

Тема: Комп'ютерне передбачення біологічної активності речовин

План:

1. Поняття про спектр біологічної активності сполук
2. Прогнозування біологічної активності органічних сполук
3. Комп'ютерні системи передбачення спектру біологічної активності

1. Поняття про спектр біологічної активності сполук

У процесі дослідження нового фармакологічного речовини характеристики спектра його біологічної активності виявляються не відразу: деякі ефекти виявляються вже при першому тестуванні "в пробірці", інші - при вивченні його дії на експериментальних тварин, треті - при проведенні клінічних випробувань та подальше використання препарату в медичній практиці. Нерідко нову дію виявляється у речовини, застосовуваного в медицині протягом багатьох років. Таке відкриття може стати основою для використання препарату за новим призначенням. Наприклад, вальпроат був спочатку запропонований як анксиолітик в 1961 р і як протиепілептичний засіб - в 1989 р.;

левамізол - як антигельмінтний засіб в 1968 р і як імуностимулятор - в 1980 р.; альпростадил - як антиагрегантну засіб в 1988 р і як препарат, що стимулює ерекцію - в 1994 р.;

аспірин був запропонований як анальгетик в 1899 р, а його антиагрегантну дію було відкрито лише в 1971 р.; і т.д.

Препарат талідомід, що володіє анксиолітичними і снодійними ефектами, був введений в медичну практику в 50-х роках. На початку 60-х років через наявність тератогенності він став причиною вроджених дефектів у більш ніж 8000 новонароджених в Європі, що призвело до заборони на його застосування і посилення вимог до дослідження безпеки лікарських препаратів взагалі. Тепер, через сорок років, талідомід переживає "друге народження". Він активно випробовується в клініці як потенційне протипухлинне та антиметастатичне засіб, як препарат для симптоматичної терапії СНІДу. Це обумовлено його недавно відкритими антиангіогенним ефектом і антагоністичною дією по відношенню до фактору некрозу пухлини. У вересні 1997 року Адміністрація ліків і харчових продуктів США (ФДА) навіть влаштувала спеціальне відкрите нарада, присвячене сучасним оцінкам співвідношення "користь-ризик" при використанні талідоміду в медичній практиці

Якби можна було передбачити ймовірність прояву речовиною конкретних видів біологічної активності заздалегідь, то його дороге дослідження в експерименті та клініці проводилося б більш прицільно, і дозволило б виявити багато корисні і побічні ефекти на ранніх стадіях вивчення препарату.

Основа для такого передбачення відома досить давно, і вона пов'язана з твердженням: "Біологічна активність речовини є функцією його хімічної структури". Треба "всього лише" виявити вид цієї функції і надалі "підставити в рівняння" структурну формулу досліджуваної речовини, отримавши в результаті прогностичну оцінку його біологічної активності. По суті, саме так і надходять у медичній хімії: аналізуючи хімічну будову сполук з відомою біологічною активністю виділяють елементи, "відповідальні" за прояв / відсутність того чи іншого ефектів, і далі "конструюють" молекули більш активних і менш токсичних аналогів.

2. Прогнозування біологічної активності органічних сполук

Однак, знання відомих біологічно активних сполук та аналітичні можливості навіть найкращого з медичних хіміків - обмежені, і тому допомога спеціальної комп'ютерної системи в отриманні такого роду оцінок була б корисною. Ідея створення комп'ютерної системи прогнозу біологічної активності, на перший погляд, виглядає досить просто: потрібно зібрати всю відому інформацію про біологічно активних з'єднаннях, створити на цій основі навчальну вибірку, провести аналіз зв'язків "структура-активність" для речовин

з навчальної вибірки і побудувати відповідні залежності . "Підставивши" в ці залежності дані про структуру нової речовини, можна отримати в результаті оцінку його біологічної активності.

Пропозиція пророкувати подібним чином спектр біологічної активності речовини було вперше висловлено на початку 70-х років к.х.н. В.В.Авідоном с співробітниками, які працювали тоді в НДІ з біологічним випробуванням хімічних сполук. В.В.Авідоном спільно з к.х.н. В.Г.Блінової, к.м.н. Е.М.Міхайловскім, Р.К.Казарян, к.ф.-м.н. В.С.Ароловичем та ін., Були розроблені оригінальні мови опису хімічної структури, Тезаурус (структурований словник) з біологічної активності хімічних сполук, математичні методи встановлення залежностей "структура-активність" і прогнозу властивостей нових речовин; створено банк даних по біологічно активних сполук (навчальна вибірка). На цій основі були здійснені перші експерименти з прогнозування спектра біологічної активності за структурною формулою речовини.

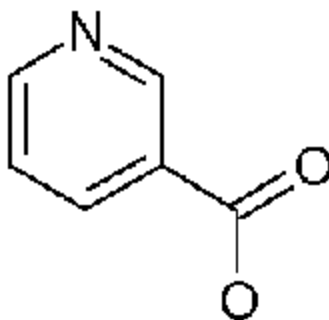
За минуле двадцятиріччя методи, спочатку запропоновані для прогнозу спектру біологічної активності, зазнали істотних змін. Ці зміни базуються як на теоретичному аналізі методики прогнозування, так і на наявному досвіді її застосування для пошуку речовин з необхідними властивостями.

3. Комп'ютерні системи передбачення спектру біологічної активності

Сучасна версія комп'ютерної системи передбачення спектра біологічної активності PASS C & T (Prediction of Activity Spectra for Substances: Complex & Training) реалізована в 1998 році. Вона включає в себе навчальну вибірку, яка містить більше 30 000 біологічно активних речовин з відомою біологічною активністю, і охоплює більше 400 фармакологічних ефектів, механізмів дії, а також мутагенність, канцерогенність, тератогенність і ембріотоксичність.

Нині хімічна структура описується у вигляді запропонованих співробітником Лабораторії структурно-функціонального конструювання ліків НДІ Біомедхімії РАМН к.ф.-м.н. Д.А.Філімоновим багаторівневих атомних околиць (MNA), які генеруються автоматично на основі MOL або SDF файлів (MDL Information Systems, Inc.), що є в даний час de facto стандартом для комп'ютерного представлення структурних формул хімічних речовин. MOL і SDF файли експортуються програмами ISIS / Draw і ISIS / Base (MDL Information Systems, Inc.), які представляють собою хімічний редактор і систему управління хімічними базами даних, широко використовувані в даний час академічними установами та хіміко-фармацевтичними фірмами. Приклад уявлення структурної інформації у вигляді кодів MNA для молекули нікотинової кислоти - водорозчинного компонента комплексу вітаміну В - наведено на рис.1.

Математичний підхід, який використовується в PASS C & T, обраний Д.А.Філімоновим в результаті порівняльного аналізу 300 різних методів. Показано, що середня точність прогнозу за допомогою PASS C & T при ковзному контролі з почерговим винятком по одному з'єднанню з навчальної вибірки становить близько 84%. Шляхом випадкового розбиття навчальної вибірки на дві приблизно рівні підвибірки і перехресного прогнозу спектра активності для речовин однієї з них (тестової) з використанням іншої в якості навчальної продемонстрована висока статистична стійкість використовуваного алгоритму.



HC	C(C(CC-H)C(CN-H)-C(C-O-O))
HO	C(C(CC-H)N(CC)-H(C))
CHCC	C(C(CC-C)N(CC)-H(C))
CHCN	N(C(CN-H)C(CN-H))
CCCC	-H(C(CC-H))
CCOO	-H(C(CN-H))
NCC	-H(-O(-H-C))
OHC	-C(C(CC-C)-O(-H-C)-O(-C))
OC	-O(-H(-O)-C(C-O-O))
C(C(CC-H)C(CC-C)-H(C))	-O(-C(C-O-O))
C(C(CC-H)C(CN-H)-H(C))	

Рис.1. MNA дескриптори молекули ніотиново кислоти.

PASS C & T є відкритою системою. Користувач може додавати додаткові речовини в наявну навчальну вибірку або створювати її заново і проводити процедуру перенавчання системи.

Результати прогнозу видаються або у вигляді текстового файлу, який може надалі оброблятися за допомогою різних текстових процесорів (наприклад, MS Word), або у вигляді SDF файлу, який може імпортуватися в ISIS / Base і додаватися до наявної в базі даних інформації про речовинах. Далі обробка результатів прогнозу здійснюється стандартними програмними засобами, наявними в ISIS / Base.

Біологічна активність описується в PASS C & T якісним чином ("так" / "ні"). Видані результати прогнозу крім назв активності включають в себе оцінки ймовірностей наявності (Pa) і відсутності кожної активності (Pi), що мають значення від 0 до 1. Оскільки ці ймовірності розраховуються незалежно, їх сума не дорівнює одиниці.

Приклад передбачення спектра біологічної активності для препарату талідомід наведено на рис.2. Як видно з малюнка, відомі для даної речовини види активності (анксиолітичну, седативну, снодійну, тератогенні, модулятор цитокінів, інгібітор ангіогенезу, антагоніст фактора некрозу пухлини) містяться в прогнозованому спектрі активності. Крім цього, прогнозується також ряд додаткових видів активності - серцево-судинний аналептик, антагоніст нейрокиніна, інгібітор кальпаїна, та ін. - Які вказують перспективні напрямки подальшого тестування даного препарату.

Необхідно підкреслити, що для ефективного використання дані комп'ютерного прогнозу повинні розглядатися фахівцями з урахуванням наявної додаткової інформації.

Так, якщо метою дослідження є пошук базових структур ліків (lead compounds), що володіють істотною новизною (New Chemical Entity, NCE), доцільно відбирати з масиву доступних речовин не ті структури, для яких величина Pa близька до одиниці (вони можуть виявитися близькими аналогами відомих препаратів), а з'єднання з Pa <0.7. Ризик отримання негативного результату в експерименті тим більше, чим менше величина Pa, однак і новизна такої структури (при підтвердженні прогнозу в експерименті) буде більш високою.

Навпаки, якщо поставлено мету пошуку близького аналога відомого препарату (так звані "me-too-drugs"), то з масиву наявних зразків слід відібрати речовини з найбільшими значеннями Pa.

Крім того, якщо, поряд з основною дією, відомий перелік небажаних побічних ефектів, то при відборі перспективних для досліджень з'єднань можна керуватися комбінованим критерієм:

- наявність у прогнозованому спектрі необхідних ефектів / механізмів;

- відсутність небажаних ефектів / механізмів.

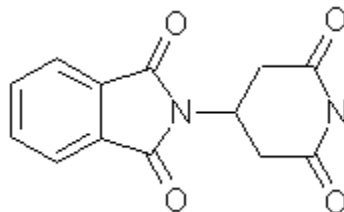
Наприклад, якщо ставиться завдання пошуку протиастматичного препарату комбінованої дії, що володіє одночасно бронхорасширяючим і протизапальною / протиалергічну ефектами, проте не мають небажаних порушень серцевої діяльності, то в прогнозованому спектрі активності речовини повинні бути присутніми, наприклад, такі види активності: (1) агоніст β_2 адренорецепторів ; (2) антагоніст лейкотрієнів / антагоніст тромбоксану / інгібітор фактора активації тромбоцитів і т.п .; і навпаки, відсутніми, наприклад, дія на α адренорецептори.

Природно, що при розгляді всього списку, що включає понад 400 прогнозованих PASS C & T видів активності, можна скласти велику кількість комбінацій із потрібних і небажаних ефектів. Для їх аналізу співробітник Лабораторії структурно-функціонального конструювання ліків НДІ Біомедхімії РАМН А.А.Лагунін розробив спеціальну комп'ютерну систему інтерпретації спектрів біологічної активності речовин IBIAS, засновану на знаннях про відомих взаємозв'язках між фармакологічними ефектами і механізмом дії біологічно активних речовин (більше 2000 термінів, що описують біологічну активність). З використанням системи IBIAS генерація переліку ефектів, відповідних певному механізму дії і, навпаки, списку ймовірних механізмів, відповідальних за прояв певного ефекту, здійснюється автоматично.

Оскільки прогноз спектра біологічної активності здійснюється на основі структурної формули хімічної сполуки, він може бути виконаний вже на етапі планування синтезу. У підсумку будуть синтезовані лише деякі з теоретично можливих похідних, найбільшою мірою задовольняють критеріям завдання.

Необхідно відзначити, що прогноз спектра біологічної активності можливий для низькомолекулярних органічних (drug-like) з'єднань, структура яких не відрізняється принципово від речовин навчальної вибірки. Не має сенсу прогноз для синтетичних і біополімерів, для неорганічних речовин тощо

Інше обмеження визначається необхідністю наявності не менше 5 речовин з відомою активністю для формування навчальної вибірки. Очевидно, що у випадку принципово нових мішеней дії лікарських препаратів, для яких є дані тільки про 1-2 лігандах, пророкування біологічної активності таким методом не може бути реалізоване.



PASS CT 1.11 - Prediction of Activity Spectra for Substances Copyright (c) 1998 V.V.Poroikov, D.A.Filimonov & Associates Chemical Structure File: thalido.mol,

<ACTIVITY_PREDICTION> 24 Substructure descriptors; 0 new, 84 Possible activities.

Pa	Pi	Activity
0.781	0.006	Cytokine modulator
0.713	0.019	Sedative
0.678	0.030	Cardiovascular analeptic
0.656	0.015	Angiogenesis inhibitor
0.439	0.007	Neurokinin antagonist

0.435	0.008	Calpain inhibitor
0.433	0.009	Oxytocin antagonist
0.443	0.024	Chemoprotective
0.421	0.011	Tumour necrosis factor antagonist
0.398	0.007	Hypnotic
0.439	0.050	NMDA agonist
0.407	0.028	Bronchodilator
0.430	0.059	Psychotropic
0.417	0.054	Anxiolytic
0.370	0.007	Protein kinase C inhibitor
0.428	0.068	Anticonvulsant
0.421	0.062	Teratogen
0.361	0.008	Antidiabetic symptomatic
0.377	0.035	Cardioprotectant
0.336	0.012	Benzodiazepine agonist partial
0.362	0.052	Spasmolytic, urinary
0.364	0.060	Analeptic
0.360	0.060	Nootropic
0.305	0.008	Uterine Relaxant
0.375	0.086	Septic shock treatment
0.385	0.102	Platelet adhesion inhibitor
...	...	...

Рис.2. Хімічна структура і частина прогнозованого спектру біологічної активності для препарату талідомід (жирним шрифтом виділено активності, відомі з експерименту).

У разі істотної по відношенню до з'єднань навчальної вибірки новизни хімічної структури прогнозованої речовини (більше 3-х дескрипторів жодного разу не зустрілися в навчальній вибірці) результати прогнозу можуть мати значну похибку. У цьому випадку доцільно протестувати речовину на необхідні види активності незалежно від результатів прогнозу, оскільки результатом може виявитися принципово нова базова структура (NCE).

У деяких випадках речовина прогнозується одночасно як агоніст і антагоніст (стимулятор і блокатор, активатор та інгібітор) по відношенню до одних і тих же рецепторам (ферментам і т.п.). Це означає, що система не може диференціювати внутрішню активність речовини, а лише вказує на його тропність (здатність до зв'язування) з даними рецептором (ферментом).

І, нарешті, необхідно мати на увазі, що система PASS C & T не може передбачити, чи стане конкретну речовину лікарським препаратом, оскільки це буде залежати також від багатьох інших факторів (порівняльної оцінки безпеки та клінічної ефективності; наявності необхідних для розробки та впровадження інвестицій, і т.д.). Прогноз, однак, може допомогти визначити, які тести найбільш адекватні для вивчення біологічної активності конкретної хімічної речовини, і які речовини з наявних у розпорядженні дослідника найімовірніше проявлять необхідні ефекти.

Щоб полегшити знайомство фахівців з методикою комп'ютерного прогнозування спектра біологічної активності речовин в Інтернеті організований спеціальний сайт <http://www.ibmh.msk.su/PASS>. Тут представлено докладний опис системи PASS, дані приклади її практичного застосування, посилання на публікації, є можливість безкоштовного тестування системи. Користувач може підготувати MOL файл за допомогою хімічного редактора ISIS / Draw, також доступного безкоштовно в Інтернеті (<http://www.mdli.com>), направити його на прогноз по мережі і отримати на дисплеї свого комп'ютера результати прогнозу спектру біологічної активності для даної молекули автоматично.