

К 40-летию Института физиологически активных веществ РАН

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

QSAR МОДЕЛИРОВАНИЕ БЛОКАДЫ NMDA РЕЦЕПТОРА ПОЛИФАРМАКОФОРНЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ КАРБАЗОЛА И 1-АМИНОАДАМАНТАНА

В.Ю. Григорьев*, О.А. Раевский

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,
142432, Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1; *эл. почта: beng@ipac.ac.ru

В работе исследован ряд из 14 соединений, вызывающих блокаду NMDA рецептора. Эти полифармакофорные соединения представляют собой конъюгаты производных карбазола, тетрагидрокарбазола и 1-аминоадамантана. В качестве меры биологической активности использовали величину IC_{50} (мкМ) – концентрацию, при которой наблюдается 50% торможение исследуемым соединением связывания $[H^3]MK-801$ с NMDA рецептором. В результате проведения QSAR моделирования на основе Гауссовского процесса получена регрессионная модель с удовлетворительными статистическими характеристиками.

Ключевые слова: QSAR; NMDA рецептор; полифармакофорные соединения

DOI: 10.18097/BMCRM00064

ВВЕДЕНИЕ

Одним из вызовов современности, который требует быстрого и адекватного ответа, является необходимость разработки медицинских препаратов для лечения нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера (БА) [1]. В настоящее время выявлен ряд биологических мишеней, связанных с этой болезнью [2]. Одной из них является NMDA рецептор [3], играющий важную роль в функционировании центральной нервной системы. Одним из перспективных направлений при разработке лекарств для БА является использование соединений с несколькими фармакофорными группами, действующими на несколько биомишеней одновременно [4].

Целью настоящей работы является конструирование регрессионных моделей блокады NMDA рецептора (сайт связывания $[H^3]MK-801$)

полифармакофорными соединениями на основе производных карбазола и 1-аминоадамантана.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Выборка, содержащая информацию о структуре и биологической активности соединений, была извлечена из базы данных [5]. Объектами исследования служили 14 соединений, представляющих собой конъюгаты замещенных карбазолов (тип I) и тетрагидрокарбазолов (тип II) с 1-аминоадамантанами (рис. 1, табл. 1).

В качестве первоначальной количественной оценки биологической активности использовали величину IC_{50} (мкМ) (концентрация при которой наблюдается 50% торможение исследуемым соединением связывания $[H^3]MK-801$ с NMDA рецептором). Для QSAR моделирования эти величины были конвертированы в $-\lg(IC_{50})$. При этом

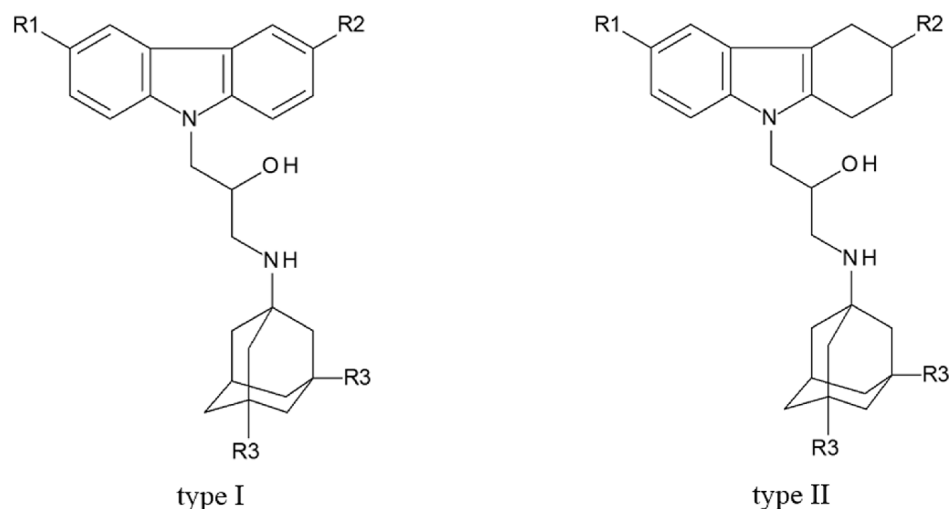


Рисунок 1. Структурные формулы полифармакофорных соединений на основе производных карбазолов (тип I), тетрагидрокарбазолов (тип II) и 1-аминоадамантанов.



Таблица 1. Тип и заместители (рис. 1), биологическая активность ($-\lg(\text{IC}_{50})$, мкМ) и значения дескрипторов (D1÷D7) соединений

№	Тип	R ₁	R ₂	R ₃	$-\lg(\text{IC}_{50})$	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
1	I	Cl	Cl	H	-2.217	10	1.277	-0.304	-0.126	3.000	3.551	0
2	II	CH ₃	H	H	-2.137	5	1.028	-0.344	-0.091	2.574	3.545	0
3	II	F	H	H	-2.114	5	1.001	-0.351	0.297	2.574	3.545	1
4	II	H	H	H	-2.083	2	1.001	-0.375	-0.050	2.537	3.544	1
5	II	CH ₃	H	CH ₃	-2.076	17	0.849	-0.378	-0.140	2.574	3.551	0
6	I	H	H	H	-2.064	2	1.277	-0.375	-0.050	2.817	3.549	1
7	II	CH ₃	CH ₃	H	-2.049	10	1.023	-0.304	-0.126	3.000	3.558	0
8	II	H	H	CH ₃	-2.033	10	0.816	-0.407	-0.106	2.537	3.550	0
9	I	Br	Br	CH ₃	-2.021	26	1.055	0.146	-0.525	3.137	3.556	0
10	II	F	H	CH ₃	-2.021	17	0.816	-0.371	0.254	2.574	3.550	0
11	I	Br	Br	H	-1.926	10	1.277	0.165	-0.516	3.000	3.550	0
12	I	H	H	CH ₃	-1.862	10	1.055	-0.407	-0.106	2.817	3.555	0
13	I	Cl	Cl	CH ₃	-1.215	26	1.055	-0.341	-0.170	3.137	3.557	0
14	II	CH ₃	CH ₃	CH ₃	-1.190	26	0.852	-0.341	-0.170	3.107	3.564	0

Примечание: D1 (BAC); D2 (CIC4); D3 (MATS7v); D4 (MATS8v); D5 (EEig10x); D6 (BEHe4); D7 (Psy-80).

Таблица 2. Статистические характеристики QSAR моделей ингибирования NMDA рецептора

Модель	Дескрипторы	R ²	rmse	R ² _{cv}	rmse _{cv}	R ² _p
MLR	CIC4, EEig10x, Psy-80	0.587	0.20	0.305	0.26	0.493
RF	BAC, MATS8v, BEHe4	0.703	0.17	0.301	0.26	0.466
GP	MATS7v, EEig10x	0.950	0.07	0.764	0.15	0.755

минимальное, максимальное и среднее значение активности в анализируемой выборке составили -2.217, -1.190 и -1.929 соответственно.

Для количественного описания структуры соединений рассчитали несколько сот физико-химических, топологических, электронных дескрипторов с использованием компьютерных программ HYBOT [6] и DRAGON [7]. В качестве следующего шага была применена процедура сокращения дескрипторного пространства на основе анализа парных коэффициентов корреляции (r_{ij}) при критическом значении $r=0.8$. В результате число дескрипторов было уменьшено до 34. В состав финальных QSAR моделей вошло всего 7 дескрипторов: BAC (центрированный индекс Балабана), CIC4 (комплементарное информационное содержание 4-го порядка), MATS7v (автокорреляция Морана с лагом 7, взвешенная атомными ван-дер-ваальсовыми объёмами), MATS8v (автокорреляция Морана с лагом 8, взвешенная атомными ван-дер-ваальсовыми объёмами), EEig10x (10-е собственное значение матрицы связности, взвешенное по степеням вершин), BEHe4 (4-е высшее собственное значение матрицы Бурдена, взвешенное атомными электроотрицательностями Сандерсона), Psy-80 (индекс Ghose-Viswanadhan-Wendoloski антипсихотического типа при 80%). Таблица 1 содержит данные,

которые были использованы для проведения QSAR моделирования.

QSAR моделирование проводили с использованием трёх методов: линейной регрессии (MLR) [8], случайного леса (RF) [9] и гауссовского процесса (GP) [10]. Для оценки предсказательной способности регрессионных моделей применяли перекрёстный контроль с выбором по 5. В качестве статистических характеристик моделей использовали: n – число соединений; m – число дескрипторов; R^2 – квадрат коэффициента линейной корреляции; $rmse$ – среднеквадратичное отклонение; R^2_{cv} – квадрат коэффициента линейной корреляции в условиях перекрёстного контроля; $rmse_{cv}$ – среднеквадратичное отклонение в условиях перекрёстного контроля; R^2_p – метрика для оценки случайной корреляции [11]. Область применимости (ОП) моделей оценивали на основе анализа интервалов величин дескрипторов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 2 приведены результаты проведённого QSAR моделирования блокады NMDA рецептора. Из представленных данных ясно, что регрессионные модели MLR и RF не могут быть использованы для предсказания активности новых соединений из-за своих низких статистических показателей.

Но модель, созданная на основе Гауссовского процесса, выглядит вполне адекватной. В состав модели входит 2 дескриптора, что является вполне приемлемым, так как $(n/m) > 5$. Величина $R^2 > 0.6$, $R^2_{cv} > 0.5$ и $R^2_p > 0.5$, что соответствует требованиям, предъявляемым к QSAR моделям [11, 12]. ОП модели (интервальная оценка) MATS7v: -0.407 ± 0.165 , EEig10x: 2.537 ± 3.137 . Что касается физико-химического содержания дескрипторов GP модели, то достаточно трудно дать им однозначное толкование. Можно лишь отметить, что они являются топологическими дескрипторами и легко могут быть рассчитаны для различных молекул.

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о том, что способность исследуемых соединений влиять на связывание $[H^3]MK-801$ с NMDA рецептором может быть удовлетворительно описана с помощью регрессионной модели на основе Гауссовского процесса с небольшим числом дескрипторов. Эта статистическая модель может быть использована для количественной оценки биоактивности новых полифармакофорных соединений на основе производных карбазолов и тетрагидрокарбазолов с 1-аминоадамантами.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках государственного задания на 2018 год (тема № 0090-2017-0020).

ЛИТЕРАТУРА

- Pangalos, M.N., Schechter, L.E., & Hurko O. (2007) Drug development for CNS disorders: strategies for balancing risk and reducing attrition. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 6(7), 521-532. DOI: 10.1038/nrd2094
- Silva, T., Reis, J., Teixeira, J., & Borges F. (2014) Alzheimer's disease, enzyme targets and drug discovery struggles: from natural products to drug prototypes. *Ageing Res. Rev.*, 15, 116-145. DOI: 10.1016/j.arr.2014.03.008
- Gitto, R., Luca, L.D., Ferro, S.C., Sarro, G.D., Costa, L., Ciranna, L., & Chimirri, A. (2009) Development of 3-substituted-1H-indole derivatives as NR2B/NMDA receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 1640-1647. DOI: 10.1016/j.bmc.2008.12.058
- Fang, J., Li, Y., Liu, R., Pang, X., Li, C., Yang, R., He, Y., Lian, W., Liu, A., & Du, G. (2015) Discovery of multi-target-directed ligands against Alzheimer's disease through systematic prediction of chemical-protein interactions. *J. Chem. Inf. Model.*, 55(1), 149-164. DOI: 10.1021/ci500574n
- Raevsky, O.A., Trepalin, S.V., Grigorev, V.Yu., Yarkov, A.V., Bachurin, S.O. (2017) Certificate of state registration of the database "Multitarget organic compounds with potential effects on the central nervous system" № 2017620020.
- HYBOT. Retrieved August 24, 2018, from <http://molpro.ipac.ac.ru/hybot.html>
- DRAGON. Retrieved August 24, 2018, from http://www.taletе.mi.it/products/dragon_projects.htm
- Forsythe, G.E., Malcolm, M.A., Moler, C.B. (1977) *Computer Methods for Mathematical Computations*, Englewood Cliffs, NJ, Prentice-Hall, 227-235.
- RF. Retrieved August 24, 2018, from http://www.stat.berkeley.edu/~breiman/RandomForests/cc_examples/prog.f
- Obrezanova, O., Csanyi, G., Gola, J.M.R., & Segall, M.D. (2007) Gaussian processes: a method for automatic QSAR modeling of ADME properties. *J. Chem. Inf. Model.*, 47, 1847-1857. DOI: 10.1021/ci7000633
- Mitra, I., Saha, A., & Roy K. (2010) Exploring quantitative structure-activity relationship studies of antioxidant phenolic compounds obtained from traditional Chinese medicinal plants. *Mol. Simul.*, 36(13), 1067-1079. DOI: 10.1080/08927022.2010.503326
- Tropsha, A., Gramatica, P., & Gombar, V.K. (2003) The importance of being earnest: validation is the absolute essential for successful application and interpretation of QSPR models. *QSAR Comb. Sci.*, 21(1), 69-77. DOI: 10.1002/qsar.200390007

Поступила: 14. 08. 2018.
Принята к публикации: 07. 09. 2018.

QSAR MODELING OF THE NMDA RECEPTOR BLOCKAGE BY POLYPHARMACOPHORIC COMPOUNDS BASED ON CARBAZOLE AND 1-AMINOADAMANTANE DERIVATIVES

V.Yu. Grigorev, O.A. Raevsky*

Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences,
1 Severny proezd, Moscow region, Chernogolovka, 142432 Russia; *e-mail: beng@ipac.ac.ru

We investigated 14 compounds causing the NMDA receptor blockage. These polypharmacophoric compounds are conjugates of carbazole, tetrahydrocarbazole and 1-aminoadamantane derivatives. As a measure of biological activity of the compound tested, the IC_{50} (μM) value, reflecting 50% inhibition of $[H^3] MK-801$ binding to the NMDA receptor, was used. The regression model with satisfactory statistical characteristics was obtained as a result of the QSAR modeling based on the Gaussian process.

Key words: QSAR; NMDAR; polypharmacophoric compounds

ACKNOWLEDGMENTS

The work was performed within the framework of the state task for 2018 (the topic number 0090-2017-0020).