

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Коллектив авторов, 2012

О. А. Раевский¹, С. Л. Солодова¹, О. Е. Раевская¹, Р. Манхольд²

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРУКТУРЫ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ СПОСОБНОСТИ ПРОНИКАТЬ ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

¹ Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка Московской обл., e-mail: raevsky@ipac.ac.ru;

² Университет им. Генриха Гейне, Дюссельдорф, Германия

Представлены результаты по КССА моделированию взаимосвязи структуры органических соединений и их способности проникать через гематоэнцефалический барьер. Используются литературные данные экспериментальных значений $\log BB$ для человека (35 соединений) и крысы (42 соединения), испытанные *in vitro*. В работе привлечены дескрипторы, рассчитанные с помощью программы HUBOT, а также экспериментальные значения коэффициентов распределения химических соединений. Показано существенное влияние H-связанной акцепторной способности молекул, понижающих проницаемость, а также молекулярной поляризуемости и суммы отрицательных зарядов, повышающих эту способность для монофункциональных химических соединений.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер, водородная связь, физико-химические дескрипторы, HUBOT, $\log BB$.

Для успешной терапии ряда широко распространенных заболеваний центральной нервной системы (болезнь Альцгеймера, инсульты, опухоли мозга и др.) необходим быстрый и легкий доступ лекарственных препаратов из крови в мозг путем преодоления гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что является сложной проблемой.

Гематоэнцефалический барьер выполняет функцию фильтра, через который из кровеносного русла в мозг поступают питательные вещества, а в обратном направлении выводятся продукты жизнедеятельности нервной ткани. ГЭБ обеспечивает защиту нервной ткани от циркулирующих в крови микроорганизмов, токсинов, клеточных и гуморальных факторов иммунной системы. При этом ГЭБ препятствует проникновению в мозг и веществ, вводимых в организм в качестве лекарства [1].

Химические соединения проникают в мозг либо путем пассивной диффузии за счет специальных транспортных систем и через каналы клеточной мембраны. [2]. При пассивном транспорте для диффузии веществ движущей силой является разница концентраций. Диффузия пропорциональна градиенту концентраций в кровеносном русле и ткани мозга и не требует затрат энергии [3].

Таким образом, с одной стороны, лекарственные препараты, действующие на мишени в ЦНС, должны проходить через ГЭБ для осуществления их терапевтического действия. С другой стороны, лекарственные препараты, не предназначенные для действия в ЦНС,

при прохождении через ГЭБ будут вызывать нежелательные побочные эффекты [4, 5].

В настоящее время стало очевидным, что не существует “чистых” веществ, проходящих в мозг только за счет пассивного транспорта. Все они в той или иной степени выбрасываются обратно в кровь за счет взаимодействия с транспортером Р-гликопротеином (Р-gp). Указанный процесс носит стереоспецифический характер с вовлечением нескольких активных центров белка и действующего вещества.

В связи с указанной важностью процесса проникновения лекарств через ГЭБ за последние 20 лет был проведен целый ряд исследований по установлению взаимосвязи между структурой органических соединений и их способностью проникать через ГЭБ. Основное внимание уделялось соединениям с преимущественным пассивным механизмом транспорта. Здесь можно упомянуть об оценке проницаемости $Caco-2$ [6], классификации действия соединений на систему ЦНС [7, 8], а также проницаемости через ГЭБ [9, 10]. В указанных и других публикациях использовался целый набор различных дескрипторов, значимость и влияние этих дескрипторов на процесс транспорта веществ в организме продолжает оставаться предметом оживленных дискуссий. Слабым местом полученных в указанных работах КССА моделей является произвольное отнесение соединений к веществам, которые проявляют “чистую” пассивную диффузию.

Настоящее сообщение посвящено выявлению количественной взаимосвязи между химическими свойст-

Дескрипторы НУВОТ, экспериментальные значения коэффициентов распределения $\log K_{o/w}$, $\log K_{hd/w}$, рассчитанные значения MlogP, экспериментальные значения logBB для крысы и человека на уровне *in vitro* и *in vivo*, взятые из [11, 12]

	Название	α	ΣQ^-	ΣC_a	ΣC_d	ΣC_{ad}	$\log K_{o/w}$	$\log K_{hd/w}$	MlogP	logBB _(RAT)	logBB _(HUMAN)
<i>in vitro</i>											
1	Hexane	11,784	-0,44	0	0	0	4,00	-4,49	3,52	0,68	0,78
2	Heptane	13,619	-0,51	0	0	0	4,50	-5,14	3,87	0,44	0,71
3	Nonane	17,289	-0,65	0	0	0	-	-	4,52	0,52	-
4	Decane	19,124	-0,72	0	0	0	-	-	4,82	0,67	-
5	2-Methyl heptane	15,454	-0,58	0	0	0	-	-	4,20	0,86	-
6	2-Methyl octane	17,289	-0,65	0	0	0	-	-	4,52	0,98	-
7	2-Methyl nonane	19,124	-0,72	0	0	0	-	-	4,82	1,05	-
8	Cyclohexane	11,01	-0,41	0	0	0	3,44	-3,91	3,12	1,11	0,87
9	Methylcyclohexane	12,845	-0,48	0	0	0	-	-	3,48	0,96	-
10	1,2-Dimethylcyclohexane	14,68	-0,55	0	0	0	-	-	3,81	1,07	-
11	t-Butylcyclohexane	18,35	-0,7	0	0	0	-	-	4,43	0,61	-
12	1,2,4-Trimethylcyclohexane	16,515	-0,63	0	0	0	-	-	4,13	1,02	-
13	1,1-dichloroethane	8,3	-0,14	0,31	0	0,31	-	-	1,82	-0,28	-
14	1,2-dichloroethane	8,3	-0,15	0,78	0	0,78	-	-	1,82	-0,14	-
15	1,1,2-trichloroethane	10,228	-0,15	0,68	0	0,68	-	-	2,23	-0,10	-
16	1,1,1,2-tetrachloroethane	12,156	-0,14	0,55	0	0,55	-	-	2,60	0,33	-
17	1-Chloro-2,2,2-trifluoroethane	6,099	-0,57	0,45	0	0,45	-	-	2,03	0,12	0,08
18	trans 1,2-dichloroethene	8,108	-0,08	0,4	0	0,4	-	-	1,67	0,04	-
19	cis 1,2-dichloroethene	8,108	-0,08	0,4	0	0,4	-	-	1,67	-0,13	-
20	tetrachloroethylene	11,964	-0,04	0,23	0	0,23	-	-	2,46	0,37	-
21	1-Octene	15,262	-0,52	0,2	0	0,2	-	-	3,15	0,74	-
22	1-Nonene	17,097	-0,59	0,2	0	0,2	-	-	4,37	0,86	-
23	1-Decene	18,932	-0,66	0,2	0	0,2	-	-	4,68	0,96	-
24	Trichloroethene	10,036	-0,08	0,22	0	0,22	2,53	-2,68	2,08	0,11	0,39
25	Methanol	3,246	-0,25	1,63	-1,5	3,13	-0,74	2,77	-0,81	0,02	-0,13
26	Ethanol	5,081	-0,32	1,66	-1,42	3,08	-	-	-0,17	-0,12	-
27	1-Propanol	6,916	-0,39	1,61	-1,27	2,88	-	-	0,35	-0,08	-
28	t-butanol	8,751	-0,46	1,6	-1,28	2,88	0,35	1,32	0,80	0,11	-0,29
29	2-Methyl-2-butanol (tertiary-amylalcohol)	10,586	-0,54	1,63	-1,87	3,5	-	-	1,21	0,07	-
30	Ethyl t-butyl ether	12,421	-0,59	1,58	0	1,58	-	-	1,59	0,22	-
31	Methyl t-butyl ether	10,586	-0,52	1,58	0	1,58	-	-	1,21	0,36	-
32	tertiary-Amyl methyl ether	12,421	-0,59	1,45	0	1,45	-	-	1,59	0,17	-
33	Ethylene Oxide	4,307	-0,25	1,45	0	1,45	-	-	-0,56	0,01	-
34	2-pentanone	10,103	-0,45	1,9	0	1,9	-	-	1,06	-0,01	-
35	Methyl acetate	6,707	-0,54	1,65	0	1,65	-	-	0,13	-0,13	-
36	Ethyl acetate	8,542	-0,61	1,69	0	1,69	-	-	0,59	0,00	-
37	Propyl acetate	10,377	-0,68	1,65	0	1,65	-	-	0,99	0,12	-
38	Butyl acetate	12,212	-0,75	1,62	0	1,62	-	-	1,37	0,28	-
39	Pentyl acetate	14,047	-0,83	1,62	0	1,62	-	-	1,73	0,40	-
40	Isopropyl acetate	10,377	-0,68	1,57	0	1,57	-	-	0,99	0,40	-
41	t-Butylbenzene	17,774	-0,47	0,62	0	0,62	-	-	3,56	0,43	-
42	1,2,4-Trimethylbenzene (Pseudocumene)	15,939	-0,39	0,6	0	0,6	-	-	3,25	0,16	-
1	Pentane	9,949	-0,36	0	0	0	3,45	-3,87	3,14	-	0,76
2	Hexane	11,784	-0,44	0	0	0	4,00	-4,49	3,52	-	0,78
3	Heptane	13,619	-0,51	0	0	0	4,50	-5,14	3,87	-	0,71
4	2,2-Dimethylbutane	11,784	-0,44	0	0	0	3,82	-4,19	3,52	-	1,04
5	2-Methylpentane	11,784	-0,44	0	0	0	4,16	-4,34	3,52	-	0,97
6	3-Methylpentane	11,784	-0,44	0	0	0	3,60	-4,42	3,52	-	1,01
7	3-Methylhexane	13,619	-0,51	0	0	0	-	-5,03	3,87	-	0,90
8	Cyclopropane	5,505	-0,18	0	0	0	1,72	-1,86	1,88	-	0,41
9	Cyclohexane	11,01	-0,41	0	0	0	3,44	-3,91	3,12	-	0,87
10	Methylcyclopentane	11,01	-0,41	0	0	0	3,37	-3,99	3,12	-	0,93
11	Benzene	10,434	-0,21	0	0,64	0,64	2,13	-2,15	2,25	-	0,39
12	Toluene (methylbenzene)	12,269	-0,27	0	0,51	0,51	2,73	-2,68	2,61	-	0,38
13	Dichloromethane	6,465	-0,08	0	0,3	0,3	1,25	-1,06	1,36	-	-0,13
14	Chloroform (trichloromethane)	8,393	-0,09	0	0,24	0,24	1,97	-1,69	1,82	-	0,34
15	1,1,1-Trichloroethane	10,228	-0,15	0	0,21	0,21	2,49	-2,59	2,23	-	0,39

	Название	α	ΣQ^-	ΣC_a	ΣC_d	ΣC_{ad}	$\log K_{o/w}$	$\log K_{hd/w}$	MlogP	$\log BB_{(RAT)}$	$\log BB_{(HUMAN)}$
16	Trichloroethylene	10,036	-0,08	0	0,52	0,52	2,53	-2,68	2,08	-	0,39
17	1,1,1-Trifluoro-2-chloroethane	6,099	-0,57	0	0,45	0,45	-	-	2,03	-	0,08
18	Halothane	8,725	-0,56	0	0,42	0,42	2,30	-2,10	2,60	-	0,35
19	Teflurane	6,706	-0,74	0	0,38	0,38	2,01	-1,75	2,42	-	0,27
20	Diethyl ether	8,751	-0,45	0	1,54	1,54	0,89	-0,85	0,80	-	0,01
21	Divinyl ether	8,004	-0,44	0	1,38	1,38	0,96	-	0,55	-	0,13
22	Isoflurane	8,389	-1,12	0	1,3	1,3	2,06	-1,65	1,77	-	0,20
23	Desflurane (I-653)	6,37	-1,28	0	1,28	1,28	-	-	1,59	-	0,10
24	Enflurane	8,389	-1,15	0	1,53	1,53	2,10	-	1,77	-	0,13
25	Fluroxene	7,923	-0,91	0	1,09	1,09	1,69	-	1,26	-	0,15
26	Methoxyflurane	10,59	-0,7	0	1,05	1,05	2,21	-2,04	1,59	-	0,22
27	Sevoflurane	8,114	-1,56	0	0,92	0,92	2,34	-	2,11	-	0,28
28	Methanol	3,246	-0,25	-1,5	1,63	3,13	-0,74	2,77	-0,81	-	-0,13
29	2-Methyl-2-propanol (t-butanol)	8,751	-0,46	-1,28	1,6	2,88	0,35	1,32	0,80	-	-0,29
30	1-Butanol	8,751	-0,46	-1,32	1,6	2,91	0,88	0,86	0,80	-	-0,10
31	3-Methyl-1-butanol (isopentanol)	10,586	-0,53	-1,41	1,62	3,03	1,42	0,23	1,21	-	-0,04
32	1-Pentanol	10,586	-0,53	-1,31	1,61	2,92	1,56	0,24	1,21	-	-0,09
33	1-Hexanol	12,421	-0,6	-1,59	1,59	3,18	2,03	-0,38	1,59	-	-0,20
34	Acetone	6,433	-0,31	0	1,79	1,79	-0,24	1,09	0,20	-	-1,20
35	Methylethylketone	8,268	-0,38	0	1,91	1,91	3,45	0,43	0,66	-	-0,20
<i>in vivo</i>											
1	Propargyl alcohol	5,812	-0,27	1,83	-1,98	3,81	-	-	-	-0,23	-
2	Acrylonitrile	6,112	-0,15	1,63	0	1,63	-	-	-	-0,40	-
3	Phenyl-N-tert-butylnitron	21,046	-0,6	3,82	0	3,82	-	-	-	0,05	-
4	Propofol	21,718	-0,81	1,81	-1,06	2,87	-	-	-	0,48	-
5	Pyrene	28,766	-0,38	2,24	0	2,24	-	-	-	0,23	-
6	Water	1,411	-0,19	1,76	-2,88	4,64	-	-	-	-0,04	-

вами и дескрипторами соединений, которые содержат не более 1 активного центра (функциональной химической группы с сильным донорным или акцепторным центром). Можно полагать, что такие соединения образуют слабые одноцентровые комплексы с Р-гр, и тем самым преобладание процесса пассивного транспорта таких соединений должно быть существенно больше по сравнению с транспортом из мозга в кровь за счет специфического взаимодействия с Р-гр.

Экспериментальная часть

Из многочисленных публикаций, содержащих данные по проницаемости веществ из крови в мозг, были отобраны прямые экспериментальные значения по оценке соотношения концентрации веществ в ткани мозга и крови ($\log BB$) для соединений, имеющих не более 1 сильного активного центра. Такие данные содержались в публикациях [11, 12]. В первом случае это были значения $\log BB$ для 35 соединений, испытанных на уровне *in vitro* для тканей организма человека ($\log BB_{(HUMAN)} \text{ in vitro}$), а во втором – 42 значения $\log BB$ также на уровне *in vitro* для крысы ($\log BB_{(RAT)} \text{ in vitro}$). Эти данные представлены в табл. 1.

В качестве физико-химических дескрипторов использовали экспериментальные значения коэффициентов распределения химических соединений в системе октанол – вода ($\log K_{o/w}$), значения коэффициентов распределения, рассчитанные программой (MlogP),

экспериментальные значения коэффициентов распределения в системе гексадекан – вода ($\log K_{hd/w}$), а также физико-химические дескрипторы, связанные с основными типами межмолекулярных взаимодействий, рассчитанные программой НУВОТ [13], а именно: молекулярная поляризуемость (α), сумма отрицательных атомных зарядов в молекуле (ΣQ^-), сумма водородно-связанных акцепторных факторов в молекуле (ΣC_a) и сумма водородно-связанных донорных факторов (ΣC_d), а также сумма донорных и акцепторных факторов в молекуле (ΣC_{ad}). Значения дескрипторов НУВОТ также приведены в табл. 1.

Результаты и их обсуждение

КССА модели проницаемости через ГЭБ для $\log BB_{(HUMAN)} \text{ in vitro}$

В табл. 2 приведена корреляционная матрица параметров, связанных как со свойством $\log BB_{(HUMAN)} \text{ in vitro}$, так и дескрипторами, использованными в данной работе.

Можно сразу отметить, что для рассматриваемого ряда соединений существуют весьма хорошие корреляции $\log BB_{(HUMAN)}$ с $\log K_{o/w}$, $\log K_{hd/w}$ и MlogP. Это означает, что в пределах рассматриваемого ряда соединений проницаемость через ГЭБ для человека при испытаниях *in vitro* определяется в основном липофильностью соединений. Эта зависимость можно описать следующими уравнениями:

Корреляционная матрица $\log BB_{(HUMAN)}$

	$\log BB_{(HUMAN)}$	$\log K_{o/w}$	$\log K_{hd/w}$	MlogP	α	ΣQ^-	ΣC_a	ΣC_d	ΣC_{ad}
$\log BB_{(HUMAN)}$	1	0,878	0,888	0,866	0,577	0,055	0,825	0,416	0,730
$\log K_{o/w}$		1	0,964	0,973	0,760	0,068	0,805	0,447	0,729
$\log K_{hd/w}$			1	0,969	0,688	0,031	0,883	0,674	0,869
MlogP				1	0,706	0,016	0,852	0,486	0,782
α					1	0,107	0,385	0,053	0,271
ΣQ^-						1	0,297	0,059	0,159
ΣC_a							1	0,557	0,911
ΣC_d								1	0,849
ΣC_{ad}									1

$$\log BB_{(HUMAN)} = -0,41(\pm 0,08) + 0,32(\pm 0,03)\log K_{o/w}, \quad (1)$$

$$n = 32, R^2 = 0,771, SD = 0,23, F = 101,1,$$

$$\log BB_{(HUMAN)} = -0,43(\pm 0,08) + 0,36(\pm 0,04)\text{MlogP}, \quad (2)$$

$$n = 35, R^2 = 0,749, SD = 0,24, F = 98,8,$$

$$\log BB_{(HUMAN)} = -0,10(\pm 0,06) + 0,21(\pm 0,02)\log K_{hd/w}, \quad (3)$$

$$n = 29, R^2 = 0,787, SD = 0,24, F = 100,0,$$

где n – число соединений, R^2 – квадрат коэффициента корреляции, SD – стандартное отклонение, F – коэффициент Фишера.

Известно, что липофильность является композитным дескриптором, описывающим как стерические межмолекулярные взаимодействия, так и водородную связь [14]. Поэтому для лучшего понимания механизма проницаемости веществ через ГЭБ и описания взаимосвязи структура – свойство в данной работе были использованы дескрипторы НУВОТ [13]. Среди указанных дескрипторов наилучшее однопараметровое уравнение было получено при использовании суммы акцепторных водородно-связанных факторов в молекуле:

$$\log BB_{(HUMAN)} = 0,67(\pm 0,06) - 0,56(\pm 0,07)\Sigma C_a, \quad (4)$$

$$n = 35, R^2 = 0,705, SD = 0,22, F = 78,9.$$

Добавление к ΣC_a дополнительного некоррелированного дескриптора α позволило несколько улучшить статистические критерии корреляции:

$$\log BB_{(HUMAN)} = 0,13(0,16) + 0,052(0,014)\alpha - 0,40(0,05)\Sigma C_a, \quad (5)$$

$$n = 35, R^2 = 0,791, SD = 0,19, F = 60,7.$$

Добавление к этим 2 дескрипторам ΣQ^- дало уравнение:

$$\log BB_{(HUMAN)} = 0,05(\pm 0,15) + 0,052(\pm 0,013)\alpha - 0,23(\pm 0,09)\Sigma Q^- - 0,44(\pm 0,05)\Sigma C_a, \quad (6)$$

$$n = 35, R^2 = 0,825, SD = 0,17, F = 48,6.$$

А добавление к 3 указанным дескрипторам еще ΣC_d практически не изменило статистические критерии уравнения:

$$\log BB_{(HUMAN)} = 0,03(\pm 0,15) + 0,055(\pm 0,014)\alpha - 0,19(\pm 0,09)\Sigma Q^- - 0,40(\pm 0,06)\Sigma C_a + 0,08(\pm 0,07)\Sigma C_d, \quad (7)$$

$$n = 35, R^2 = 0,832, SD = 0,17, F = 37,1.$$

Отметим также, что значение вероятности p для дескриптора ΣC_d существенно выше порогового значения, которое должно быть $p < 0,001$, по этой причине вклад дескриптора ΣC_d в значение $\log BB_{(HUMAN)}$ проблематичен и должен обсуждаться на более представительной выборке соединений.

Сопоставление уравнения (6) с тремя дескрипторами по сравнению с уравнением (1) показывает, что в случае уравнения (6) получаются несколько лучшие статистические критерии. Кроме того появляется возможность судить о направлении и величинах вкладов различных межмолекулярных взаимодействий на транспорт веществ через ГЭБ. Из этого уравнения очевидно, что молекулярная поляризуемость, описывающая стерические взаимодействия, и сумма отрицательных атомных зарядов (электростатические взаимодействия) способствуют повышению значения $\log BB_{(HUMAN)}$, в то время как водородно-связанная акцепторная способность молекулы приводит к понижению способности веществ проникать через ГЭБ.

КССА модели проницаемости через ГЭБ для $\log BB_{(RAT)}$ *in vitro*

В табл. 3 приведена корреляционная матрица параметров, связанных со свойством $\log BB_{(RAT)}$ *in vitro* и с дескрипторами, использованными в данной работе.

Для данного ряда соединений проницаемость веществ через ГЭБ $\log BB_{(RAT)}$ также весьма хорошо коррелирует с параметрами с $\log K_{o/w}$, $\log K_{hd/w}$ и MlogP. Это означает, что в пределах рассматриваемого ряда соединений проницаемость через ГЭБ как для крысы, так и для человека при испытаниях *in vitro* определяется липофильностью соединений. Эта зависимость описывается следующими уравнениями:

$$\log BB_{(RAT)} = -0,06(\pm 0,07) + 0,15(\pm 0,03)\log K_{o/w}, \quad (8)$$

$$n = 33, R^2 = 0,553, SD = 0,26, F = 33,9,$$

$$\log BB_{(RAT)} = -0,12(\pm 0,07) + 0,20(\pm 0,02)\text{MlogP}, \quad (9)$$

$$n = 42, R^2 = 0,632, SD = 0,25, F = 68,7,$$

Корреляционная матрица для $\log BB_{(RAT)}$

	$\log BB_{(RAT)}$	$\log K_{o/w}$	$\log K_{hd/w}$	MlogP	α	ΣQ^-	ΣC_a	ΣC_d	ΣC_{ad}
$\log BB_{(RAT)}$	1	0,722	0,731	0,795	0,756	0,503	0,645	0,324	0,601
$\log K_{o/w}$		1	0,989	0,979	0,897	0,209	0,846	0,506	0,815
$\log K_{hd/w}$			1	0,977	0,881	0,175	0,858	0,654	0,885
MlogP				1	0,901	0,335	0,859	0,470	0,819
α					1	0,544	0,590	0,419	0,608
ΣQ^-						1	0,075	0,114	0,002
ΣC_a							1	0,447	0,906
ΣC_d								1	0,783
ΣC_{ad}									1

$$\log BB_{(RAT)} = 0,04 (\pm 0,06) + 0,11 (\pm 0,02) \log K_{hd/w} \quad (10)$$

$$n = 30, R^2 = 0,535, SD = 0,27, F = 32,3.$$

Как и в случае $\log BB_{(HUMAN)}$ наиболее значимой парой дескрипторов является ΣC_a и α :

$$\log BB_{(RAT)} = -0,16(0,18) + 0,055(0,011)\alpha - 0,17(0,07)\Sigma C_a, \quad (11)$$

$$n = 42, R^2 = 0,632, SD = 0,25, F = 33,5.$$

Добавление к этим двум ΣQ^- дало уравнение:

$$\log BB_{(RAT)} = 0,03 (\pm 0,16) + 0,015 (\pm 0,015)\alpha - 0,87 (\pm 0,23)\Sigma Q^- - 0,33 (\pm 0,07)\Sigma C_a, \quad (12)$$

$$n = 42, R^2 = 0,730, SD = 0,22, F = 34,3.$$

Добавление к трем указанным дескрипторам водородно-связанных донорных факторов практически не изменило статистические критерии уравнения.

$$\log BB_{(RAT)} = 0,01 (\pm 0,17) + 0,017 (\pm 0,015)\alpha - 0,87 (\pm 0,24)\Sigma Q^- - 0,35 (\pm 0,08)\Sigma C_a - 0,06 (\pm 0,08)\Sigma C_d, \quad (13)$$

$$n = 42, R^2 = 0,734, SD = 0,22, F = 25,6.$$

Так же как в случае уравнения $\log BB_{(HUMAN)}$ значение p -фактора (вероятности) для дескриптора ΣC_d существенно выше порога значимости.

Очевидно, что Н-связанный донорный дескриптор ΣC_d не играет существенной роли для данной выборки соединений.

Сравнение трехпараметровых уравнений для проницаемости *in vitro* для человека и крысы показывает, что все 3 дескриптора в уравнениях имеют одно и тоже направление вкладов: α и ΣQ^- повышают $\log BB$, а ΣC_a – понижает. Что касается величин коэффициентов при этих дескрипторах в уравнениях (6) и (12), они несколько отличаются и выходят за рамки ошибки их оценки, однако на уровне изученных небольших выборок соединений количественная оценка различий значений этих соединений вряд ли целесообразна в виду небольших интервалов значений этих дескрипторов в изученных 2 рядах соединений.

Таким образом, проведенное КССА моделирование взаимосвязи физико-химических параметров и проницаемости через ГЭБ для крысы и человека на уровне *in vitro* продемонстрировало существенное влияние Н-связанной акцепторной способности молекул, понижающей проницаемость, а также молекулярной поляризуемости и суммы отрицательных зарядов, повышающих эту способность для монофункциональных химических соединений. Дальнейшее обсуждение конкуренции указанных межмолекулярных взаимодействий будет нами продолжено для соединений, содержащих несколько функциональных групп.

Наибольший интерес представляет создание устойчивых прогностических моделей на уровне *in vivo*. Возникает вопрос о возможности использования для расчета проницаемости на уровне *in vivo* полученной в этой работе модели взаимосвязи структура – проницаемость на уровне *in vitro*. Нами были найдены в литературе значения $\log BB$ *in vivo* для крыс для 6 соединений, имеющие не более 1 активного центра (propargyl alcohol, acrylonitrile, phenyl-N-tert-butyl nitro-ne, propofol, pyrene, water) [12]. Экспериментальные данные для этих соединений приведены также в табл. 1. Использование уравнения (12) для крыс привело к оценке $\log BB$ *in vivo* крыс для указанных соединений со стандартным отклонением $SD = \pm 0,23$, что находится на уровне ошибки эксперимента.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки (Госконтракт № 07.514.11.4118).

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Бредбери, *Концепция гематоэнцефалического барьера (пер. с англ.)*, Медицина, Москва (1983).
2. Y. Takakura, K. L. Audus, R. T. Borchardt, *Adv. Pharmacol.*, **22**, 137 – 165 (1991).
3. R. Egleton, T. Davis, *Am. Soc. Experiment. NeuroTher.*, **2**(1), 44 – 53 (2005).
4. Y. Chen, Q. Zhu, J. Pan, et al., *Computer Methods Programs in Biomed.*, **95**(3), 280 – 287 (2009).
5. L. Zhang, H. Zhu, T. I. Oprea, et al., *Pharm. Res.*, **25**(8), 1902 – 1914 (2008).
6. H. Waterbeemd, G. Gamenisch, G. Folkers, O. A. Raevsky, *Quant. Struct.-Act. Relat.*, **15**, 480 – 490 (1996).
7. C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Del. Rev.*, **23**, 3 – 25 (1997).
8. H. van de Waterbeemd, G. Camenisch, G. Folkers, et al., *J. Drug Targeting*, **6**, 151 – 165 (1998).

9. M. Adenot, R. J. Lahana, *Chem. Inf. Comput. Sci.*, **44**, 239 – 248 (2004).
10. Y. H. Zhao, M. H. Abraham, A. Ibrahim, et al., *J. Chem. Inf. Model.*, **47**, 170 – 175 (2007).
11. C. J. W. Meulenber, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **165**, 206 – 216 (2000).
12. D. A. Konovalov, D. Coomans, E. Deconinck, Y. V. Heyden, *J. Chem. Inf. Model.*, **47**, 1648 – 1656 (2007).
13. О. А. Раевский, В. Ю. Григорьев, С. В. Трепалин, *Программа HYBOT*, Роспатент № 990090 (26.02.1999).
14. О. А. Raevsky, in: *Molecular Drug Properties. Measurement and Prediction*, R. Mannhold (eds.), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim (2008), pp. 127 – 154.
15. О. А. Raevsky, S. L. Solodova, O. E. Raevskaya, et al., *Biochemistry (Moscow), Suppl. B: Biomed. Chemistry*, **6**(1), 31 – 38 (2012).

Поступила 12.10.11

QUANTITATIVE RELATIONSHIP BETWEEN THE CHEMICALS STRUCTURE AND BBB-CROSSING ABILITY OF ORGANIC COMPOUNDS

O. A. Raevsky^{1*}, S. L. Solodova¹, O. E. Raevskaya¹, and R. M. Mannhold²

¹ Department of Computer-Aided Molecular Design, Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Moscow oblast, 142432 Russia;

² Molecular Drug Research Group, Medical Faculty; Heinrich-Heine-Universität Dusseldorf, 40225 Dusseldorf, Germany;

* e-mail: raevsky@ipac.ac.ru

Drug ability to penetrate through the blood brain barrier (BBB) is an important pharmacological property of substances. Chemicals penetrate from blood to brain by passive diffusion or by active transport (carrier proteins). Data on modeling the quantitative structure–activity relationship (QSAR) between the chemicals structure and BBB-crossing ability are presented for organic compounds with one active center (functional group with strong donor – acceptor center). The study is based on published data for *in vitro* logBB in humans (35 chemicals) and rats (42 chemicals), descriptors calculated by the HYBOT program package, and experimental distribution coefficients. It is shown that important factors are (i) the influence of H-bond acceptor ability of molecules, which reduces the BBB permeability, and (ii) the molecular polarizability and the sum of negative charges, which increase this ability for monofunctional chemicals.

Key words: Blood brain barrier, H-bond, physicochemical descriptors, HYBOT, logBB