

*А.В. Дерявко, А.В. Лишай**

**МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗ СВОЙСТВ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ «СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ-
ТОКСИЧНОСТЬ» НА ПРИМЕРЕ РЯДА НПВС**

Научный руководитель: ст. преп. А.В. Лишай

Кафедра фармацевтической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

**РУП «БЕЛФАРМАЦИЯ», г. Минск*

*H.V. Dziaurauka, N.V. Lishai**

**MODELING AND PREDICTION OF THE PROPERTIES OF BIOLOGICALLY
ACTIVE COMPOUNDS ON THE BASIS OF "STRUCTURE-ACTIVITY-
TOXICITY" ON THE EXAMPLE OF A SERIES OF NSAIDs**

Tutor: senior lecturer N.V. Lishai

Department of Pharmaceutical Chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

**RUP "Belpharmatsiya", Minsk*

Резюме. Компьютерное молекулярное моделирование – один из основных подходов, применяемых в разработке лекарственных средств в настоящее время. Основная цель компьютерного моделирования в современном мире – создать такую модель, которая бы позволяла предсказать активность соединения с высокой степенью сходимости с исследованиями на животных. Это позволяет значительно снизить число неудачных исследований на всех стадиях разработки лекарственных средств. Программа Pass Online позволяет получить ориентировочные данные для дальнейшего исследования, но требует критического взгляда на получаемые результаты и достаточно высокого уровня теоретической подготовки.

Ключевые слова: компьютерное моделирование, лекарственные средства, AutoDock, Pass Online.

Resume. Computer molecular modeling is one of the main approaches currently used in drug development. The main goal of computer simulation in the modern world is to create a model that would allow predicting the activity of a compound with a high degree of convergence with animal studies. This can significantly reduce the number of unsuccessful trials at all stages of drug development. The Pass Online program allows you to obtain indicative data for further research, but requires a critical look at the results obtained and a sufficiently high level of theoretical training.

Keywords: computer modeling, medicines, AutoDock, Pass Online.

Актуальность. Лекарственные средства, разрабатываемые в настоящее время, обладают сложным механизмом действия, разветвленной структурой, для их применения используются различные лекарственные формы и соответственно процесс выпуска на рынок нового соединения стоит все дороже. Доскональное исследование на ранних этапах позволяет снизить нерациональное использование временных, денежных и человеческих ресурсов, а также способствует более продуманному использованию животных в исследованиях *in vivo*. Исходя из этого, можно сделать вывод о возрастании актуальности и важности применения современных подходов, а разнообразие задач, поставленных перед исследователями, и способов их решения различным программным обеспечением с каждым годом

только возрастает. Все это подтверждается тем, что в настоящее время государственные регуляторные органы в области здравоохранения США (FDA) и Европы (EMA) опубликовали официальные указания и инструкции о дальнейшей разработке и использовании методов математического моделирования для анализа данных о лекарственных средствах. При этом не мало важно, что специалисты фармацевтической отрасли чаще всего опираются на данные, полученные с помощью только одной программы, каждая из которых имеет недостатки, компенсируемые только совместным применением нескольких из них.

Цель: провести сравнительный анализ результатов компьютерного моделирования, полученных с помощью программ Pass Online и AutoDock с экспериментальными данными и определить степень их сходимости для соединений из группы НПВС.

Задачи:

1. Выполнить сравнительный анализ данных, полученных с помощью сервиса Pass Online для ряда соединений из группы НПВС с экспериментальной базой.
2. Провести докинг каждой из предсказанных сервисом Pass Online биомолекул с потенциальным лигандом и проанализировать полученные результаты.

Материалы и методы. Объектом исследования в данной работе являются программы для компьютерного моделирования, применяемые в разработке ЛС в настоящее время. Предметом же изучения выбрано проведение сравнительного анализа данных, полученных с помощью современных технологических решений, с доказательной базой. Для проведения сравнительного анализа использовались ацетилсалициловая и салициловая кислоты, а также метамизол натрия и феназон.

Результаты и их обсуждение. В паре «ацетилсалициловая кислота – салициловая кислота» соединение ацетилсалициловая кислота является пролекарством второго – салициловой кислоты. Поэтому сначала проведем анализ именно салициловой кислоты. Из всего спектра предсказанных активностей доказательной базой обладает только одна – «ингибитор бензоат-4-монооксигеназы», не являющаяся основным фармакологическим эффектом данного соединения. Максимальная вероятность проявления эффекта представлена для ингибирования фермента «дегидро-L-гулоната декарбоксилазы», экспериментального подтверждения которого найдено не было. В данном случае докинг проведен не был из-за отсутствия в свободном доступе пространственной модели структуры соединения. Расчёты в программе AutoDock по этой причине были проведены только для 4 ферментов (хлородекон редуктазы (1.1.1.225), тестостерон-17 β -дегидрогеназы (НАДФ⁺) (1.1.1.64), алкан-1-монооксигеназы (1.14.15.3) и арилсульфат сульфотрансферазы (2.8.2.22)). Для всех из них получены низкие значения минимальной энергии связывания, подтверждающие высокую вероятность образования комплекса, лиганд-макромолекула, но никаких доказательств такого взаимодействия как для перечисленных четырех ферментов, так и для пяти не обсужденных ранее найдено не было.

После добавления в структуру ацетила (который после попадания в организм человека отщепляется) программа Pass Online [1] предсказывает совершенно другой спектр потенциальных активностей (совпадает всего 3 пункта из 10). В данном случае присутствует определение «жаропонижающий эффект», обеспечивающий основное применение ЛС, но следует отметить тот факт, что для проведения дальнейшего анализа требуются знания фармакологии и в случае совершенно нового соединения было бы крайне сложно определить механизм проявления данной активности. Кроме того, доказательной базой обладает пункт «ингибитор простагландин-Е2-редуктазы».

Также в спектре предсказанных активностей механизм действия не конкретизирован в случае «фибринолитического» и «антисеборейного» эффектов, которые невозможно объяснить с точки зрения современной фармакологии. Ацетилсалициловая кислота имеет очень длительную историю применения и большую доказательную базу и поэтому вероятность того, что эти эффекты будут когда-либо подтверждены крайне низка.

Для всех остальных ферментов при наличии возможности был проведен расчёт в программе AutoDock [2], подтвердивший возможность образования комплекса ацетилсалициловая кислота-макромолекула, однако никаких доказательств такого взаимодействия не найдено.

В целом, конкретный механизм действия в случае ацетилсалициловой кислоты прописан в 7 случаях из 10, для салициловой – в 10 из 10. Экспериментальное подтверждение для первого соединения имеет 3 пункта, для второго – один.

Для соединений «Метамизол натрия и феназон» предсказана жаропонижающая, противовоспалительная, обезболивающая (представлена также уточняющим пунктом «не-опиоидная») активность. Для метамизола натрия программа также предполагает применение для лечения аутоиммунных заболеваний, которое также конкретизировано предыдущим пунктом «лечение ревматоидного артрита». Также следует отметить тот факт, что для метамизола натрия наибольшая вероятность представлена для жаропонижающей активности, которая для него характерна в меньшей степени. Исходя из того, что оба соединения относятся к классу НПВС, все эти пункты (для метамизола натрия - 7 из 10, для феназона - 4 из 10) в дальнейшем объединены и в качестве макромолекулы в программе AutoDock взята структура ЦОГ-1 и ЦОГ-2. В обоих случаях минимальная энергия связывания с ЦОГ-2 оказалась меньше, что подтверждается экспериментальными данными и находит активное применение в настоящее время.

Кроме эффектов, обеспечивающих непосредственное применение данных ЛС, Pass Online предсказывает активность в отношении цитохрома P450. Для метамизола натрия – как субстрат CYP2B. В данной ситуации взята структура CYP2B6 и в отношении её активность предсказана не совсем верно, так как соединение является индуктором фермента, а не его субстратом. Для феназона предсказано то, что он является субстратом CYP2C18, CYP2A6, CYP2B6 (во всех трех случаях данные подтверждены экспериментально). Наибольшая же вероятность быть активным предложена для CYP2A8, однако никаких данных на

этот счёт не найдено, таким образом подтвердить или опровергнуть данный пункт не представляется возможным на данный момент. Расчёт в программе AutoDock не был проведён для СУР2А8 и СУР2С18 из-за отсутствия структуры белка в pdb формате. Для остальных цитохромов минимальная энергия связывания находится в диапазоне от -4 до -3 в случае феназона, а для метамизола натрия по отношению к СУР2В6 -7,42, что является самым низким показателем из всех рассчитанных. Таким образом, данные, полученные в программе AutoDock, позволяют сделать вывод о высокой вероятности правильного прогноза программы Pass Online, что подтверждается данными, найденными в литературных источниках.

Для метамизола натрия также предсказано ещё две активности, требующие отдельного рассмотрения. Это «антигипоксическая» и «противосудорожная», для которых Pass Online не конкретизирует механизм действия и доказательств которых в литературных источниках нет. Противосудорожная активность для дальнейшего анализа рассмотрена как активность в отношении ГАМК рецепторов, исходя из наиболее частого механизма действия, и минимальная энергия связывания получена одна из самых низких, однако метамизол натрия имеет очень длительную историю применения, в течение которой данный эффект не был выявлен. Таким образом, для метамизола натрия из 10 пунктов, предсказанных сервисом Pass Online, 7 являются повторяющимися и уточняющими друг друга, 2 являются пунктам, дальнейший анализ и изучение которых является практически невозможным, из-за слишком расплывчатого с точки зрения фармакологии их определения. Ещё 1 пункт является не совсем правильно предсказанным и также рассмотрен с определенной степенью условности. Итого активность в отношении конкретной макромолекулы не предсказана ни в одном случае, а с применением знаний фармакологии можно провести расчёты в отношении 3-4 ферментов или рецепторов. Доказательной базой обладает 7 пунктов, все из которых синонимы.

Для феназона 4 пункта описывают эффекты НПВС и для двух пунктов есть по одному уточнению. Итого 4 конкретных макромолекулы и ещё 2, основаны на знаниях фармакологии. Экспериментальное подтверждение имеют 9 пунктов, пять из которых – синонимы.

Выводы:

1. Более половины из определений активности в программе Pass Online представляют собой не конкретные понятия и затрудняют проведение анализа и дальнейшей изучение потенциальной области применения ЛС. Доказательной базой (включая синонимичные понятия) обладают чуть более 50% эффектов. Таким образом, программа позволяет получить ориентировочные данные для дальнейшего исследования, но требует критического взгляда на получаемые результаты и достаточно высокого уровня теоретической подготовки.

2. Программа AutoDock подтвердила все из изученных взаимодействий (в том числе те, для которых на основе опыта применения можно сделать вывод о его отсутствии) и не позволяет исключить на ранних этапах ни один из пунктов, что ставит под сомнение рациональность её применения.

Литература

1. PASS Online [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.way2drug.com/PASSOnline/>. – Дата доступа: 12.09.2022.
2. Protein Data Bank: the single global archive for 3D macromolecular structure data/ wwPDB consortium // Nucleic Acids Res. – 2018. – Vol.1. – №D1. – P. D520-D528.