

СОСНИНА Е.А., ОСОЛОДКИН Д.И., РАДЧЕНКО Е.В., СОСНИН С.Б., ПАЛЮЛИН В.А., ЗЕФИРОВ Н.С.

МГУ им. М.В. Ломоносова, ФГБНУ ИПВЭ им. М.П. Чумакова, Москва, Россия

ВЛИЯНИЕ МЕТОДОВ РАСЧЕТА ДЕСКРИПТОРОВ НА МУЛЬТИПАРАМЕТРИЧЕСКУЮ ОЦЕНКУ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА СОЕДИНЕНИЯ

Цель: анализ влияния методов расчета дескрипторов на мультипараметрическую оценку перспективности разработки лекарственного препарата.

Материалы и методы: устойчивость мультипараметрических критериев анализировали на примере индекса количественной оценки подобия лекарственным препаратам (QED), разработанного Бикертонем, а также индексов подобия пероральным препаратам, действующим на ЦНС (OCNS), и внутривенным препаратам, не проникающим в ЦНС (INCNS), реализованных в программе StarDrop. Индексы представляют собой совокупность функций желательности свойств соединений для конкретных задач. Расчет индексов проводили с использованием оценочных профилей StarDrop, а их стабильность при изменении схем расчета дескрипторов оценивали корреляционным анализом.

Результаты: вариации индексов OCNS и INCNS оказались существенными и не позволяющими сделать однозначное заключение об эффективности соединений, в то время как вариации QED представляются незначительными. Коэффициенты корреляции QED для всех исследуемых случаев оказались высокими и в среднем составляют 0,98. На результаты анализа практически не влияют колебания значений дескрипторов, но существенную роль играет определение функций желательности. Слабая корреляция (коэффициент корреляции менее 0,5) наблюдается при использовании схем расчета дескрипторов, разработанных более 10 лет назад, а также для соединений, характеризующихся нестандартными для классических лекарственных препаратов свойствами (большая молекулярная масса, слабая растворимость и пр.).

Выводы: основной интерес при создании новых лекарственных препаратов представляет разработка мультипараметрических параметров подобия, в то время как совершенствование уже имеющихся QSAR-моделей актуально только при расширении их области применимости.