

А. П. Косинская, Л. Н. Огниченко, А. Муатс, А. В. Кузьмина,
В. Б. Ларионов, В. Е. Кузьмин

QSAR-анализ проникающей способности органических веществ относительно поверхности гематоэнцефалического барьера

(Представлено академиком НАН Украины С. А. Андронатом)

Получены адекватные модели QSAR структура – $\log PS$ для органических соединений различных классов. Оценено относительное влияние различных физико-химических факторов и молекулярных фрагментов на проникающую способность молекул через гематоэнцефалический барьер.

Из всех гистогематических барьеров (гематоплацентарный, гематоофтальмический и др.) наибольшее внимание в изучении строения, функционирования, изменения барьерных показателей уделяется гематоэнцефалическому барьеру (ГЭБ). ГЭБ — физиологический барьер между кровеносной и центральной нервной системами. Главная функция ГЭБ — поддержание гомеостаза мозга; кроме того, он выполняет также функцию высокоселективного фильтра, через который из кровеносного русла в мозг поступают питательные вещества, а в обратном направлении выводятся продукты жизнедеятельности нервной ткани [1]. Для успешной терапии ряда заболеваний центральной нервной системы (ЦНС): (болезнь Альцгеймера, инсульты, опухоли мозга и др.) необходим быстрый и легкий доступ лекарственных средств из крови в мозг путем преодоления ГЭБ.

Одним из параметров, характеризующих проникновение веществ через ГЭБ, является величина поверхности проникновения (permeability surface) — $\log PS$, где P , $\text{см} \cdot \text{с}^{-1}$ — проницаемость капилляров; S , $\text{см}^2/\text{г}$ — площадь поверхности капилляров [2]. Применение теоретических методов (QSAR/QSPR) расчета величин, характеризующих проницаемость веществ через ГЭБ по структурам этих веществ, является достаточно актуальной задачей. Разработка новых препаратов для ЦНС более затруднительна, чем для лекарственных препаратов в целом, поскольку осуществить ее невозможно без изучения проницаемости ГЭБ. В настоящее время известно немного работ, посвященных оценке $\log PS$ методами QSAR, например [3]. Как правило, эти публикации базируются на частных примерах и малочисленных выборках, при этом модели QSAR не проверены на внешних тестовых выборках, кроме того, они не всегда интерпретируемы [4].

Целью настоящего сообщения было построение моделей QSAR с использованием симплексного подхода [5] и анализ влияния различных структурных факторов на проникновение веществ через ГЭБ для расширенной выборки данных по $\log PS$. Фактически данная работа — первое систематическое исследование влияния структуры соединений различных классов на параметр $\log PS$. Отличительной ее особенностью является также верификация и интерпретация результатов.

Объект исследования — выборка из 89 органических соединений с известным показателем $\log PS$ [4, 6]. Четырнадцать молекул из данного набора были отобраны в выборку

Таблица 1. Статистические характеристики моделей QSAR

Модель	Число дескрипторов	R^2	Q^2	R_{ts}^2	S_{ws}	S_{ts}	Y-Scrambling	
							R_{Y-scr}^2	Q_{Y-scr}^2
1	36	0,92	0,82	0,88	0,36	0,37	$0,18 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,02$
2	44	0,89	0,78	0,84	0,39	0,47	$0,21 \pm 0,03$	$0,10 \pm 0,02$
3	23	0,84	0,79	0,72	0,46	0,62	$0,15 \pm 0,02$	$0,04 \pm 0,02$
4	32	0,88	0,78	0,67	0,39	0,73	$0,18 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,02$
5	27	0,88	0,82	0,81	0,39	0,57	$0,08 \pm 0,02$	$0,08 \pm 0,02$
Консенсусная модель		0,91	—	0,78	—	0,55	—	—

Примечание. R^2 — коэффициент детерминации для обучающей выборки; Q^2 — коэффициент детерминации в условиях скользящего контроля (leave-one-out); R_{ts}^2 — коэффициент детерминации для тестовой выборки; S_{ts} — стандартное отклонение для тестовой выборки; S_{ws} — стандартное отклонение для обучающей выборки; R_{Y-scr}^2 — коэффициент детерминации для процедуры Y-scrambling; Q_{Y-scr}^2 — коэффициент кросс-валидации для процедуры Y-scrambling.

для внешнего теста. Для этого молекулы были упорядочены, согласно значениям их $\log PS$, и затем каждая шестая молекула в этом ряду была отобрана во внешний тест. Для выборки из оставшихся семидесяти пяти молекул была проведена процедура пятикратной внешней кросс-валидации [5]. Для расчета структурных дескрипторов использовали симплексное представление молекулярной структуры (СПМС). Основой для описания в методе СПМС являются симплексы — четырехатомные фрагменты фиксированного состава, структуры [5]. Для построения моделей были использованы 2D* связанные симплексы, атомы в которых дифференцировали по типу, частичным зарядам, липофильности, поляризуемости, способности выступать донором/акцептором водородной связи, характеристикам вандерваальсовых взаимодействий [7–9].

Для установления связи структура — $\log PS$ применялся метод проекций на латентные структуры (PLS — Projection of Latent Structures) [10]. Для исключения возможности ложных корреляций использовалась процедура Y-scrambling — построение моделей методом случайного подбора коэффициентов [5].

В результате исследования получены адекватные модели QSAR с высокими статистическими показателями (табл. 1). Для прогноза и интерпретации использовалась консенсусная модель как результат пятикратной кросс-валидации [5]. На основе анализа вошедших в консенсусную модель структурных параметров было обнаружено, что проникновение веществ через ГЭБ в значительной степени обусловлено электростатическим фактором (32%). Вероятно, распределение зарядов на атомах существенно влияет на проникновение веществ через полярные зоны на поверхности ГЭБ. Гидрофобные параметры, природа атомов и вандерваальсовы взаимодействия играют также важную роль (22, 23 и 16% соответственно). Высокий вклад липофильности можно объяснить химической природой эндотелия, состоящего из фосфолипидов, что объясняет рост способности молекул преодолевать физиологические барьеры с увеличением их липофильности. Вандерваальсовы взаимодействия по всей вероятности определяют ориентацию молекул гидрофобными центрами к поверхности эндотелия ГЭБ.

В рамках симплексного подхода можно определить вклады различных молекулярных фрагментов в исследуемое свойство [5]. В результате такого анализа были выделены некоторые фрагменты молекул, способствующие или препятствующие проникновению веществ через ГЭБ (табл. 2). Отрицательно влияет на проникающую способность молекул наличие

*Учитывается только информация из структурных формул.

Таблица 2. Молекулярные фрагменты, влияющие на величину $\log PS$





Повышающие $\log PS$	–F, –Cl, Alk, $N(C_2H_5)_2$ 
Понижающие $\log PS$	–COOH, –NH ₂ , –OH  ,  , 

Таблица 3. Прогноз $\log PS$ для внешней тестовой выборки

Название молекул	$\log PS$ (эксперим.)	Consensus	Название молекул	$\log PS$ (эксперим.)	Consensus
3-Hydroxykynurenine	–4,49	–4,32	L-Glycine	–3,50	–3,70
Acomplia	–1,60	–1,23	Iodoantipyrine	–1,10	–2,09
Amantadine	–2,71	–2,45	L-Leucine	–4,08	–3,35
Bupropion	–1,52	–1,88	Methotrexate	–3,90	–4,66
Compound95005	–2,11	–1,72	Phenytoin	–2,07	–2,75
Digoxin	–4,30	–4,65	Risperidone	–1,81	–1,73
Ethosuximide	–2,47	–2,51	Theobromine	–3,00	–3,25
$R_{\text{ex.ts}}^2 = 0,82$					

полярных групп, а также доноров водородной связи. В то же время наличие ароматических фрагментов, атомов галогенов, а также других фрагментов, повышающих липофильность молекулы, способствует росту их проникающей способности.

Нами было проведено внешнее тестирование на четырнадцать молекулах. Полученные результаты свидетельствуют о высокой предсказательной способности консенсусной модели ($R_{\text{ex.ts}}^2 = 0,82$) (табл. 3).

Таким образом, были получены адекватные и интерпретируемые модели QSAR с высокой прогнозирующей способностью параметра $\log PS$, характеризующего способность молекул проникать через ГЭБ. Как прикладной аспект данной работы планируется реализация соответствующих моделей QSAR в виде экспертной системы для медицинских химиков и фармакологов, разрабатывающих лекарственные препараты для центральной нервной системы.

1. *Pardridge W. M., Adenot M. A., Abraham M. H., Mayer U.* The Blood-Brain Barrier and Drug Delivery to the CNS. – New York: Springer, 2001. – 247 p.
2. *Dagenais C., Avdeef A., Tsinman O., Dudley A.* P-Glycoprotein Deficient Mouse *in situ* Blood-Brain Barrier Permeability and its Prediction using an in combo PAMPA Model // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2009. – **38**. – P. 121–137.
3. *Xingrong Liu, Meihua Tu, Rebecca S. Kelly* Development of a computational approach to predict blood-brain barrier permeability // *Cuiping Chen. Drug. Metab. Dispos.* – 2004. – **1**. – P. 132–139.
4. *Lanevskij K., Japertas P., Didziapetris R., Petrauskas A.* Ionization-Specific prediction of Blood-Brain Permeability // *J. Pharm. Sci.* – 2009. – **1**. – P. 122–134.
5. *Kuz'min V. E., Artemenko A. G., Muratov E. N. et al.* Virtual screening and molecular design based on hierarchical QSAR technology // In: *Recent Advances in QSAR Studies* / Eds. T. Puzyn, J. Leszczynski, M. Cronin. – London: Springer, 2010. – P. 127–176.
6. *Murakami H., Takanaga, Matsuo H., Ohtani H., Sawada Y.* Comparison of blood-brain barrier permeability in mice and rats using *in situ* brain perfusion technique // *Am. J. Phys. Heart Circ. Physiol.* – 2000. – **279**. – P. 1022–1029.
7. *Jolly, W. L., Perry W. B.* Estimation of atomic charges by an electronegativity equalization procedure calibration with core binding energies // *J. Am. Chem. Soc.* – 1973. – **95**. – P. 5442–5450.

8. Wang R., Fu Y., Lai L. A new atom-additive method for calculating partition coefficients // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 1997. – **37**. – P. 615–621.
9. Иоффе Б. В. Рефрактометрические методы химии. – Ленинград: Химия, 1983. – 350 с.
10. Rännar S., Lindgren F., Geladi P., Wold S. A PLS Kernel Algorithm for Data Sets with Many Variables and Fewer objects. Part 1: Theory and Algorithm // J. Chemometrics. – 1994. – **8**. – P. 111–125.

Фізико-хімічний інститут
и.м. А. В. Заболотного НАН України, Одеса

Поступило в редакцію 15.02.2013

**Г. П. Косінська, Л. М. Огніченко, А. Муатс, А. В. Кузьміна,
В. Б. Ларіонов, В. Є. Кузьмін**

QSAR-аналіз проникної здатності органічних сполук відносно поверхні гематоенцефалічного бар'єру

Отримано адекватні моделі QSAR структура – log PS для органічних сполук різних класів. Оцінено відносний вплив різних фізико-хімічних факторів і молекулярних фрагментів на проникну здатність молекул через гематоенцефалічний бар'єр.

**A. P. Kosinskaya, L. N. Ognichenko, A. Muats, A. V. Kuz'mina,
V. B. Larionov, V. E. Kuz'min**

QSAR analysis of blood-brain barrier permeability for organic compounds

Valid and robust QSAR models with high predictive ability for the permeation surface-product (PS) are obtained, and the relative influence of physico-chemical parameters and molecular fragments on the blood-brain barrier permeability is calculated.