

Звежинский С.А., Попков К.В.

QSAR-МОДЕЛИРОВАНИЕ СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ ТИАГАБИНА

Научный руководитель: д-р биол. наук, доц. Хрусталева В.В., ассист. Яковлева М.А.

Кафедра биохимии

Белорусский государственный университет, г. Минск

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Эпилепсия – хроническое заболевание, характеризующееся возникновением патологических очагов активности в головном мозге и проявляющееся припадками различной формы. В качестве как самостоятельного, так и вспомогательного препарата при парциальных эпилептических припадках применяется тиагабин. Связываясь с GAT1 – системой обратного транспорта ГАМК, тиагабин обеспечивает снижение степени проявления заболевания. Биодоступность данного препарата составляет 96%, транспортируется в связи с альбумином, период полувыведения составляет $T_{1/2} = 5-8$ часов. Выяснение структурных закономерностей влияющих на pIC_{50} для лигандов путем построения QSAR-моделей позволит с большей точностью конструировать лекарственные средства с различной активностью и селективностью, а также снизить их побочное действие путем варьирования pIC_{50} .

Цель: провести QSAR-анализ синтезированных аналогов тиагабина с целью уточнения закономерностей влияния различных химических групп на активность препарата.

Материалы и методы. В работе использован метод систематического обзора литературы. Проведен поиск в базах данных PubMed, Scopus, Google Scholar, eLibrary.ru по ключевым словам: epilepsy, tiagabine analogs, QSAR modeling, pIC_{50} . Была составлена база данных из синтезированных 65 лигандов, являющихся структурными аналогами тиагабина. База включала значение обратного десятичного логарифма от полумаксимальной ингибирующей концентрации pIC_{50} в условиях связывания с мышинным белком системы обратного транспорта гамма-аминомасляной кислоты 1 типа (mGAT1). Происходило вычисление молекулярных предикторов для каждого лиганда. Выбранными предикторами были следующие параметры: количество доноров водорода (D), количество акцепторов водорода (A) при формировании водородной связи, количество подвижных (вращающихся) связей (R), коэффициент сходства с лекарственными средствами в соответствии с правилом Липински (L), значение LogP (мера гидрофобности лиганда), относительная молекулярная масса (M_r). Прогностическая ценность модели в рамках работы оценивалась путем анализа значения коэффициента детерминации R^2 на обучающей и тестирующей выборках.

Результаты и их обсуждение. В результате построения модели машинного обучения была выведена следующая формула: $pIC_{50} = A*0,1742 - D*0,103 - R*0,7097 - L*0,0555 + \text{LogP}*0,121 - 0,1099*M_r + 6,04388$ (константа). Исходя из данных формулы можно сделать вывод, что для повышения эффективности связывания тиагабина необходимо добавление в структуру акцепторов водородных связей и повышение степени липофильности молекулы. Значение R^2 на обучающей выборке составило 0,659, на тестирующей – 0,404. Расхождение в значениях R^2 можно объяснить малым числом лигандов, а также отсутствием кросс-валидации и регуляризации в выборке, что является недостатком программного обеспечения.

Выводы. Применение машинного обучения в нейрофармакологии позволит в будущем прогнозировать pIC_{50} для лигандов с целью регуляции их активности в процессе синтеза с целью уменьшения проявления побочных эффектов и повышения селективности.