

PR-13**ПОСТРОЕНИЕ QSAR МОДЕЛИ ПРОГНОЗА ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ МОЛЕКУЛ В ОТНОШЕНИИ КАЗЕИНКИНАЗЫ 2 МЕТОДОМ RANDOM FOREST****Коновалова О. А., Буторин И. И., Уломский Е. Н., Русинов В.Л.***Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б. Н. Ельцина, 620002, Россия, г. Екатеринбург, ул. Мира, 19.*

E-mail: Olga.Konvalova@urfu.me

В настоящее время одной из актуальных задач медицинской химии является разработка эффективных противоопухолевых агентов, регулирующих активность отдельных белков, например, циклин-зависимых киназ, aberrantly экспрессированных в раковых клетках.

Повышенная экспрессия другого белка, казеинкиназы 2, в нескольких типах раковых клеток, как было недавно установлено, также имеет прямое влияние на выживаемость пациентов¹. Другой же научной группой ещё в 2012 году разработан ряд наномолярных ингибиторов СК2, также проявивших высокую антипролиферативную активность² на клеточной линии рака HCT-116.

Таким образом, для исследователей, вовлеченных в разработку ингибиторов СК2, могут представлять интерес модели машинного обучения, прогнозирующие ингибирующую активность синтезируемых или планируемых к практическому синтезу рядов соединений. Более того, использование для моделирования общедоступных программ, не требующих специфических знаний, также может позволить использование предлагаемых моделей химиками-синтетиками в практической работе.

Регрессионные модели машинного обучения разработаны в ПО KNIME с применением метода Random Forest. База данных из 904 известных ингибиторов СК2 была выгружена из БД ChEMBL и очищена от дубликатов и объектов с неточно заданной активностью по показателю IC₅₀. Значения показателя биологической активности IC₅₀ взяты в логарифмированном виде: log₁₀(IC₅₀). Для описания структуры объектов использованы 2D-молекулярные отпечатки Моргана с варьируемыми параметрами радиуса и количества используемых бит (табл. 1). Разделение на обучающую и тестовую выборки проведено в соотношении 4:1 со случайным распределением. Результаты сведены в таблицу 1.

Таблица 1 – Результаты машинного обучения с разными параметрами

№ модели	Кол-во бит	Радиус	R ²	Q ²
1	1024	2	0,704	0,743
2	512	2	0,698	0,745
3	256	2	0,685	0,734
4	256	3	0,665	0,717
5	128	2	0,648	0,704
6	128	3	0,64	0,686

Построенные модели удовлетворяют рекомендациям Трощи, что позволяет нам считать, что ее использование для прогноза ингибирующей активности молекул в отношении СК2 будет давать удовлетворительные результаты.

Библиографический список

1. Chua M. M. J., Migi L., Dominguez I. M. Cancer-type dependent expression of CK2 transcripts. *J. Clin. Oncol.* 2018, vol. 36, iss. 15.

2. Dowling J. E., Chuaqui C., Pontz T. W. et al. Potent and selective inhibitors of CK2 kinase identified through structure-guided hybridization. *ACS Med. Chem. Lett.* 2012, vol. 3, pp. 278–283.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Государственный контракт № FEUZ-2020-0058 (H687/42Б.223/20).