

КОРРЕЛЯЦИЯ СТРУКТУРА – АКТИВНОСТЬ ДЛЯ ПРОИЗВОДНЫХ ФЕНОТИАЗИНА

Цыганкова И.Г., Женодарова С.М.

Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН
Россия, 142290, г. Пущино Московской обл., ул. Институтская, 3
E-mail: tsygan@iteb.ru

Развитие множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) в онкологии значительно затрудняет лечебный процесс и для достижения терапевтического эффекта приходится менять схему лечения. Один из путей преодоления МЛУ может быть связан с подавлением выведения противоопухолевых агентов через клеточную мембрану при помощи белков-транспортеров таких как, например, *P*-гликопротеин (*P-gl*). Фенотиазины представляют класс соединений, известных как модуляторы МЛУ, ингибирующие *P-gl* [1,2]. Для моделирования взаимосвязи молекулярной структуры соединений с их активностью использовано корреляционное соотношение структура - активность на основе фрагментных молекулярных дескрипторов [3,4]. Отбор переменных по итерационному алгоритму [5] позволил получить коллекцию моделей, которые с хорошей точностью передают экспериментальные значения активности для набора, включающего 60 производных фенотиазина. Наиболее часто встречающиеся в моделях молекулярные дескрипторы соответствуют элементам структуры, которые можно считать определяющими для данного вида активности. Предложены модификации молекулярной структуры для получения более активных модуляторов МЛУ.

Литература.

1. Schmidt M., Teitge M., Castillo M.E., Brandt T., Dobner B., Langner A. Synthesis and Biochemical Characterization of New Phenothiazines and Related Drugs as MDR Reversal Agents. // *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* V. 341. N 10. 2008. P. 624 – 638.
2. Hilgeroth A., Molnar A., Molnar J., Voigt B. Correlation of calculated molecular orbital energies of some phenothiazine compounds with MDR reversal properties // *Eur. J. Med. Chem.* V. 41. N 4. 2006. P. 548-551.
3. Golovanov I.B., Tsygankova I.G. Estimation of Physicochemical Properties from the Structure-Property Relationship: a New Approach. // *Quantative structure activity relationships (QSAR)*. V. 19. 2000. P. 554-564.
4. Голованов И.Б., Женодарова С.М. Корреляционное соотношение структура – свойство X. Общий вид корреляционного соотношения структура-свойство для оценки температур кипения насыщенных углеводородов. // *ЖОХ*. 73. Вып. 1. 2003. Т. С. 90-98.
5. Цыганкова И.Г., Женодарова С.М. Корреляционное соотношение структура - свойство для описания индукции апоптоза (программируемой гибели клеток) производными фенола. // *ЖОХ*. Т. 78. Вып. 9. 2008. Стр. 1529-1535.