

## Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

### Виртуальный скрининг в ряду высокоэффективных ингибиторов каталитической активности лейкотриен А4-гидролазы

*Таипов И.А.<sup>1</sup>, Хайруллина В.Р.<sup>2</sup>, Хома В.К.<sup>3</sup>*

*1 - Башкирский государственный университет, Химический факультет, 2 - Башкирский государственный университет, Химический факультет, 3 - Башкирский государственный университет, Химический факультет, Уфа, Россия  
E-mail: thurston87@mail.ru*

Ингибирование лейкотриен А4-гидролазы (ЛТА4-гидролазы) позволит предотвратить образование лейкотриенов, которые вызывают патологические явления в организме, выступая в качестве медиаторов аллергических и воспалительных процессов. Целью настоящей работы было теоретическое изучение взаимосвязи «структура – активность» в ряду природных и синтетических ингибиторов ЛТА4-гидролазы с целью прогнозирования новых активных ингибиторов этого фермента.

Для проведения исследований связи «структура – активность» использована компьютерная система SARD-21 (Structure Activity Relationship & Design), реализующая основные принципы методов теории распознавания образов. В рамках основных процедур системы SARD-21 построена модель прогноза и распознавания потенциальных ингибиторов А4-гидролазы.

Модель распознавания и прогноза для исследуемого типа активности сформирована в результате сочетания правил классификации и решающего набора структурных параметров в виде логических уравнений типа  $C=F(S)$ , где  $C$  – свойство (активность),  $F$  – правила распознавания (алгоритм распознавания образов, по которому производится классификация исследуемых соединений, - геометрический или метод «голосования»),  $S$ -решающий набор признаков (РНП). В качестве критерия при отнесении исходных соединений к классу высокоэффективных или средне- и низкоэффективных соединений использован параметр 50-%-ного ингибирования активности А4-гидролазы ( $IC_{50}$ ), определенный на модели клеток крови человека методом связывания. Ряд А содержит 108 эффективных ингибиторов А4-гидролазы ( $IC_{50} < 1$  мкмоль/л), в ряд В включено 84 соединений, обладающих низкой эффективностью ингибирующего действия ( $IC_{50} > 2$  мкмоль/л). В качестве граничных критериев различия между классами средне- и низкоэффективных соединений выбраны численные значения  $IC_{50}$  действующего вещества лекарственного препарата «Зилеутон» - N-(1-бензотиен-2-илэтил)-N-гидроксимочевины ( $IC_{50} = 0,9$  мкмоль/л). На основе обучающего массива сформирован решающий набор признаков (РНП), тестирование которого проводили на примере структур экзаменационной выборки, содержащей 30 соединений с известным ингибирующим действием в отношении ЛТА4-гидролазы. Уровень достоверного прогноза целевого свойства составил более 76 % по двум методам теории распознавания образов: геометрического подхода и метода голосования

Выявлены структурные признаки, характерные для высокоэффективных ингибиторов каталитической активности ЛТА4-гидролазы, оценена степень их влияния на эффективность ингибирующего действия. На основе найденных закономерностей предложены новые структуры потенциально высокоэффективных ингибиторов ЛТА4-гидролазы.

### Литература

1. Denisov E.T., Afanas'ev I.B. Oxidation and Antioxidants in Organic Chemistry and Biology. Boca Raton: Taylor & Francis, 2005.
2. Тюрина Л.А., Тюрина О.В., Колбин А.М. Методы и результаты дизайна и прогноза биологически активных веществ. Уфа: Гилем, 2007.