

О. А. Раевский, С. В. Трепалин, В. Ю. Григорьев, С. Л. Солодова, А. В. Ярков,
О. Е. Раевская

КОМПЬЮТЕРНЫЙ РАСЧЕТ ПРОНИЦАЕМОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Институт физиологически активных веществ РАН, 142432, г. Черноголовка Московской обл.,
Северный проезд, 1, E-mail: raevsky@ipac.ac.ru

Исследована взаимосвязь структура — активность на основе анализа выборок веществ с известными величинами проницаемости через гематоэнцефалический барьер с использованием созданной авторами компьютерной программы.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер; Н-связь; АМТ-модель; КССА; НУВОТ-дескрипторы; logBB.

Нарушения деятельности центральной нервной системы (ЦНС) во многих случаях являются результатом влияния на организм различных эндо- и экзогенных факторов. Для обеспечения нормального функционирования ЦНС организмом в процессе эволюции был выработан ряд защитных механизмов, которые обеспечивают надежность функционирования ЦНС даже в агрессивных условиях. Одним из важнейших защитных механизмов является гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Под этим термином условно объединяют совокупность анатомических и функциональных систем, которые поддерживают постоянство и регулируют состав внутренней среды головного и спинного мозга [1, 2].

ГЭБ регулирует распределение различных веществ между током крови и мозгом, и обладает высокой избирательностью. Барьерная функция состоит в предотвращении проникновения вредных веществ из крови в мозг и их активном выведении в тех случаях, если они каким-то образом попали в ЦНС. ГЭБ играет ведущую роль в возникновении таких патологий, как инсульты, микробные инфекции, черепно-мозговые травмы, нейродегенеративные заболевания, которые, в свою очередь, могут приводить к изменениям проницаемости ГЭБ. С другой стороны, ГЭБ ограничивает проницаемость в ЦНС многих лекарственных препаратов, что может служить препятствием при терапии ряда заболеваний центральной нервной системы. Детально этот вопрос обсуждается в нашем недавно опубликованном обзоре [3].

Транспорт химических соединений из крови в мозг преимущественно осуществляется посредством пассивной диффузии. Пассивная диффузия реализуется по градиенту концентрации из тока крови в мозг без энергетических затрат. Происходит также транспорт из мозга в кровь за счет связывания веществ с полигликопротеином (P-gp). Структура этого белка в настоящее время установлена не полностью, что затрудняет процесс моделирования его взаимодействия с лекарственными веществами.

В связи с важностью вышеуказанных процессов в литературе в настоящее время накопилась масса публикаций, посвященных установлению взаимосвязи

структуры органических соединений и лекарств и их проницаемостью через ГЭБ методом пассивной диффузии. В этих работах применяются различные методы установления количественной связи структура — активность (КССА), включая искусственные нейронные сети и метод опорных векторов. А в качестве дескрипторов используются самые разнообразные топологические, квантово-химические, физико-химические, двух- и трехмерные характеристики веществ. Тем не менее, к данному моменту не установлена точно даже форма (линейная или нелинейная) зависимости проницаемости органических соединений и лекарств от структурных и физико-химических параметров. Недавно нами опубликованы 2 статьи, связанные с рассматриваемой тематикой, в которых демонстрируется решающая роль водородных связей в транспорте химических соединений и лекарств в организме человека [4, 5].

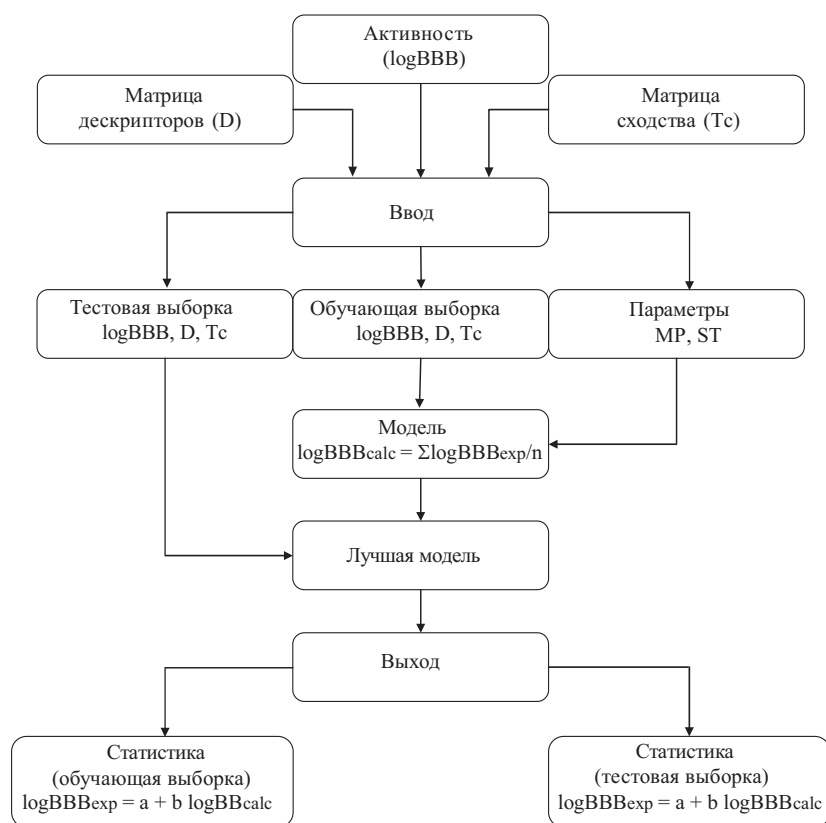
В настоящей работе описывается метод расчета проницаемости органических соединений и лекарств через ГЭБ.

Экспериментальная часть

Обучающая выборка была сформирована на основе публикаций Абрахама [6] и Келдера [7], содержащих сведения о проницаемости через ГЭБ путем пассивного транспорта 298 соединений, использовались значения логарифмов отношений концентраций вещества в мозге и крови в опытах на крысах (log BB). С целью проверки устойчивости модели исходные 298 соединений разбивали на обучающую (239 соединений) и тестовую (59 соединений) выборки. Также в качестве внешней тестовой выборки использовались данные по logBB для 5 дополнительных соединений, не включенных в общую обучающую выборку (298 соединений).

Описание программы. В основу алгоритма положена развитая недавно нами модель расчета АМТ [8, 9]. В рамках этой модели значение рассматриваемого свойства рассчитывается как среднее арифметическое значение свойства для одной или нескольких пар ближайших структурно-родственных соединений. При этом в каждой паре один из соседей должен иметь

Принципиальная схема расчета



Примечание: D – дескрипторы, Tc – индекс Танимото, МР – число молекулярных пар, ST – порог сходства.

большее, а второй сосед меньшее (или наоборот) значение используемого дескриптора по отношению к дескриптору рассматриваемого соединения. В этом подходе каждый дескриптор используется по отдельности, то есть один дескриптор — одна модель, и из совокупности таких моделей выбирается одна или несколько моделей с наилучшими статистическими критериями. В этом методе расчета использовались 33 физико-химических дескриптора, рассчитанные программой НУВОТ [10]. Проведенная работа по использованию этих дескрипторов показала, что 3 модели, основанные на различных одиночных дескрипторах: $\Sigma(Ead)$ — сумма энтальпийных акцепторных и донорных факторов, $\Sigma(Cad)$ — сумма свободно энергетических водородносвязанных акцепторных и донорных факторов, а также композитный дескриптор, $\Sigma(Cad)/\alpha$,

где α — молекулярная поляризуемость, приводят к стабильным моделям.

На общей обучающей выборке из 298 соединений модели, основанные на отдельном использовании каждого из указанных дескрипторов, привели к следующим значениям квадрата коэффициента корреляции и стандартного отклонения: 0,594 и 0,406; 0,588 и 0,409; 0,577 и 0,415 соответственно.

Как указывалось выше, в рассматриваемых моделях используются одиночные дескрипторы. Однако на финальной стадии исследования можно получить согласованную модель с использованием результатов расчета рассматриваемого свойства. В этом случае в качестве конечного результата можно использовать среднее арифметическое рассчитанных значений из моделей по отдельным дескрипторам. Применение такого под-

Результаты расчета величин logBB тремя различными моделями, основанными на одном дескрипторе

Внешний тестовый ряд	Smile	logBB AMP				logBB _{exp}
		(ΣCad)	($\Sigma Cad/\alpha$)	(TPSA)	D/3	
1 loperamide	<chem>Clc1ccc(cc1)C4(O)CCN(CCC(c2ccccc2)(c3ccccc3)C(=O)N(C)C)CC4</chem>	0,45	0,94	0,45	0,61	0,77
2 chlorpromazine	<chem>CN(C)CCCN1c2ccccc2Sc3c1cc(cc3)Cl</chem>	1,02	1,02	0,70	0,91	0,84
3 Y-G16	<chem>NCCc1nccs1</chem>	0,25	0,25	-0,14	0,12	0,19
4 terfenadine	<chem>OC(c1ccccc1)(c2ccccc2)C4CCN(CCCC(O)c3ccc(c3)C(C)(C)C)CC4</chem>	0,45	0,70	0,45	0,53	0,64
5 Y-G9	<chem>[O-][N+](=O)C=C(NC)NCCSCc1oc(cc1)CN(C)C</chem>	-1,03	-1,03	-1,27	-1,11	-1,23

хода для 3 указанных выше лучших моделей ($\Sigma(E_{ad})$, $\Sigma(C_{ad})$, $\Sigma(C_{ad})/\alpha$) приводит к следующим результатам $R^2 = 0,641$ и $SD = 0,382$. Последняя цифра близка к значению SD , равному 0,370, полученному при корреляции экспериментальных значений $\log BB$ одних и тех же соединений, взятых из разных источников. Это свидетельствует о том, что полученная нами финальная модель имеет стандартное отклонение на уровне ошибки экспериментального определения этого параметра. Схема расчета представлена на рисунке.

Согласно указанной схеме на первом этапе рассчитываются матрицы используемых дескрипторов и структурного сходства для рассматриваемых соединений, а затем осуществляется расчет указанной модели. Результаты расчета $\log BB$ по указанной фиксированной модели регистрируются на выходном файле.

Описанный метод расчета использован нами в созданной программе, зарегистрированной в установленном порядке в Федеральной службе по интеллектуальной собственности [11].

На заключительном этапе для тестирования описанной схемы расчета привлечены данные по проницаемости 5 соединений [12, 13], не входящих в составленную нами выборку. Для этих веществ был экспериментально установлен характер действия: 3 вещества с пассивным механизмом его транспорта (loperamide, chlorpromazine, Y-G16) и 2 вещества с активным механизмом транспорта (terfenadine, Y-G9). Результаты расчета приведены в таблице. Из таблицы очевидно, что не только соединения с пассивным транспортом, но и 2 соединения, имеющие существенный вклад активного транспорта в проницаемость через ГЭБ, хорошо описываются предложенной моделью (таблица). Это позволяет предположить, что разработанный метод расчета может быть применен к соединениям, проникающим через ГЭБ по различным механизмам. Привлечение в нашей дальнейшей работе новых дополнительных данных для соединений с различными

механизмами транспорта позволит проверить это предположение.

Очевидно, что указанный подход представляет особую ценность для крупных фармацевтических компаний, которые занимаются постоянным поиском новых оригинальных лекарственных веществ и имеют собственные базы данных, содержащие множество структурно разнообразных химических соединений.

Работа выполнена в рамках государственного контракта № 07.514.11.4118.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Бредбери, *Концепция гематоэнцефалического барьера (пер. с англ.)*, Медицина, Москва (1983).
2. В. М. Покровский, Г. Ф. Коротько, В. И. Кобрин и др., *Физиология человека: Учебник*, Медицина, Москва (1997).
3. О. А. Raevsky, S. L. Solodova, A. A. Lagunin, V. V. Poroikov, *Biochem. (Moscow) Suppl. Ser. B: Biomed. Chem.*, **7**, 95 – 107 (2013).
4. О. А. Raevsky, S. L. Solodova, O. E. Raevskaya, et al., *Biochem. (Moscow) Suppl. Ser. B: Biomed. Chem.*, **6**, 31 – 38 (2012).
5. О. А. Раевский, С. Л. Солодова, О. Е. Раевская, Р. Манхольд, *Хим.-фарм. журн.*, **46**(3), 3 – 8 (2012).
6. M. H. Abraham, A. Ibrahim, Y. Zhao, W. E. Acree, *J. Pharm. Sci.*, **95**, 2091 – 2100 (2006).
7. J. Kelder, P. D. J. Grootenhuis, D. M. Bayada, et al., *Pharm. Res.*, **16**, 1514 – 1519 (1999).
8. О. А. Raevsky, V. Yu. Grigor'ev, E. A. Modina, A. Worth, *SAR QSAR Environ. Res.*, **21**, 265 – 275 (2010).
9. О. А. Raevsky, V. Yu. Grigor'ev, E. A. Modina, A. Worth, *Mol. Inf.*, **30**, 267 – 275 (2011).
10. О. А. Raevsky, V. S. Skvortsov, *3D HYBOT program*, Russian State Patent Department, № 004612207.
11. Программа зарегистрирована Федеральной службой по интеллектуальной собственности (№ 2012614339), правообладатель ЗАО НВК «ВИСТ», авторы программы являются авторами этой статьи.
12. P. Crivori, B. Reinach, D. Pezzetta, I. Poggesi, *J. Mol. Pharm.*, **3**, 33 – 44 (2006).
13. S. R. Mente, F. Lombardo, *J. Comp. Aid. Mol. Design.*, **19**, 465 – 481 (2005).

Поступила 01.10.12

COMPUTER SIMULATION OF DRUG PENETRATION THROUGH BLOOD BRAIN BARRIER

O. A. Raevsky*, S. V. Trepalin, V. Yu. Grigor'ev, S. L. Solodova, A. V. Yarkov, and O. E. Raevskaya

Department of Computer-Aided Molecular Design, Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Moscow oblast, 142432 Russia
* e-mail: raevsky@ipac.ac.ru

The quantitative structure-activity relationship (QSAR) of drugs has been studied based on an analysis of the sets of substances with known blood brain barrier penetration ability. The analysis was performed using an original computer program.

Keywords: blood brain barrier, H-bond, AMT model, quantitative structure-activity relationship (QSAR), HYBOT descriptors