

БАЗА ДАННЫХ ПО СТРУКТУРЕ И АКТИВНОСТИ ИНГИБИТОРОВ РЕАКЦИИ МАЙЯРА

П. М. Васильев, А. А. Спасов, Л. Р. Яналиева, В. В. Францева, Н. И. Чепляева, Е. С. Воробьев

*Волгоградский государственный медицинский университет,
кафедра фармакологии, НИИ фармакологии*

В данной статье рассмотрена методика формирования базы данных по химической структуре и фармакологической активности известных ингибиторов гликогенфосфорилазы, как возможных биологически активных веществ при создании новых препаратов для лечения сахарного диабета типа 2. Методом сходства по Танимото выполнен кластерный анализ и найдены скаффолды, характерные для проявления ингибирующей гликогенфосфорилазу активности.

Ключевые слова: база данных, химическая структура, фармакологическая активность, ингибиторы гликогенфосфорилазы, методы *in silico*, скаффолды, сахарный диабет типа 2.

DATABASE OF STRUCTURES AND ACTIVITIES OF GLYCOGENPHOSPHORILASE INHIBITORS AND THEIR SCAFFOLDS

P. M. Vassiliev, A. A. Spasov, L. R. Yanaliev, V. V. Frantseva, N. I. Cheplyaeva, E. S. Vorobyev

*Volgograd State Medical University,
Department of Pharmacology, RI for pharmacology*

This article described a technique of making a database according to chemical structure and pharmacological activity of the known glycogenphosphorylase inhibitors as potential agents for treatment of diabetes mellitus type 2. Cluster analysis was carried out with using Tanimoto similarity method and scaffolds of glycogenphosphorylase inhibitor activity were found.

Key words: database, chemical structure, pharmacological activity, glycogenphosphorylase inhibitors, *in silico* methods, scaffolds, diabetes mellitus type 2.

Известно, что реакция Майяра, или неферментативное гликирование белков, значительно усиливается при сахарном диабете и приводит к развитию различных осложнений диабета, таких как ретинопатия, катаракта, кардио- и нефропатия, повреждения нервной системы [1]. Поэтому поиск ингибиторов реакции Майяра является перспективным направлением создания нового типа антидиабетических препаратов. В настоящее время начальным этапом поиска фармакологически активных соединений является их доэкспериментальный скрининг методами *in silico* [2]. Важной составляющей такого скрининга является создание исходной базы данных, содержащей верифицированные структурные формулы химических соединений и данные об их активности. Достоверность этих данных имеет определяющее значение для получения в дальнейшем адекватных, точных и воспроизводимых результатов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Создание верифицированной базы данных (БД) по химической структуре и уровню активности известных ингибиторов реакции Майяра.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные по структуре и активности известных антигликирующих веществ были взяты из следующих литературных источников: амингуанидин, бенфотиамин и пиридоксамин [3]; карнозин, тенилсептам [4]; метформин, ALT-946, пиоглитазон, пентоксифиллин [5]; хлорогеновая кислота [6]; арбутин [7].

Данные по новым соединениям получены из следующих публикаций: записи БД № 15—18 [8]; № 19—30 [9]; № 31—34 [10]; № 35—61 [11]; № 62—75 [12]; № 76—103 [13].

Ввод химической информации из первоисточников производился с помощью стандартного химического редактора CS ChemDraw [14] в виде набора отдельных файлов (по одному на каждое соединение). С помощью специализированной системы управления химическими базами данных из полученного набора файлов была создана общая база данных, включающая для каждого соединения его лабораторный шифр, структурную формулу, солеобразующий остаток и вычисленные молекулярный вес и брутто-формулу. В созданном наборе данных проводилась валидация всех структурных формул соединений и их солеобразующих компонентов, были исправлены неверные метки атомов и связей, неправильная валентность и мультиатомные группы (содержащие более одного неводородного атома, таких как NO₂, COOH), изображение которых разворачивали в стандартное поатомное представление (в одном узле рисунка — один неводородный атом).

Проверенная база данных была конвертирована в формат MS Office Access 2003.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Созданная база данных содержит 103 верифицированных структуры известных ингибиторов реакции Майяра. Пример записи базы данных приведен на рис. 1.

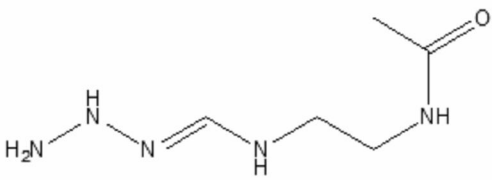
Ингибиторы реакции Мейларда			01 декабря 2014 года	
Структура:			Комментарии:	
			Rahbar S. et al. Clin.Chim.Acta 2000, 301:65-77	
Номер записи:	Название:	Систематическое название:		
15	ALT-946	(E)-N-(2-(triazylidenemethylamino)ethyl)acetamide		
Номер CAS:	Брутто-формула:	Молекулярный вес:	Уровень активности:	Солевой остаток:
192511-71-0	C5H13N5O	159	high	HCl

Рис. 1. Пример записи химической структуры в базе данных

В архитектуре и интерфейсе базы данных определены следующие поля. **1.** «Номер записи» — номер записи в базе данных, тип — целое число. **2.** «Структура» — структурная формула соединения, тип — объект CS ChemDraw. **3.** «Название» — лабораторный шифр соединения, тип — текстовая строка длиной 50 символов. **4.** «Номер CAS» — номер структуры в Chemical Abstracts Service, тип — текстовая строка длиной 50 символов. **5.** «Брутто-формула» — брутто-формула, тип — текстовая строка длиной 50 символов. **6.** «Молекулярный вес» — молекулярный вес, тип — вещественное число. **7.** «Солевой остаток» — формула или название солевого компонента, тип — текстовая строка длиной 50 символов. **8.** «Систематическое название» — название соединения по системе ИЮПАК, тип — текстовая строка длиной 256 символов. **9.** «Комментарии» — наименование архивного источника информации, тип — текстовая строка произвольной длины. **10.** «Уровень активности» — экспертная оценка уровня активности, тип — текстовая строка длиной 8 символов.

Структуры наиболее известных антигликирующих веществ приведены на рис. 2.

Для обеспечения единообразного и адекватного представления фармакологической информации в рабочих базах данных, предназначенных для расчета решающих правил, были разработаны следующие унифицированные критерии оценки уровня фармакологической активности найденных соединений, в сравнении с референсным препаратом. **1.** «Высокоактивно» / «high» — соединение превосходит по активности общепринятый препарат сравнения или сопоставимо с ним. **2.** «Умеренно активно» / «moderate» — соединение менее активно, чем общепринятый препарат сравнения, но сопоставимо по активности с другими препаратами или веществами этой группы. **3.** «Низко активно» / «low» — соединение значительно менее активно, чем общепринятый препарат сравнения. **4.** «Неактивно» / «inactive» — соединение достоверно не имеет данной активности. В качестве препарата сравнения был выбран аминокуанидин. Всего созданная БД содержит записи о 103 ингибиторах реакции Майяра: 32 — высоко активных, 33 — умеренно активных, 10 — низко активных и 28 — неактивных. На созданную базу данных было получено свидетельство о государственной регистрации базы данных ингибиторов реакции Майяра [15].

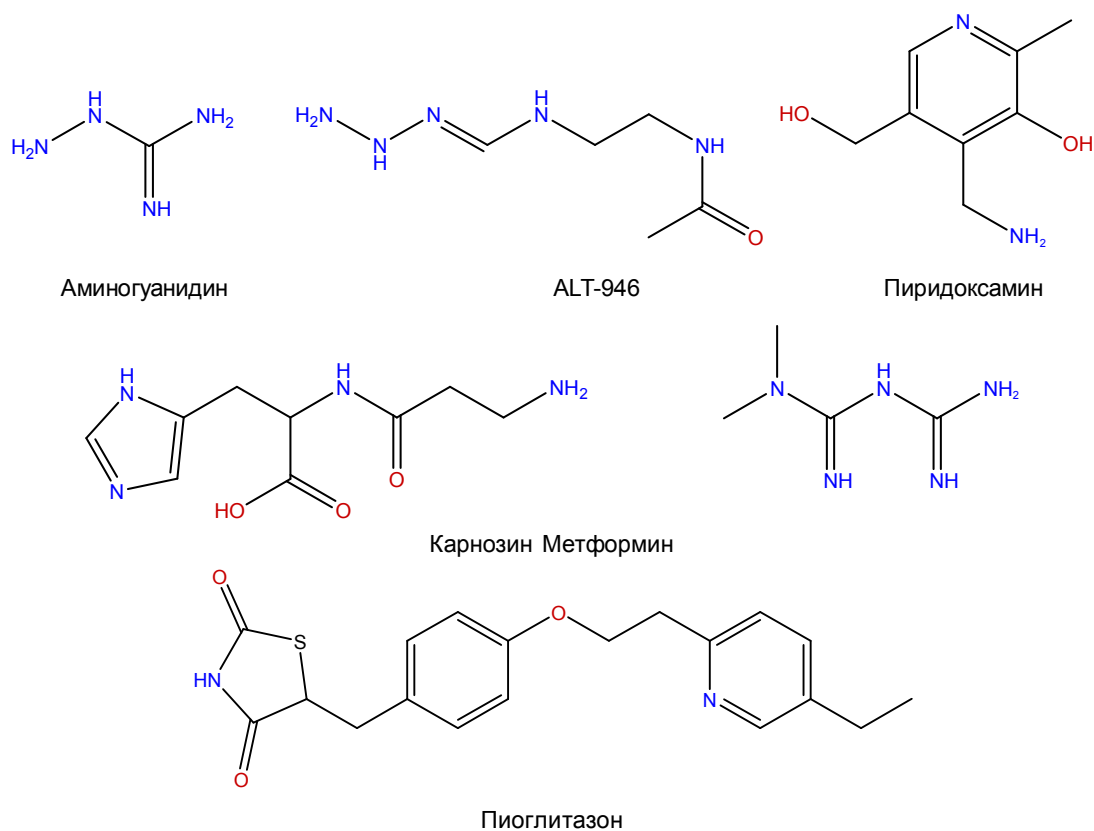


Рис. 2. Структуры известных антигликирующих веществ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполненной работы создана база данных, содержащая верифицированные сведения о структуре и активности 103 ингибиторов реакции Майяра, данные о которых получены мировым научным сообществом. База данных используется для виртуального и экспериментального скрининга новых антигликирующих веществ.

Исследование выполнено в ВолГМУ на кафедре фармакологии за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-25-00139).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ансари Н. А., Рашид З. // Биомедицинская химия. — 2010. — Т. 56. — Вып. 2. — С. 168—178.
2. Drug Design: Structure- and Ligand-Based Approaches / Eds. Merz K. M., Ringe D., Reynolds C. H. — N.-Y.: Cambridge University Press, 2010. — 274 p.
3. Peyroux J., Sternberg M. // Pathologie Biologie. — 2006. — Vol. 54. — P. 405—419.
4. Nagai R., Murray D. B., Metz T. O., Baynes J. W. // Diabetes. — 2012. — Vol. 61. — P. 549—558.
5. Rahbar S., et al. // Clin. Chim. Acta. — 2000. — Vol. 301. — P. 65—77.
6. Kim J., Jeong I.-H., Kim C.-S., et al. // Arch. Pharm. Res. — 2011. — Vol. 34. — № 3. — P. 495—500.
7. Jedsadayanmata A. // Naresuan University Journal — 2005. — Vol. 13. — № 2. — P. 35—41.
8. Jang D. S., Lee G. Y., Kim Y. S. // Biol. Pharm. Bull. — 2007. — Vol. 30. — № 11. — P. 2207—2210.
9. Kumar T. V., Tiwari A. K., Robinson A., et al. // Bioorg. Med. Chem. Lett. — 2011. — Vol. 21. — P. 4928—4931.
10. Suresh G., Ashok K., Tiwari M., Murthy R. K. // J. Nat. Med. — 2012. — Vol. 66. — P. 213—216.
11. Khan K. M., Khan M., Ali M., et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2009. — Vol. 17. — P. 7795—7801.
12. Rahbar S., Nadler J. L. // Clin. Chim. Acta. — 1999. — Vol. 287. — P. 123—130.
13. Khan K. M., Saeed S., Ali M., et al. // Bioorg. Med. Chem. — 2009. — Vol. 17. — P. 2447—2451.
14. Соловьёв М. Е., Соловьёва М. М. Компьютерная химия. — М.: СОЛОН-Пресс, 2005. — 535 с.
15. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2015620157. Ингибиторы реакции Майяра / П. М. Васильев, А. А. Спасов, В. А. Кузнецова (Россия). — № 2014621769; заявл. 12.12.2014; зарег. 29.01.2015; опубл. 20.02.2015, Официальный бюллетень «Программы для ЭВМ. БД. ТИМС», № 2(100), 2015. — 1 с. — URL: <http://www1.fips.ru/Archive/EVM/2015/2015.02.20/Index.htm>.

Контактная информация

Яналиева Лаура Рифатовна — старший лаборант кафедры фармакологии, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: yanalieva.laura@yandex.ru