eiyo		1 1.1 1.1.3	+ / + + / + + / +
17	A-88696, Lilly		1 1.1 1.1.3 2	+ / + - / + - / + + / ?
18	T-330, Tanabe Seyaku		1 1.1 1.1.3 2	- / + + / + + / + + / ?
19	EP 537532, JP 93097801, Nisshin Flour Milling		1 1.1 1.1.3	- / + - / + - / +
20	EP 535529, JP 93092973, Nisshin Flour Milling		1 1.1 1.1.3	+ / + - / + - / +
21	EP 526033, WO 9302077, Fisons		1 1.1 1.1.3	+ / + + / + + / +

22	WO 9315055, SmithKline Beecham		1 1.1 1.1.3	+ / + - / + - / +
23	WO 9315056, SmithKline Beecham		1 1.1 1.1.3 2	- / + - / + - / + + / ?
24	WO 9315071, SmithKline Beecham		1 1.1 1.1.1 1.1.3	- / + + / + + / ? - / +
25	L-365260, Merck&Co.		1 1.1	+ / + + / +
26	YM-022, Yamanouchi		1 1.1	+ / + + / +

27	(-)-L- 740093, Merck&Co.		1 1.1	+ / + + / +
28	WO 9312124, Astra		1 1.1 1.1.3	+ / + - / + + / +
29	WO 9312079, Gedeon Richter		1 1.1	- / + - / +
30	JP 302514079, Sankyo		1 1.1 1.1.3 2	- / + - / + + / ? + / ?
31	WO 9312090, SmithKline Beecham		1 1.1 2	- / + - / + + / ?
32	Ornoprostil, Alloca		1 2	+ / + + / +

33	Rebamipide, Otsuka		1 2	+/+ +/+
34	Nocloprost, Schering AG		1 2	+/+ +/+
35	Benexate, Teikoku Chem		1 2	+/+ +/+
36	Ecabet Sodium, Tanabe Seyaku		1 2	+/+ +/+
37	Irsogladine maleate, Nippon Seyaku		1 2	+/+ +/+
38	Plaunotol, Sankyo		1 2	+/+ +/+
39	Spisofurone, Takeda		1 1.1 2	+/+ +/? +/+

40	Troxipide, Kyorin		1 2	+/+ +/+
41	Zink acexamate, Vinas		1 2	+/+ +/+
42	Dalargin, RAMS		1 2	+/+ +/+
43	Ecabapide, Daichi Seyaku		1 2	-/+ +/+
44	MCI-727, Mitsubishi Kasei		1 1.1	+/+ +/?
45	ME-3407, Meiji Seika		1 1.1 1.1.1	-/+ +/+ +/?
46	Nitecapone, Orion		1 1.1	+/+ +/?

47	A-90.6119, Hoechst AG		1 1.1	+ / + + / ?
48	ISF-3401, ISF		1 2	+ / + + / +
49	IO-21, Nissin Food Prod.		1 1.1 2	- / + + / ? + / +
50	SWR-00104, Sawai		1 2	- / + + / +
51	WO 9304065, Chinoïn		1 1.1 2	+ / + + / ? + / +
52	WO 9312070, Gedeon Richter		1 1.1 2	+ / + + / ? + / +
53	JP 93025169, Fujisawa		1 1.1 1.1.1 2	- / + + / ? + / ? + / +

Тестирование предсказательных возможностей системы на независимой выборке

Для оценки надежности предсказаний мы подготовили независимую выборку, включающую в себя 55 новых противоязвенных веществ, недавно опубликованных в книге [13]. Структуры и активности этих веществ приведены в табл.2. Коды активностей соответствуют приведенным выше значениям. Р — результат предсказаний; Е — экспериментальные данные. “+/+” — количество веществ, для которых прогнозируемое наличие активности совпадает с экспериментальными данными (в скобках приведена ошибка первого рода); “-/+” — вещество активно, но прогноз — отрицателен; “+/?” — активность прогнозируется, но не изучена.

Сводные данные оценки надежности прогноза приведены в табл.3. Из таблицы 3 видно, что усредненные показатели надежности прогноза — удовлетворительные. Для независимого гетерогенного ряда величина ошибки 1-го рода составила 26%. Таким образом, точность прогноза активных соединений несколько ниже, чем при скользящем контроле, но достаточно высока, чтобы применять систему на практике.

Результаты прогноза противоязвенной активности для тестовой выборки

Таблица 3

Активность	Частота в выборке	Точность прогноза активных веществ, %	Ошибки 1-го рода (-/+), %	Ошибки 2-го рода (+/?), %
Противоязвенная	55	67	33	—
Антисекреторная	30	67	33	13
H ₂ -блокатор	10	90	10	7
Ингибитор H ⁺ K ⁺ -АТФазы	14	50	50	2
Гастрозащитная	19	95	5	16
В среднем:		74	26	10

Наилучшие результаты получены для гастропротекторной активности и блокаторов H₂-рецепторов (точность прогноза 95 и 90% соответственно); наихудший — для ингибиторов H⁺, K⁺-АТФазы (точность прогноза 50%). В последнем случае высокая величина ошибки объясняется, как мы считаем, сравнительно малым количеством соответствующих веществ в обучающей выборке, причем принадлежащих к одному—единственному химическому классу, а именно, бензимидазолы. Среди новых потенциальных противоязвенных препаратов, приведенных в книге J.Prous [13] отсутствуют M₁-блокаторы, что не позволило нам провести тестирование прогноза этой активности на основе данной контрольной выборки.

Необходимо отметить, что только для двух из 53 веществ ни один из видов противоязвенной активности не был предсказан. Таким образом 96% новых веществ правильно классифицируются по верхнему уровню биологической активности.

Прогноз противоязвенной активности для новых веществ и их экспериментальное изучение

Учитывая достаточно высокую надежность компьютерного прогноза, мы выполнили прогнозирование противоязвенной активности для ~300 ХС, предложенных Новокузнецким химико—фармацевтическим институтом. Ни для одного из этих веществ наличие противоязвенной активности не предполагалось до проведения компьютерного прогнозирования. 20 веществ были отобраны для проведения испытаний, как проявляющие (по прогнозу) противоязвенную активность. Пример прогноза для одного из этих ХС с регистрационным номером 8443688 [14] приведен ниже:

Активность	Апостериорная вероятность, %	Априорная вероятность, %
Противоязвенная	70	45
Антисекреторная	39	30
Гастрозащитная	12	15

Как видно из результатов прогноза, вероятность наличия у данного вещества противоязвенной активности (70%) существенно превосходит частоту встречаемости этой активности у веществ обучающей выборки. Это химическое соединение было впервые синтезировано в 1988 году [14], но до получения компьютерного прогноза его противоязвенное действие не изучалось. Аналогичные результаты прогноза имели место для всех 20 рекомендованных к синтезу веществ. В настоящее время синтезировано и изучено на противоязвенную активность, как это описано ниже, 9 из 20 прогнозируемых веществ.

Поиск противоязвенных веществ на модели этаноловой язвы у крыс. Противоязвенную (гастрозащитную) активность веществ изучали в соответствии с общепринятой методикой [15]. Нелинейные белые крысы-самцы весом 170—220 г предварительно в течение 24 часов голодали в индивидуальных клетках с проволочными полами при свободном доступе к питьевой воде. Минимальное количество животных в группе — 5. За 60 минут до индукции животным внутрижелудочно вводили исследуемое вещество (в виде водного раствора или суспензии в 0,1% Твин—80) из расчета дозировки 100 мг/кг. Язвенные повреждения слизистой оболочки желудка вызывали путем внутрижелудочного введения 96% этанола из расчета 5 мл/кг. Забой животных осуществляли путем передозировки медицинского эфира. В изолированные препараты желудков с наложенными на пищевод и привратник лигатурами через шприц вводили 8 мл 2% формалина, после чего препараты помещали на 10 мин в 2% формалин для фиксации стенки желудка. Препараты желудков раскрывали по большей кривизне. Суммарную длину язвенных повреждений слизистой оболочки измеряли при 8-кратном увеличении с использованием микроскопа МБС — 9.

Статистическую обработку результатов экспериментов проводили в соответствии с t-критерием Стьюдента.

Два широко используемых противоязвенных вещества Сукралфат и Циметидин использованы в качестве препаратов сравнения. Их дозировка и путь введения были такими же как и для тестируемых веществ.

Результаты исследований приведены в таблице 4.

№ в — ва	Суммарная длина поврежденной слизистой желудка, мм	Процент ингибирования
Контроль 8445288	38 ± 4 8 ± 2	80
Контроль 8949688 10518693 10518893	52 ± 10 39 ± 9 59 ± 14 49 ± 13	6 -13 6
Контроль 10518793	57 ± 8 16 ± 8	55
Контроль 8442588	41 ± 9 13 ± 2	69
Контроль 8443688 10571493 10571593	41 ± 9 $11,7 \pm 0,4$ 10 ± 3 27 ± 7	72 76 35
Контроль Сукралфат	71 ± 10 34 ± 9	52
Контроль Циметидин	53 ± 9 42 ± 7	22

Примечание. Выделены номера веществ, проявивших противоязвенную активность. Структуры веществ не раскрываются по патентным соображениям.

Как видно из приведенных в таблице 4 данных, 5 из 9 испытанных веществ обладают выраженным противоязвенным действием. Подчеркнем, что для веществ этого химического ряда ранее противоязвенное действие не было известно, то есть найденные вещества относятся к классу “новых базовых структур” (New Chemical Entries, NCE) [13].

Таким образом, вместо синтеза и скрининга ~300 первоначально предложенных структур, с использованием разработанной нами системы компьютерного прогнозирования было отобрано только 20 веществ с высокой вероятностью противоязвенного эффекта. 5 активных веществ было выявлено в результате исследования только 9 из этих 20 веществ.

Оценка эффективности применения компьютерной системы прогноза в данном случае составляет ~1500% ($300/20 = 15$).

Выводы

1. Разработана компьютерная система прогноза антиульцерогенной активности химических соединений по их структурной формуле.
2. Средняя точность прогноза, оцененная по скользящему контролю, составляет 83%, а для независимой тестовой выборки — 74%.
3. Применение компьютерной системы прогноза позволило выявить вещества нового химического класса, проявляющие противоязвенную активность.

Настоящая работа выполнена при частичной финансовой поддержке ГНТП "Создание лекарственных средств методами химического и биологического синтеза", направление 04 "Компьютерное конструирование новых лекарственных средств" (проект 04.02.06).

Мы признательны доктору J.R. Prous, президенту фирмы Prous Science Publishers, и господину J. Prous, Jr., директору по компьютерным приложениям данной фирмы, за любезно подаренную ими монографию "The Year's Drug News, 1994".

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Григорьев П.Я., Шлевков Б.А., Агафонова Н.А., Исаков В.А., Колодкин А.М., Прянишникова А.С., Тимошенко Г.Д. Фармакотерапия рецидивов язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. — И., 1990. — 82 с.
- 2 *Emas S.* Medicinal Principles for treatment of peptic ulcer. // *Scand.J.Gastroenterol.* — 1987. — V. 22, Suppl. N 137. — P. 28-32.
- 3 *Computer Aided Design in Industrial Research.* — Franke R., Herrmann E.A. Eds. // Berlin: Springer-Verlag, 1994. — 252 pp.
- 4 Филимонов Д.А., Пороиков В.В., Караичева Е.И., Казарян Р.К., Будунова А.П., Михайловский Е.М., Рудницких А.В., Гончаренко Л.В., Буров Ю.В. // Экспериментальная и клиническая фармакология. — 1995. — Т. 58. — N 2. — С. 56-62.
- 5 *Filimonov D.A., Poroikov V.V.* // In: *Design of Bioactive Compounds.* Oxford (UK): BIOS Science Publishers, 1996. — In press.
- 6 *Poroikov V.V., Filimonov D.A., Boudunova A.P.* // *Automatic Documentation and Mathematical Linguistics.* Allerton Press, Inc. — 1993. — V. 27. — N 3. — P. 4043.
- 7 *Bays D.E., Finch H.* // *Natural Products Reports.* — 1990. — V. 7. — N 5. — P. 409-445.
- 8 Мировой фармацевтический рынок в 90-х годах. М., СП "Инфармхим", 1991. — 93 с.
- 9 *Avidon V.V., Pomerantsev I.A., Rozenblit A.B., Golender V.E.* // *J. Chem. Comput. Sci.* — 1982. — V. 22. — P. 207-214.
- 10 *Leibov A.E.* // In: *The Achievements in Science and Technology. Ser. Informatic. (Rus).* Moscow: VINITI, 1991. — V. 15. — P. 141-158.
- 11 *Shilova E.V., Filimonov D.A., Poroikov V.V.* // In: *Abstr. SCI Conference "Design of Bioactive Compounds: Possibilities for Industrial Application", L., SCI, 1995.* — P. 28.
- 12 Филимонов Д.А. // Тез. докл. II Российского национального конгресса "Человек и лекарство". М., 1995. — С. 62.
- 13 *Prous J.R.* The Year's Drug News. Therapeutic Targets. Barcelona: Prous Science Publishers, 1994. — p. 549
- 14 Буров Ю.В., Корольченко Л.В., Пороиков В.В. // Бюлл. ВНИЦ. М.: ВНИЦ БАВ, 1990. — N 1. — С. 4-25.
- 15 *Robert A., Nezamis J.E., Lancaster C., Hanchar A.J.* // *Gastroenterology.* — 1979. — V. 77. — P. 433-443.

DISCOVERY OF NEW ANTIULCER AGENTS BY COMPUTER AIDED PREDICTION OF BIOLOGICAL ACTIVITY

*Trapkov V.A. *, Boudunova A.P. *, Burova O.A. **, Filimonov D.A., Poroikov V.V.*

Institute of Biomedical Chemistry RAMS, Russia, 119832 Moscow, Pogodinskaya Str., 10;
National Research Center for Biologically Active Compounds*, Kupavna (Moscow Region);
Chemical Pharmaceutical Institute**, Novokuznetsk

Specialised system for computer assisted prediction of antiulcer activity of chemical compounds on the basis of their structural formulae is described. Predicted activity spectrum includes antiulcer

activity, antisecretory and gastroprotective effects; H_2 - and M_1 -receptors blockade, H^+ , K^+ -ATPase inhibition as the mechanisms of antisecretory effect. It is shown that the average prediction accuracy is 83% in leave-one-out cross validation and 82% for the independent test set. Prediction made for about 300 new chemical compounds provides the selection of 20 potential antiulcer agents, 9 of them were synthesised and tested, 5 compounds have potent antiulcer activity. The discovered antiulcer agents are classified as New Chemical Entry because antiulcer and close effects have not been earlier for any compound of this chemical series.

Key words: new antiulcer agents, new molecular entities, computer-aided discovery.