

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ «СТРУКТУРА- СВОЙСТВО» ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ МЕТОДАМИ QSAR

COMPUTER MODELING FOR THE STUDY OF THE «STRUCTURE-PROPERTY» DEPENDENCE OF CHEMICAL COMPOUNDS BY QSAR METHODS

Захарова Екатерина Константиновна
кандидат химических наук

Zakharova Ekaterina Konstantinovna
PhD in Chemistry

Похлебин Александр Андреевич

Pokhlebin Alexander Andreevich

Сидорова Алла Денисовна

Sidorova Alla Denisovna

Волгоградский государственный
медицинский университет

Volgograd State Medical University

E-mail: ekzakharova1@gmail.com

Резюме

В настоящее время появляются новые подходы к компьютерному моделированию веществ, улучшаются существующие алгоритмы и разрабатываются более точные методики расчета свойств молекул. В данной статье описаны наиболее популярные платформы для предсказания фармакологической активности органических веществ, их преимущества и недостатки, принцип работы. Приведены количественные соотношения «структура-активность», полученные на конкретных примерах соединений различного спектра действия с помощью QSAR-моделирования с целью выявления потенциальных лекарственных соединений.

Ключевые слова: компьютерное моделирование, методы QSAR, энергия связывания, фармакокинетика, цитотоксичность.

Summary

Currently, new approaches to computer modeling of substances are emerging, existing algorithms are being improved, and more accurate methods are being developed for calculating the properties of molecules. This article describes the most popular platforms for predicting the pharmacological activity of organic substances, their advantages and disadvantages. Quantitative structure-activity relationships are presented, obtained using specific examples of compounds with different spectrums of action using QSAR modeling in order to identify potential drug compounds.

Key words: computer modeling, QSAR methods, binding energy, pharmacokinetics, cytotoxicity

Библиографическая ссылка на статью

Захарова Е.К., Похлебин А.А., Сидорова А.Д. Компьютерное моделирование для исследования зависимости «структура-свойство» химических соединений методами QSAR // Innova. - 2023. - Т.9 № 4. – С.21-27.

References to the article

Zakharova E.K., Pokhlebin A.A., Sidorova A.D. Computer modeling for studying the «structure-property» dependence of chemical compounds using QSAR methods // Innova. - 2023. - T.9 № 4. – C.21-27.

В настоящее время новые лекарственные препараты должны проходить ряд доклинических и клинических испытаний перед тем, как попасть на фармацевтический рынок. Весь цикл испытаний и регистрация препарата может длиться более десятка лет.

Неудовлетворительный результат на любом этапе исследований приводит к остановке дальнейших испытаний, и в итоге фармацевтические компании несут огромные финансовые убытки, а пациенты не получают качественный лекарственный препарат. Поэтому

есть острая необходимость снижать риски получения неудовлетворительных результатов, и делать это экономически выгоднее на самых первых этапах. Благодаря накопленным знаниям и компьютерным технологиям, появилась возможность предсказывать, как новое вещество будет проникать к своей мишени через биологические барьеры, как будет взаимодействовать с макромолекулами, насколько вещество будет токсично. Всё это можно предсказать ещё до синтеза самого вещества.

С интенсивным развитием вычислительной техники и алгоритмов расчета были предложены новые подходы к представлению структуры молекул и взаимодействия веществ с белками и другими мишенями, а использование искусственного интеллекта в различных комбинаторных подходах позволило более эффективно обрабатывать и анализировать огромные объемы данных, что полезно для предсказания свойств и активности лекарственных соединений [1].

Материалы и методы.

Исследование взаимосвязи между структурой и активностью проводилось по результатам количественных соотношений энергий связывания комплексов белок-лиганд методологией QSAR. Исследование содержит данные из репрезентативной литературы наукометрической базы данных РИНЦ и научных статей ВАК.

Результаты и обсуждение.

Одной из самых часто используемых платформ для предсказания фармакологической активности органических веществ является веб-ресурс PASS online (Prediction of Activity Spectra for Substances). В его основе лежит база данных взаимодействия уже известных органических молекул с биологическими мишенями, в основном это ферменты или рецепторы. Принцип работы PASS состоит в определении зависимости между структурой, которая описывается отдельными функциональными составляющими (дескрипторами) – радикалами, функциональными группами и активностью нового соединения путем сравнения со структурами уже проверенных веществ. Сначала строится двумерная структурная формула соединения и загружается в PASS online в форматах Molfiles или SMILES. Вероятность нахождения определенной фармакологической активности у анализируемого соединения выражается через P_a . Например, если величина P_a равна 0,9, то с вероятностью 90% можно обнаружить данный вид активности у нового соединения [2].

Рассмотрим работу PASS online на примере анализа нового ингибитора 11-бета гидроксистероиддегидрогеназы, который может быть использован в качестве противодиабетического препарата в будущем [3]. Для начала сконструировали формулу нового соединения **1** с помощью программы ChemSketch (рис.1).

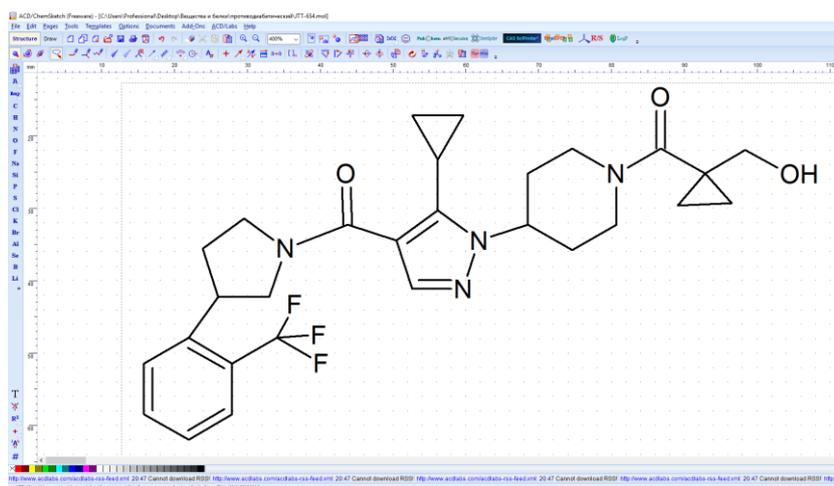
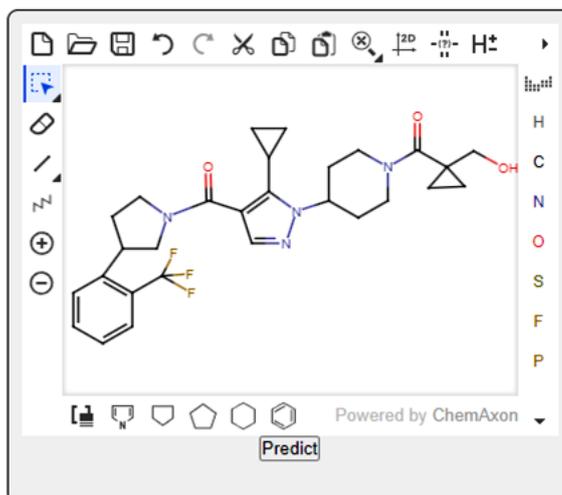


Рис.1. Двумерная формула **1** в программе ChemSketch.

Затем сохранили полученную структуру в формате mol и загрузили в PASS online. Учитывая качественные характеристики вещества, программа выдала спектры

биологической активности, где были рассчитаны вероятности нахождения определенных видов активности у нового соединения (рис.2).



All Pa>Pi Pa>0,3 Pa>0,7

Pa	Pi	Activity
0,829	0,005	Antiobesity
0,618	0,011	Antidiabetic
0,563	0,040	Neurotransmitter uptake inhibitor
0,348	0,003	11-Beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor
0,363	0,020	HIV attachment inhibitor
0,339	0,003	11-Beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitor
0,416	0,138	Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist
0,347	0,078	Transcription factor NF kappa B stimulant
0,347	0,078	Transcription factor stimulant
0,276	0,013	Vasculitis treatment

Рис. 2. Результат расчета биологической активности нового соединения 1 в программе PASS.

Используя собственные алгоритмы компьютерного прогноза, программа PASS online показала, что противодиабетический эффект соединения 1 может быть обнаружен с вероятностью 61,8%.

В системе PASS также есть программа GUSAR, позволяющая рассчитывать токсичность построенных структур. Программа GUSAR Online достаточно проста в использовании и существует в свободном доступе. Для получения результатов пользователю необходимо нарисовать структуру интересующего его соединения во встроенном редакторе формул или вставить файл в формате mol. После этого программа выдает результаты в виде LD50 (мг/кг) и десятичного логарифма этого числа (lgLD50, ммоль/кг) для 5 типов введения:

перорального, внутривенного, внутрибрюшинного, подкожного и ингаляционного, а также для каждого соединения будет определен класс токсичности по классификации OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development). Класс токсичности может иметь значение от 1 до 5. Чем выше значение, тем вещество более токсично.

Для определения класса токсичности нового ингибитора 11-бета гидроксистероиддегидрогеназы [4] была создана двумерная модель соединения в программе ChemSketch и сохранена в формате mol. Результаты для 5 типов введения с классами токсичности программа GUSAR выдает в виде таблицы с обозначениями (рис.3).

Rat IP LD50 Log10(mmol/kg)	Rat IV LD50 log10(mmol/kg)	Rat Oral LD50 log10(mmol/kg)	Rat SC LD50 log10(mmol/kg)
-0,463 in AD	-1,043 in AD	-0,033 in AD	-0,900 out of AD

Rat IP LD50 (mg/kg)	Rat IV LD50 (mg/kg)	Rat Oral LD50 (mg/kg)	Rat SC LD50 (mg/kg)
182,800 in AD	48,060 in AD	491,400 in AD	66,800 out of AD

Acute Rodent Toxicity Classification of Chemicals by OECD Project

Rat IP LD50 Classification	Rat IV LD50 Classification	Rat Oral LD50 Classification	Rat SC LD50 Classification
Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 4 in AD	Class 3 out of AD

IP - Intraperitoneal route of administration
 IV - Intravenous route of administration
 Oral - Oral route of administration
 SC - Subcutaneous route of administration

in AD - compound falls in applicability domain of models
 out of AD - compound is out of applicability domain of models

Рис.3. Полученные данные токсичности для соединения 1:

IP – внутрибрюшинный путь введения, IV – внутривенный путь введения, Oral – пероральный путь введения, SC – подкожный путь введения,
 In AD – соединение попадает в область применения моделей, out of AD – соединение не попадает в область применения моделей.

Чем более детально будут описаны характеристики органических молекул и их взаимодействия с биомишенями, тем глубже будет понимание между связью структура-активность. Программа Chimera предоставляет огромный набор инструментов для интерактивной визуализации молекулярных структур. Программа позволяет рассчитывать геометрические параметры молекул (площадь поверхности, углы связей, объем), места контактов и столкновений, возможные конформации белков. Также есть возможность проводить выравнивания аминокислотных последовательностей для выявления степени родства между белками разных видов организмов, чтобы иметь возможность использовать в экспериментах наиболее доступные белки.

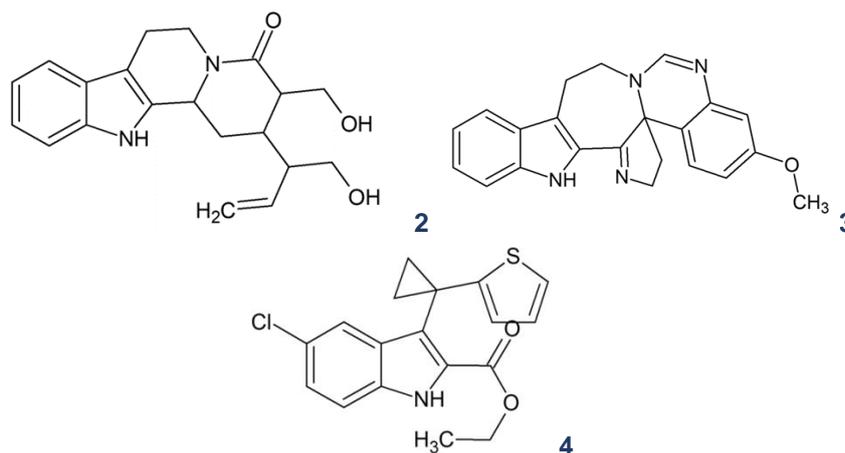
Для прогнозирования фармакокинетики нового соединения необходимо рассчитывать значения константы диссоциации (pKa) и коэффициент распределения (logP), что можно сделать с помощью платформы Chemaxon. Также Chemaxon имеет в своем арсенале программы для визуализации и рисования органических структур, а также поиска соединений в химических базах данных.

Один из главных вопросов, который возникает при разработке нового соединения, какие именно дескрипторы должны быть в структуре для лучшего связывания молекулы с биологической мишенью. Ответ на этот вопрос

помогает найти программа Chem3D. Эта программа позволяет работать с белковыми молекулами, которые могут выступать в качестве биомишеней для будущего соединения. Интересующий белок, который участвует в патогенезе заболевания, ищем в специализированной базе данных PDB (Protein data bank). Программа Chem3D позволяет визуализировать белок в трехмерном пространстве и учитывать пространственное расположение нового соединения, что позволяет подбирать наиболее подходящие дескрипторы для образования наиболее прочных связей с аминокислотами.

С помощью программы PYRX можно проводить виртуальный скрининг на предмет выявления потенциальных лекарственных соединений и их мишеней [5]. Программа обладает максимально детализированными инструментами визуализации для выявления всех особенностей связывания лекарственного соединения с макромолекулами. Для скрининга большого количества соединений-кандидатов можно использовать расчет энергии связывания лиганда и белка. Это помогает сразу отбросить соединения с низкими значениями.

В исследовании новых ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) в ряду производных индола были найдены соединения **2**, **3**, **4** с высокими показателями активности ЭК₅₀ (средняя эффективная концентрация):



Далее подбираем белок 1TL1 в базе данных PDB (рис.4).

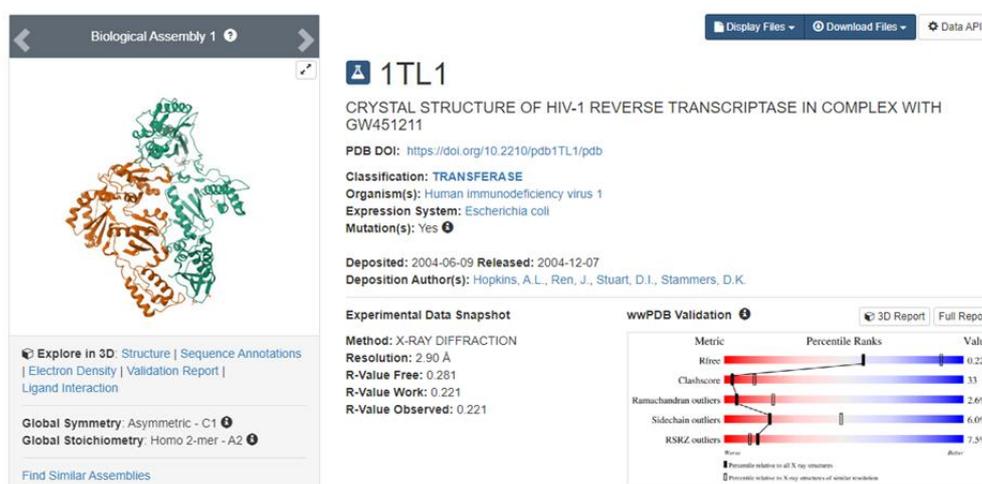


Рис. 4. Экспериментальная модель обратной транскриптазы ВИЧ-1 в комплексе с лигандом в базе данных PDB.

Удалив все сопутствующие лиганды в программе Chem3D, получаем структуру, представленную на рисунке 5.

В программе PYRX рассчитываем энергии связывания каждого соединения с обратной транскриптазой. Полученные результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1. Результаты оценки энергии связывания

Соединение	Значение энергии связывания
2	-9.4
3	-10.7
4	-7.9

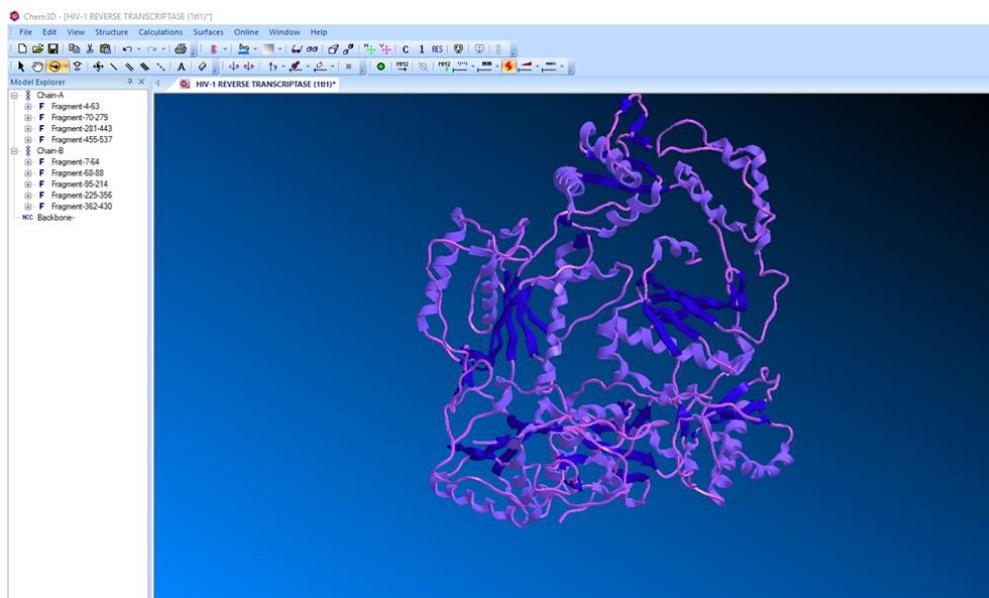
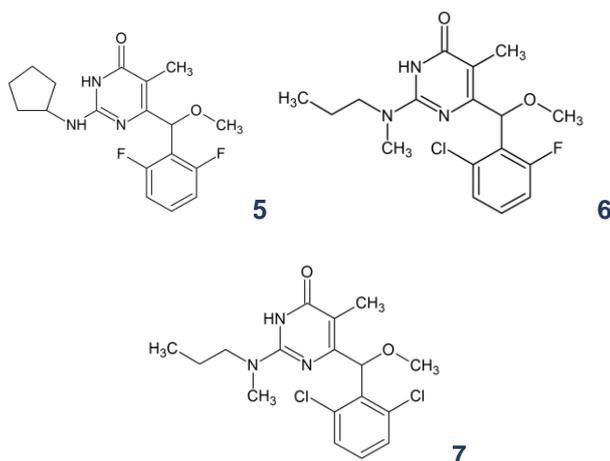


Рис. 5. Визуализация обратной транскриптазы в программе Chem3D.

Также нами были проанализированы ещё одни ненуклеозидные ингибиторы, которые продемонстрировали активность в отношении

обратной транскриптазы ВИЧ [6]. Соединения, у которых были обнаружены наивысшие показатели активности в концентрациях ЭК₅₀:



Соединения **5**, **6**, **7** были построены в программе ChemSketch. С помощью программы PYRX были построены комплексы соединений с обратной транскриптазой ВИЧ и

визуализированы в трехмерном формате. Покажем на примере соединения **6** (рис. 6).

Также были получены значения энергии связывания анализируемых комплексов, которые представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Значения энергии связывания соединений **5**, **6**, **7**

Соединение	Биомишень	Значение энергии связывания
5	обратная транскриптаза ВИЧ-1	-9.1
6	обратная транскриптаза ВИЧ-1	-8.0
7	обратная транскриптаза ВИЧ-1	-7.9

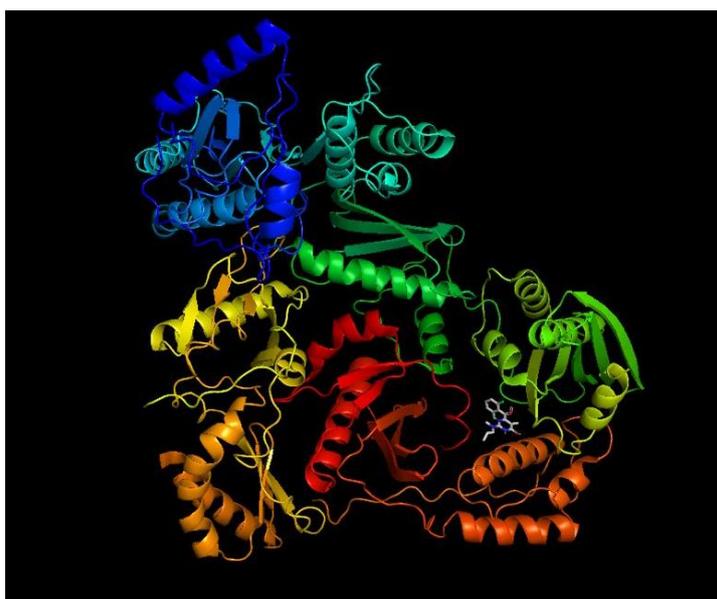


Рис.6. Комплекс соединения 6 и обратной транскриптазы.

Выводы.

Как мы видим, каждая программа имеет свои особенности и преимущества, которые можно и нужно использовать на этапе скрининга новых соединений. С помощью таких платформ с большей вероятностью можно обнаружить соединение, которое пройдет последующие этапы доклинических и клинических исследований. За последние годы компьютерное моделирование веществ стало более точным, быстрым и применимым для широкого спектра задач, связанных с разработкой и тестированием лекарств. Это открывает новые возможности для создания инновационных препаратов и ускоряет процессы фармацевтической индустрии.

Литература.

1. Tian, L., Zhang, S. Mapping drug-target interaction networks. Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC). 2009. – P. 2336-2339.
2. Похлебин, А.А. Дизайн и конструирование новых антиретровирусных препаратов на основе Невирапина / А. А. Похлебин // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины: Сборник статей 81-й международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Волгоград, 19–21 апреля 2023 года. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2023. – С. 297-298.

3. Heitaku, S., Sasase, T., Sotani, T., Maki, M., Katsumi, S., Fukuda, S., Goto, H., Yamamoto, H., Nishiu, J. An 11-Betahydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor, JTT-654 ameliorates insulin resistance and non-obese type 2 diabetes. Biological and Pharmaceutical Bulletin. 2023. – Vol. 46. – P. 969–978.

4. Chen, Q., Wu, C., Zhu, J., Li, E., Xu, Z. Therapeutic potential of indole derivatives as anti-HIV agents: a mini-review. Current Topics in Medicinal Chemistry. 2022. – Vol.22. – P. 993-1008.

5. Захарова, Е.К. Новые нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы - производные Этравирина / Е. К. Захарова, А. И. Желудков // Актуальные вопросы современной медицины: Материалы VI Дальневосточного медицинского молодежного форума. В 2-х частях, Хабаровск, 03–15 октября 2022 года / Отв. редактор И.В. Толстенок. Том Часть 1. – Хабаровск: Дальневосточный государственный медицинский университет, 2022. – С. 205-206.

6. Захарова, Е.К. Синтез и исследование новых функциональных производных 6-[(2,6-дигалогенфенил)(метокси)метил]пиримидин-4(3H)-она: специальность 02.00.03 "Органическая химия": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата химических наук / Захарова Екатерина Константиновна. – Волгоград, 2015. – 22 с.