ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ОТБОРА СУБСТРАТОВ ИЗОФОРМЫ ЦИТОХРОМА P450 3A4

[1]Погребной А.А., [2]Гришина М.А., [2]Потемкин В.А., [2]Зракова Т.Ю.
[1]Челябинская государственная медицинская академия, г. Челябинск
[2]Челябинский государственный университет, г. Челябинск

[1]Погребной А.А.
[2]Гришина М.А.
[2]Потемкин В.А.
[2]Зракова Т.Ю.
[1]Челябинская государственная медицинская академия
[2]Челябинский государственный университет

Цитохром P450 имеет большое значение в проявлении биологической активности различных ксенобиотиков, в том числе и лекарственных веществ. Образующиеся с участием цитохрома P450 продукты метаболизма во многих случаях обладают свойствами, существенно отличающимися от свойств исходных веществ. Поэтому учёт характера метаболизма веществ с участием изоформ цитохрома P450 представляется весьма важным при разработке перспективных лекарственных средств.

Очевидно, что при создании лекарственных средств возможна постановка задачи по подбору вещества, обладающего определёнными метаболическими свойствами. Для решения такой задачи может быть использована прогностическая модель, позволяющая выделять из большого числа веществ наиболее перспективные кандидаты. При этом представляется вполне допустимым, то, что прогностическая модель будет способна отбирать не все вещества, способные обладать требуемыми метаболическими свойствами, а лишь некоторую часть таких веществ. Иными словами, охват выборки не будет достигать 100%.

Более важным показателем для такой модели будет качество прогноза, которое может быть оценено по соотношению в выделенной по прогнозу группе веществ, действительно обладающих требуемыми метаболическими свойствами, и веществ, случайно отнесённых к этой группе.

Подобная прогностическая модель для отбора субстратов изоформы цитохрома P450 3A4 предложена в настоящей работе. Данная модель включает в себя учёт взаимодействия субстрата с активным сайтом изоформы цитохрома P450 3A4, а также ряд других характеристик, влияющих на протекание процесса метаболизма.

Для характеристики взаимодействия субстрата с активным сайтом 3D-QSAR алгоритмом BiS [1] был создан модельный рецептор. Разработка модельного рецептора осуществлялась с использованием выборки из 25 субстратов изоформы цитохрома P450 3A4, для которых из литературных данных известны величины констант Михаэлиса. Коэффициент корреляции экспериментальных и расчётных величин логарифмов констант Михаэлиса составил 0.96. Коэффициент корреляции при «скользящем контроле» составил 0.88.

На основании анализа величин сил, действующих вдоль оси X, направленной от места входа в модельный рецептор к его донной части, из исходной выборки субстратов были выделены две группы веществ, для первой из которых величины сил составили от –1.86 до –0.3, а для второй — от 0.13 до 1.23. С точки зрения взаимодействия веществ с модельным рецептором можно трактовать вещества первой группы как выталкивающиеся из рецептора, а вещества второй группы как втягивающиеся в него.

Для выделенных групп веществ алгоритмом BiS также были построены модельные рецепторы. Модель, построенная с использованием исходной выборки, получила название «модель 1», две другие модели — «модель 2» и «модель 3» соответственно. Для построения модели 2 было использовано 8 веществ, для построения модели 3 — 10 веществ. Коэффициенты корреляции экспериментальных и расчётных величин логарифмов констант Михаэлиса для моделей 2 и 3 составили 1.0. Коэффициенты корреляции при «скользящем контроле» также составили 1.0.

Далее была исследована возможность использования расчётных величин логарифмов констант Михаэлиса каждой из моделей для отбора субстратов изоформы цитохрома P450 3A4. При этом использовалась контрольная выборка из 211 веществ, 112 из которых были известны как субстраты изоформы 3A4. В случае каждой модели вещества, использованные для создания модельных рецепторов, были исключены из контроля.

Отбор субстратов проводился методом распознавания образов с использованием алгоритма «Идеальный эталон» [2]. В качестве дескрипторов были использованы

расчётные величины логарифмов констант Михаэлиса (LogKmBiS), молекулярная масса, молекулярный объём, радиусы вдоль главных осей эллипсоида, описанного вокруг молекулы, энергии ВЗМО и НСМО, а также разность этих энергий.

Для модели 1 было найдено, что использование в качестве дескрипторов величин LogKmBiS, энергии ВЗМО и молекулярного объёма позволяет отобрать 22% действительных субстратов этой изоформы с качеством распознавания 100%. При использовании этих дескрипторов по отдельности такое же качество распознавания достигается только для молекулярного объёма. Охват выборки при этом составляет 12%. Взятые по отдельности величины LogKmBiS и энергии ВЗМО не позволяли осуществлять отбор субстратов с удовлетворительным качеством распознавания. Сочетание двух дескрипторов, энергии ВЗМО и молекулярного объёма, позволяет получить качество распознавания 100% с охватом выборки 5%.

При снижении качества распознавания возможно увеличение охвата выборки, однако в этом случае роль дескриптора LogKmBiS снижается, и схожие показатели прогноза могут быть получены при использовании только лишь энергии ВЗМО и молекулярного объёма, а также только молекулярного объёма.

Максимальное качество распознавания для 100% охвата выборки составило 80% и оказалось достижимым только в факторном пространстве 9 дескрипторов.

Прогностическая модель, построенная с использованием нейронной сети, позволила для 100% охвата выборки достичь качества распознавания в 67%.

При использовании величин LogKmBiS, рассчитанных по модели 2, в сочетании с дополнительными молекулярными параметрами также оказалось возможным достижение качества распознавания 100%, однако охват выборки составил в этом случае не более 14%.

Использование в сочетании с величинами LogKmBiS энергии НСМО и минимального радиуса вдоль главных осей эллипсоида, описанного вокруг молекулы, позволяет произвести отбор 38% субстратов с качеством распознавания 93%. В данном случае применение LogKmBiS значительно улучшает показатели прогноза по сравнению с использованием только лишь двух оставшихся дескрипторов.

Другой вариант отбора при использовании тех же дескрипторов позволяет увеличить охват выборки до 51% при снижении качества распознавания до 84%.

Рассчитанные с применением модели 3 величины LogKmBiS также позволяют получить в сочетании с дополнительными дескрипторами 100% качество распознавания, однако, при невысоких значениях охвата выборки.

Больший охват выборки может быть получен, также как и для модели 2, при некотором снижении качества распознавания. Такое возможно, например, при использовании величин LogKmBiS, молекулярного объёма и минимального радиуса вдоль главных осей эллипсоида, описанного вокруг молекулы. В этом случае охват выборки составил 47%, качество распознавания — 81%.

Работа выполнена при финансовой поддержке Суперкомпьютерной программы СКИФ Союзного Государства России и Белоруссии, а также при финансовой поддержке Правительства Челябинской области (грант № урчел_04-04-96094).

Литература

1. *Potemkin V.A., Bartashevich E.V., Grishina M.A., Guccione S.* An Alternative Method for 3D-QSAR and the Alignment of Molecular Structures: BiS (Biological Substrate Search). — In: Rational Approaches to Drug Design / H.D. Holtje, W. Sippl (Eds.). Proceedings of the 13th European Symp. on Quantitative Structure-Activity Relationships, QSAR 2000 Heinrich-Heine-Universitat, Dusseldorf, Germany, 27 August — 1 September, 2000. Dusseldorf: Prous Science Publishers, 2001. — P.349—353.
2. *Потемкин В.А., Белик А.В.* Алгоритм "идеальный эталон" для поиска соединений с заданными свойствами // I Всесоюзная конференция по теоретической органической химии (ВАТОХ): Тез. докл. — Волгоград, 1991. — С.89.