

ЯНАЛИЕВА Л.Р., ВАСИЛЬЕВ П.М., СПАСОВ А.А., РАЩЕНКО А.И., ВОРФОЛОМЕЕВА В.В., ОЗЕРОВ А.А., ГЕЙСМАН А.Н., ШМАТОВА Е.Н.

ВолгГМУ, Волгоград, Россия

ФАРМАКОФОРНЫЙ ПОИСК РАЗРЫВАТЕЛЕЙ СШИВОК ГЛИКИРОВАННЫХ БЕЛКОВ

Цель: поиск методом QL-фармакофорного анализа разрывателей сшивок гликированных белков в ряду новых производных урацила.

Материалы и методы: данные по структуре и активности известных разрывателей сшивок гликированных белков взяты из оригинальной базы данных. Выявление потенциальных QL-фармакофоров активности/неактивности проводили для уровня значимости $p < 0,05$ с помощью модуля FarmFog программного комплекса ИТ «Микрокосм». Прогноз осуществляли по числу QL-фармакофоров в структуре 8 новых соединений с применением точного критерия Фишера и биномиального критерия. Экспериментально активность веществ изучали *in vitro* в концентрации 10^{-4} М флуоресцентным методом. Гликирование белков проводили при 60°C в течение 40 час. (глюкоза 400 мМ; BSA 0,8 мг/мл; PBS 50 мМ, pH=7,4). К осажденному гликированному BSA добавляли 0,9 мл PBS (50 мМ, pH=7,4), затем 0,1 мл раствора изучаемого вещества и повторно инкубировали 40 час. при 60°C . После инкубации осажденный BSA растворяли в 3 мл PBS (pH=10,0). Величину активности определяли по отношению флуоресценции опытного и контрольного образцов.

Результаты: все 8 новых соединений по прогнозу должны быть разрывателями сшивок гликированных белков. В эксперименте было найдено 6 активных веществ. Таким образом, точность поиска методом QL-фармакофорного анализа разрывателей сшивок гликированных белков среди производных урацила составила 75,0%. Коэффициент корреляции Спирмена расчетных и экспериментальных оценок наличия активности $R_s = 0,6547$ ($p < 7,81 \cdot 10^{-2}$).

Выводы: метод QL-фармакофорного анализа может быть использован для поиска *in silico* новых разрывателей сшивок гликированных белков среди производных урацила. Найдено 6 активных соединений. Точность поиска активных веществ составила 75,0%. Исследование выполнено в ВолгГМУ за счет гранта РФФИ (проект № 14-25-00139).