

Е.В. Городко, В.А. Терлецкая
КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПАРАМЕТРОВ
БИОДОСТУПНОСТИ ЛЮТЕОЛИН-7-ГЛЮКОЗИДА
Научный руководитель: канд. фарм. наук, доц. Р.И. Лукашов
Кафедра фармацевтической химии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

E.V. Gorodko, V.A. Terletskaia
COMPUTER MODELING OF LUTEOLIN-7-GLUCOSIDE BIODOSTABILITY
PARAMETERS

Tutor: PhD, associate professor R.I. Lukashov
Department of Pharmaceutical Chemistry
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Компьютерное моделирование показало, что лютеолин-7-глюкозид соответствует критериям Гоуза. Физико-химические свойства исследуемого вещества гарантируют высокую биодоступность. Лютеолин-7-глюкозид не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и не проникает через гематоэнцефалический барьер. Соединение является субстратом для Р-гликопротеина - не оказывает нежелательных побочных эффектов.

Ключевые слова: SwissADME, биодоступность, лютеолин-7-глюкозид, фармакокинетика.

Resume. Computer modeling has shown that luteolin-7-glucoside meets Gose's criteria. Physicochemical properties of the investigated substance guarantee high bioavailability. Luteolin-7-glucoside is not absorbed in the gastrointestinal tract and does not penetrate the blood-brain barrier. The compound is a substrate for P-glycoprotein - does not have undesirable side effects.

Keywords: SwissADME, bioavailability, luteolin-7-glucoside, pharmacokinetics.

Актуальность. Разработка новых лекарственных средств – сложный многоэтапный процесс, требующий всестороннего изучения фармакокинетических и физико-химических характеристик потенциальных соединений. На первом этапе разработки лекарственных средств требуется оценка фармакокинетических параметров: всасывания (абсорбции), распределения, метаболизма и выведения. Важным инструментом для предварительной оценки служат компьютерные методы, такие как SwissADME [1]. Эта платформа позволяет анализировать физико-химические свойства соединений (например, липофильность, растворимость, полярность) и прогнозировать их биодоступность, что значительно ускоряет отбор перспективных молекул для дальнейших исследований.

Лютеолин-7-глюкозид обладает иммуномодулирующей, антиоксидантной, антидиабетической активностями [2,3].

Цель: проанализировать физико-химические свойства лютеолилин-7-глюкозида и определить его степень биодоступности.

Задачи:

1. Проанализировать, насколько исследуемое вещество близко к лекарству при помощи критериев Липински, Гоуза, Вебера, Эгана, Мюеге;
2. Исследовать, как влияет химическая структура на степень биодоступности вещества;

3. Оценить фармакокинетические параметры (пассивная абсорбция в желудочно-кишечном тракте и проницаемость через гематоэнцефалического барьера (ГЭБ));

4. Провести оценку степени пассивной диффузии.

Материалы и методы. Для определения степени подобия лекарственному средству были использованы пять различных критериев (Липински, Вебера, Эгана, Мюеге и Гоуза). Первое представление о лекарственной близости молекулы получено на основании данных радара биодоступности. Для прогнозирования пассивной абсорбции в желудочно-кишечном тракте человека и проницаемости через гематоэнцефалический барьер использовали модель BOILED-Egg. Работа с SwissADME позволило понять, является ли химическое вещество субстратом Р-гликопротеина или ингибитором наиболее важных изоформ фермента цитохрома Р450.

Результаты и их обсуждение. Для того, чтобы предсказать наличие или отсутствие теоретически высокой биодоступности при пероральном приеме и спрогнозировать его абсорбцию, осуществили прогноз физико-химических свойств, фармакокинетических параметров и проверили исследуемое соединение на соответствие критериям Липински, Вебера, Эгана, Мюеге и Гоуза. Соответствие соединения указанным критериям свидетельствует о его теоретически высокой биодоступности при приеме внутрь.

Данные о степени соответствия критериям Липински, Вебера, Эгана, Мюеге и Гоуза мы представили в виде таблицы (табл. 1).

Табл. 1. Соответствие лютеолин-7-глюкозида критериям Липински, Вебера, Эгана, Мюеге, Гоуза

Физико-химические параметры	Критерии Липински		Критерии Вебера		Критерии Мюеге		Критерии Гоуза		Критерии Эгана	
	Норма	Данные	Норма	Данные	Норма	Данные	Норма	Данные	Норма	Данные
Молекулярная масса, г/моль	≤ 500	448,38	—	—	200-600	448,38	160-480	448,38	—	—
Количество вращающихся связей	—	—	≤ 10	4	≤ 15	4	—	—	—	—
Число акцепторов водородных связей	≤ 10	11	—	—	≤ 10	11	—	—	—	—
Число доноров водородных связей	≤ 5	7	—	—	≤ 5	7	—	—	—	—

Продолжение таблицы 1

Log P	$\leq 4,15$	0.15	—	—	от -2 до 5	0.15	от 0,4 до 5,6	0.15	$\leq 5,88$	0.15
Молекулярная рефракция	—	—	—	—	—	—	40-130	108,13	—	—
Площадь полярной поверхности (Å ²)	—	—	≤ 140	190,28	≤ 150	190,28	—	—	≤ 131	190,28

В процессе анализа молекулярной массы, количества вращающихся связей, числа акцепторов и доноров водородных связей, липофильности, площади полярной поверхности пришли к выводу, что лютеолин-7-глюкозид соответствует критериям Гоуза. Значит, соединение обладает теоретически высокой биодоступностью при пероральном приеме.

Радар химической структуры и биодоступности.

Опираясь на шесть ключевых физико-химических свойств: липофильность (Log P), размер молекулы, площадь полярной поверхности, растворимость (Log S), гибкость молекулы (количество вращающихся связей) и насыщенность (фракция Csp³) для исследуемого соединения был построен радар химической структуры и биодоступности (рис. 1).

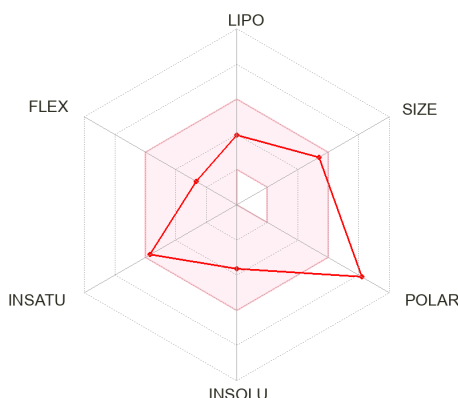


Рис. 1 – Радар биодоступности лютеолин-7-глюкозида

Попадание в «розовую» область означает наличие у соединения подходящих свойств, обеспечивающих высокую биодоступность при пероральном введении.

Анализ лютеолин-7-глюкозида выявил, что его липофильность, размер молекулы, доля углеводородов в sp³-гибридизации, растворимость, количество вращающихся связей находятся в пределах благоприятной области, обозначенной как розовая зона.

Графический вывод

С помощью сервера SwissADME на основе двух параметров: липофильность и площадь полярной поверхности возможно сгенерировать карту абсорбции BOILED-Egg (Brain Or IntestinaL EstimateD permeation method). Карта графически демонстрирует вероятность пассивной всасываемости в ЖКТ, пассивного перехода через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Она дополнена сведением о возможности связываться с Р-гликопротеином и с изоформами цитохрома Р450.

Согласно прогнозу, лютеолин-7-глюкозид не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и не проникает через гематоэнцефалический барьер (рис. 2).

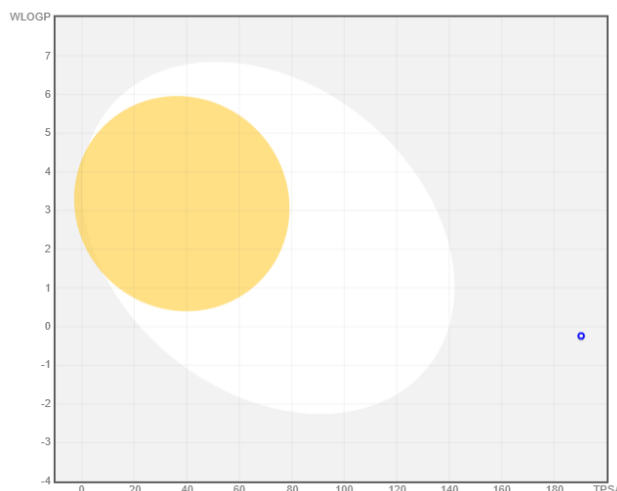


Рис. 2 – Графический вывод для лютеолин-7-глюкозида

Соединение является субстратом для Р-гликопротеина, поэтому не оказывает нежелательных побочных эффектов из-за отсутствия накопления препарата или его метаболитов. Не ингибирует ни одну из пяти изоформ цитохрома Р450 (CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4), что так же указывает на отсутствие токсичности.

Выводы:

1. Компьютерное моделирование показало соответствие лютеолин-7-глюкозида критериям Гоуза.
2. Высокая биодоступность лютеолин-7-глюкозида обусловлена липофильностью, размером молекулы, долей углеводов в sp^3 -гибридизации, растворимостью, количеством вращающихся связей.
3. Лютеолин-7-глюкозид не абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и не проникает через гематоэнцефалический барьер.
4. Впервые указали на то, что биодоступность преимущественно осуществляется методом пассивной диффузии.

Литература

1. Противотуберкулезная активность, молекулярный докинг и параметры биодоступности 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]- N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида. / Сечко О.Г.// Рецепт. 2023. Т 26, N 2. С. 249-269;
2. Thermal treatment of luteolin-7-O- β -glucoside improves its immunomodulatory and antioxidant potencies. // M. Maatouk , N. Mustapha , I. Mokdad-Bzeouich [et al.] // Cell Stress and Chaperones. 2017. Vol. 22. DOI: 10.1007/s12192-017-0808-7;

3. Anti-diabetic effects of luteolin and luteolin-7-O-glucoside on KK-A(y) mice // Y. Zang , K. Igarashi , Y. Li // Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 2016. Vol. 80, P. 1580–1586 DOI: 10.1080/09168451.2015.1116928.