

## АНАЛИЗ ЗАВИСИМОСТИ «СТРУКТУРА — АКТИВНОСТЬ» СРЕДИ ПРОИЗВОДНЫХ 1,2,4-ТРИАЗОЛА И ТИЕТАН-1,1-ДИОКСИДА

Габидуллин Р.А., Иванова О.А., Никитина И.Л., Алехин Е.К.

Башкирский государственный медицинский университет, Россия.

При изучении биологической активности новых химических соединений исследователи сталкиваются с задачей скрининга большого количества веществ. Для поиска лекарственных средств тестирование соединений *in vivo* и *in vitro* имеет огромное значение, но эти методы требуют больших временных и финансовых затрат для проведения экспериментов.

Последние 10–15 лет бурно развиваются компьютерные (*in silico*) методы поиска новых биологически активных веществ. В том числе и методы анализа связи «структура-активность» (ССА). Цель ССА-анализа - абстрагирование от конкретного случая и развитие понимания того, чем определяются различия в активности молекул и что выделяет их из неактивных классов веществ.

Целью настоящего исследования является поиск соединений, обладающих антидепрессивными свойствами, среди новых производных 1,2,4-триазола и тиетан-1,1-диоксида и обоснование возможности их использования для создания новых лекарственных средств.

С помощью системы «SARD-21» (Тюрина Л.А., 2007) была построена математическая модель ССА. Созданная модель представляет уравнения логического вида:  $A = F(S)$ , где  $A$  – активность;  $(S)$  – решающий набор признаков – комплекс фрагментов структурных формул и различных их комбинаций, так называемых субструктурных дескрипторов. Оценка влияния фрагментов и их сочетаний на активность проводится на основании коэффициента информативности, изменяющегося в пределах от 1 до +1. Чем выше абсолютное значение информативности, тем выше вероятность влияния данного признака на свойства.  $F$  - алгоритм, с помощью которого осуществляется распознавание свойств исследуемых веществ. При прогнозе используются два алгоритма – "геометрия" и "голосование". Первый из них основан на определении расстояния в евклидовой метрике между исследуемым веществом и расчётным гипотетическим эталоном исследуемого свойства. Второй метод предусматривает анализ числа признаков в структуре соединений, с положительной и отрицательной информативностью.

В работе изучены 102 оригинальных производных 1,2,4-триазола и тиетан-1,1-диоксида синтезированных на кафедре фармацевтической химии БГМУ. Соединения вводили животным внутривенно в дозах 2 мг/кг и 20 мг/кг. В качестве исходных данных для построения модели, использованы результаты скрининга 47 веществ в тестах

принудительного плавания и подвешивания за хвост, а так же существующие антидепрессанты. Были сформированы два альтернативных класса: «антидепрессанты» и «депрессоры». На основе этих классов был сформирован массив обучения «SARD-21» и создана математическая модель ССА.

На следующем этапе был проведен прогноз активности 55 новых производных 1,2,4-триазола и тиепан-1,1-диоксида. Среди веществ представленных для прогнозной оценки, были найдены 12 соединений с потенциальной антидепрессивной активностью. Для экспериментальной верификации прогноза все 12 соединений были изучены в тестах подвешивания за хвост и принудительного плавания. У 10 из них была подтверждена способность статистически значимо влиять на показатели теста плавания, что составляет 83% от общего числа веществ на прогнозе. Причем, наиболее стабильный, воспроизводимый от серии к серии экспериментов эффект вызывали соединения с шифрами Н14, Н40 и Н69, являющиеся производными тиепан-1,1-диоксида.

Таким образом, в результате фармакологического анализа оригинальных производных 1,2,4-триазола и тиепан-1,1-диоксида в тесте принудительного плавания и подвешивания за хвост, показано, что они являются перспективными для поиска новых антидепрессивных средств.

На основе исследования ССА в ряду производных 1,2,4-триазола и тиепан-1,1-диоксида, проявляющих антидепрессивные свойства, сформирована компьютерная база данных, которая может быть использована для прогноза антидепрессивной активности и дизайна новых соединений. С помощью прогностической оценки найдены новые производные тиепан-1,1-диоксида, обладающие выраженной антидепрессивной активностью — 3-метокситиепан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н14), 3-(2-изопропокси-5-метилфенокси)тиепан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н40), и 3-фенилсульфонилтиепан-1,1-диоксид (лабораторный шифр Н69), экспериментально обоснована необходимость их дальнейшего изучения.