

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК 615.31:544.163.3'165

КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВО АНТИАГРЕГАНТНЫХ СВОЙСТВ ЦЕТРИНА, ГЛЮРЕНОРМА, МОЭКСА И ДИЛТИАЗЕМА

Н.П. ВОТИНЦЕВ

(Пятигорская государственная фармацевтическая академия)

Разработан и зарегистрирован новый алгоритм и база данных «Drug», позволяющие прогнозировать новые виды действия известных лекарственных средств. Алгоритм основан на сравнении набора квантово-химических и геометрических дескрипторов молекул методами многомерной статистики. Результаты работы алгоритма получили практическое подтверждение для четырех препаратов: цетрина (цетиризин), глюренорма (гликвидон), моэкса (моэксиприл) и дилтиазема (дилтиазем).

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

Введение. Поиск новых видов действия у известных лекарственных препаратов имеет как экономическую, так и фармакотерапевтическую актуальность. Автоматизация поиска позволяет за сравнительно короткий промежуток времени отобрать наиболее интересные и перспективные виды действия.

Подбор лекарственных препаратов с помощью базы данных «Drug». Появление большинства хронических заболеваний приходится на вторую половину жизни и сопровождается изменениями кровеносной системы и биохимическими сдвигами, приводящими к увеличению риска тромбозов и их последствий (ишемии, инсультов и инфарктов). В связи с этим выбор врачом любого препарата для лечения хронических патологий должен сопровождаться анализом способности данного препарата, наряду с основным действием, понижать риск увеличения свертываемости крови, т.е. уменьшать вероятность тромбообразования.

Разработанный нами компьютерный алгоритм позволяет провести быструю оценку способности молекулы выступать в качестве блокатора агрегации тромбоцитов, индуцированную тромбином, по типу действия нового непептидного ингибитора тромбоцитарного гликопротеина IIb/IIIa – аграстата (тирофибана). В общем случае агрегация тромбоцитов является критическим фактором образования тромба в коронарной артерии и причиной острых коронарных синдромов.

Принцип работы алгоритма достаточно прост: методами молекулярного моделирования (молекулярная механика и квантово-химические методы) рассчитывается массив геометрических и физико-химических дескрипторов молекулы аграстата. После этого проводится расчет аналогичных характеристик для молекул, входящих в базу данных. 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. Заполнение БД «DRUG» осуществлялось из открытых, преимущественно англоязычных, источников: PubChem, DrugBank.

В качестве СУБД (система управления базами данных) была выбрана MySQL. Для создания html-страниц пользовательского интерфейса использован язык «php». Расчет необходимых дескрипторов осуществлялся при помощи открытых библиотек RDKit [1] и checkmol/matchmol [2] или на основе собственных алгоритмов. Конвертирование файлов из различных химических форматов выполнялось через библиотеку Open Babel [3]. Химическая структура веществ хранится в виде

линейных кодов SMILES и InChI (включая ключ InChIKey). При добавлении нового БАВ в базу данных можно ввести его химическую структуру через редактор (используется JME Molecular Editor [4]) 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 100000 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), АТК-классификацию, описание, показания, механизм действия, применяемые лекарственные формы, виды проявляемой активности, мишени, ссылки на литературу, прикрепленные файлы и дополнительные примечания.

Сходство наборов дескрипторов количественно описывалось процедурой поиска расстояния между точками или массивами в n-мерном пространстве (кластерный анализ – метод k-средних или сравнительно новая модификация метода в редакции Worth'a и Cronin'a – названная ими «встроенный кластер»).

Как результат работы в Федеральной службе по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам осуществлена государственная регистрация (Свидетельство о государственной регистрации №2010620288 от 4 мая 2010 г.) оригинального алгоритма и базы данных «Drug», позволяющих прогнозировать новые виды действия известных лекарственных средств.

Экспериментальные исследования проводили на бодрствующих животных (белые крысы, 6 серий) с использованием коагулографа Н-334. Кровь у животных забирали из вен языка (две – три капли). Полученные результаты оценивали относительно контроля и препаратов сравнения с использованием современных методов статистики.

Препараты мозекс – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента и дилтиазем – антагонист кальциевых каналов L-типа применяются при сердечно-сосудистых заболеваниях, которые, как правило, возникают в пожилом и старческом возрасте. Эти препараты существенно увеличивают продолжительность свертывания крови на 58 и 29 % соответственно. Учитывая то, что с возрастом продолжительность свертывания крови уменьшается, что может приводить к ухудшению кровоснабжения органов и тканей, применение лекарственных средств, обладающих антикоагуляционными свойствами оправдано и соответствует требованиям рациональной фармакотерапии.

Препарат глюренорм (гликвидон) относится к средствам, применяемым при сахарном диабете 2-го типа (производное сульфонилмочевины 2-го поколения). В аннотации к этому препарату указано, что при назначении больным тромбогенные свойства крови понижаются, что и было подтверждено в наших экспериментальных исследованиях. Установлено, что исследуемый препарат существенно снижал свертываемость крови по всем измеряемым показателям в пределах 46–121%.

Препарат цетрин – относится к фармакологической группе блокаторов H₁-гистаминовых рецепторов 2-го поколения и широко применяется для устранения аллергических реакций различного генеза. В результате экспериментального исследования на белых крысах установлено, что цетрин существенно сокращает продолжительность свертывания крови, то есть обладает коагуляционными свойствами. Этот эффект может привести к нежелательным последствиям, когда его применяют лица пожилого и старческого возраста. Однако стимулирование коагуляционных процессов может быть полезным при повышенной кровоточивости (например, у женщин в период менструаций). Цетрин может назначаться детям, как для устранения проявлений аллергической реакции, так и при различных травмах и ранениях, которые сопровождаются кровоподтеками и кровотечениями.

Закключение. Предлагаемый компьютерный алгоритм позволил найти новые фармакологические свойства ряда лекарственных средств. Экспериментальные результаты исследования позволяют рекомендовать изученные лекарственные средства для дальнейшего исследования в клинической практике.

Библиографический список

1. RDKit: Cheminformatics and Machine Learning Software. [Electron. resource]. – Mode of access: <http://rdkit.sourceforge.net/> (дата обращения: 20.01.2011).
2. The checkmol/matchmol Homepage. [Electron. resource]. – Mode of access: <http://merian.pch.univie.ac.at/~nhaider/cheminf/cmmm.html> (дата обращения: 20.01.2011).
3. Open Babel: The Open Source Chemistry Toolbox. [Electron. resource]. – Mode of access: <http://openbabel.org/> (дата обращения: 20.01.2011).
4. JME Molecular Editor Page. [Electron. resource]. – Mode of access: <http://www.molinspiration.com/jme/> (дата обращения: 20.01.2011).

Материал поступил в редакцию 01.02.11.

References

1. RDKit: Cheminformatics and Machine Learning Software. [Electron. resource]. – Mode of access: <http://rdkit.sourceforge.net/> (data obrascheniya: 20.01.11).
2. The checkmol/matchmol Homepage. [Electron. resource]. – Mode of access: <http://merian.pch.univie.ac.at/~nhaider/cheminf/cmmm.html> (data obrascheniya: 20.01.11).
3. Open Babel: The Open Source Chemistry Toolbox. [Electron. resource]. – Mode of access: <http://openbabel.org/> (data obrascheniya: 20.01.11).
4. JME Molecular Editor Page. [Electron. resource]. – Mode of access: <http://www.molinspiration.com/jme/> (data obrascheniya: 20.01.11).

COMPUTER FORECASTING AND EXPERIMENTAL VALIDATION OF ANTIAGGREGATE PROPERTIES OF CETRINE, GLURENORM, MOEX AND DILTHIAZEM

N.P. VOTINTSEV

(Pyatigorsk State Pharmaceutical Academy)

A new algorithm and 'Drug' database, permitting to predict new actions of familiar medical products, are developed and registered. The algorithm is based on comparison of a set of quantum-chemical and geometrical descriptors of molecules through multivariate statistics. The algorithm output for four drugs – cetrine (cetirizine), glurenorm (glividon), moex (moexipril) and dilthiazem (diltiazem) – was tested through practice.

Keywords: biological activity forecasting, molecular modeling, nonpeptide inhibitors of IIb/IIIa thrombocytic glycoproteins.