

Раздел III

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

УДК 615.033

*Д.З. Елешов¹, А.М. Жумакаева², К.Д. Рахимов³,
И.М. Омарова², Г.П. Погосян¹*

¹Карагандинский государственный университет им. Е.А. Букетова,
г. Караганда, Казахстан

²Карагандинский государственный медицинский университет, г. Караганда, Казахстан

³Казахский медицинский университет непрерывного образования, г. Алматы, Казахстан

ИЗУЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ГИДРОХЛОРИДА ДИМЕТИЛАМИНОАРГЛАБИНА

АННОТАЦИЯ

Поиск метаболических маркёров, прямо или опосредованно связанных с ответом организма на приём лекарственного средства, является актуальной необходимостью в онкологии. Рассматривается применение современных компьютерных технологий, способствующих прогнозированию метаболических процессов в организме и изучению взаимодействия их с исследуемым лекарственным препаратом. Проведены исследования препарата гидрохлорид диметиламиноарглабина, обладающего противоопухолевым действием. Для определения особенностей исследуемого препарата в организме применен современный метод виртуального прогнозирования, основанный на определении активных ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств. Выявлены ферменты, влияющие на метаболизм препарата гидрохлорид диметиламиноарглабин и их потенциальная роль в персонализированной терапии злокачественных новообразований.

Ключевые слова: гидрохлорид диметиламиноарглабин, метаболизм, цитохром P450, in silico.

Концентрация лекарства в областях локализации молекул-мишеней, определяющая терапевтический эффект, зависит от его концентрации в плазме крови, которая во многом определяется процессами биотрансформации (метаболизма). Метаболические процессы лекарственных средств наблюдаются практически во всех тканях организма человека, но главным образом осуществляются в печени. Всё множество химических превращений, составляющее процесс метаболизма ксенобиотиков, катализируемое разнообразными ферментами, принято разделять на 4 типа метаболических реакций: окисление, восстановление, гидролиз и конъюгация, которые, в свою очередь, исторически принято рассматривать как реакции I и II фаз биотрансформации [1]. Исходные мо-

лекулы в ходе реакций первой фазы превращаются в более полярные, гидрофильные, метаболиты посредством реакций окисления, восстановления или гидролиза. Гидрофильные соединения обладают более высокой скоростью выведения из организма. Наиболее распространенными ферментами первой фазы метаболизма ксенобиотиков в организме человека являются ферменты семейства цитохромов P450 [2,3].

В последние годы интенсивно развиваются методы компьютерного прогнозирования метаболических реакций лекарственных средств. Использование таких методов в практических целях может способствовать решению прикладных задач фармацевтики и фармакологии, в том числе задач персонализации

лекарственной терапии. За последние 20 лет в лечении онкологических заболеваний произошли существенные изменения, связанные с появлением таргетных препаратов, способных избирательно воздействовать на опухолевые клетки, что улучшает результаты лечения и позволяет сделать терапию злокачественных новообразований более безопасной для пациента [4].

В Республике Казахстан существует препарат гидрохлорид диметиламиноарглабин, который показал свою противоопухолевую активность в отношении различных новообразований, в первую очередь рака молочной железы, рака легкого, гепатоцеллюлярного рака, рака предстательной железы. В то же время актуальными остаются вопросы о том, какая нозология наиболее чувствительна к данному препарату, имеются ли предикторы, способные дать информацию о лучшей переносимости и эффективности противоопухолевой терапии [5]. Необходимо определиться с особенностями метаболических процессов данного препарата в организме, а именно выяснить, какие белковые структуры участвуют в его фармакологической трансформации, а также какие участки генома, ответственны за экспрессию ферментов метаболизма. В век компьютеризации появилась возможность решить данную задачу с использованием биомедицинских виртуальных технологий. Данный подход является высокочувствительным и одновременно не столь финансово затратным, что позволяет проводить исследования в интересующей области науки [6-8].

В связи с этим актуальным является использование *in silico* (компьютерных) методов прогноза взаимодействия ксенобиотиков с ферментами метаболизма [9], таких, например, как программа SMP (Prediction of substrate/metabolite specificity), осуществляющая прогноз принадлежности к субстратам и/или метаболитам тех или иных ферментов по структурной формуле химического соединения.

Цель исследования – изучение метаболических особенностей препарата гидрохлорид диметиламиноарглабина и возможность его персонализации противораковой терапии.

Материалы и методы. В ходе исследования была использована программа SMP (Prediction of substrate/metabolite specificity), позволяющая осуществить прогноз принадлежно-

сти препарата гидрохлорид диметиламиноарглабина к печеночному субстрату или ферменту в организме. В качестве исходных данных программа использует структурную формулу химического соединения, а результатом исследования являются вероятностные оценки принадлежности к классу субстратов и/или метаболитов того или иного фермента в организме. В данном исследовании использовался только функционал прогноза принадлежности диметиламиноарглабина к субстратам ферментов.

Метод программы SMP основан на алгоритмах программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), которая позволяет с высокой точностью прогнозировать спектры биологической активности низкомолекулярных органических соединений по их структурной формуле [4]. В данном алгоритме структура молекулы органического соединения представлена MNA-дескрипторами (Multilevel Neighbourhoods of Atoms) – многоуровневыми дескрипторами атомных окрестностей. Результаты прогноза строятся на основе анализа взаимосвязей "структура – метаболизирующий фермент" и представляется в виде упорядоченного списка названий ферментов и вероятностей принадлежности Ра или непринадлежности Рi исследуемого вещества к каждому классу субстратов данных ферментов. Точность прогноза при скользящем контроле с исключением по одному для обучающей выборки, содержащей субстраты ферментов метаболизма, и усреднённая по всем 27 активностям, составляет 90 %. В табл. 1 представлены характеристики обучающей выборки и качества модели для прогноза принадлежности к субстратам ферментов метаболизма.

Нами была использована свободно доступная в сети версия программы SMP Интернет [5], которая на данный момент позволяет в режиме он-лайн осуществлять прогноз взаимодействия веществ с 27 ферментами первой и второй фазы метаболизма лекарств, в том числе с 11 цитохромами P450. Структурная формула вещества была создана с использованием встроенного в сервис химического редактора JME Molecular Editor. Гидрохлоридный компонент структурной формулы и также стереоизомерия при построении прогноза с использованием программы SMP не берутся в расчёт, поэтому при создании структурной формулы эти особенности гидрохлорида диметила-

Таблица 1

**Характеристики обучающей выборки программы SMP
и качества модели для прогноза принадлежности к субстратам**

Прогнозируемая принадлежность к субстратам ферментов	Количество соединений в обучающей выборке	Точность прогноза при скользящем контроле с исключением
1B1	65	85,847
3A4	2074	83,632
2D6	872	83,618
1A2	947	83,185
2C19	657	82,963
2C9	689	82,699
2B6	313	80,96
2E1	374	79,946
1A1	279	78,672
2A6	256	78,333
2C8	284	73,957
UGT1A1	303	97,278
UGT1A10	177	97,173
N-Acetyltransferase	95	97,152
UGT2B7	253	96,969
UGT2B15	120	96,736
UGT1A7	108	96,695
UGT1A4	125	96,512
UGT1A8	188	96,512
UGT2B17	87	96,225
UGT1A3	197	96,154
UGT1A9	228	96,106
UGT2B10	43	96,005
UGT1A6	112	95,89
UGT2B4	86	95,38
Sulfotransferase	321	93,541
Aldoketoreductase	52	90,795

миноарглабина не были учтены. Интерфейс виртуального сервиса SMP с подготовленной

для прогноза структурной формулой диметиламиноарглабина представлен на рис. 1.

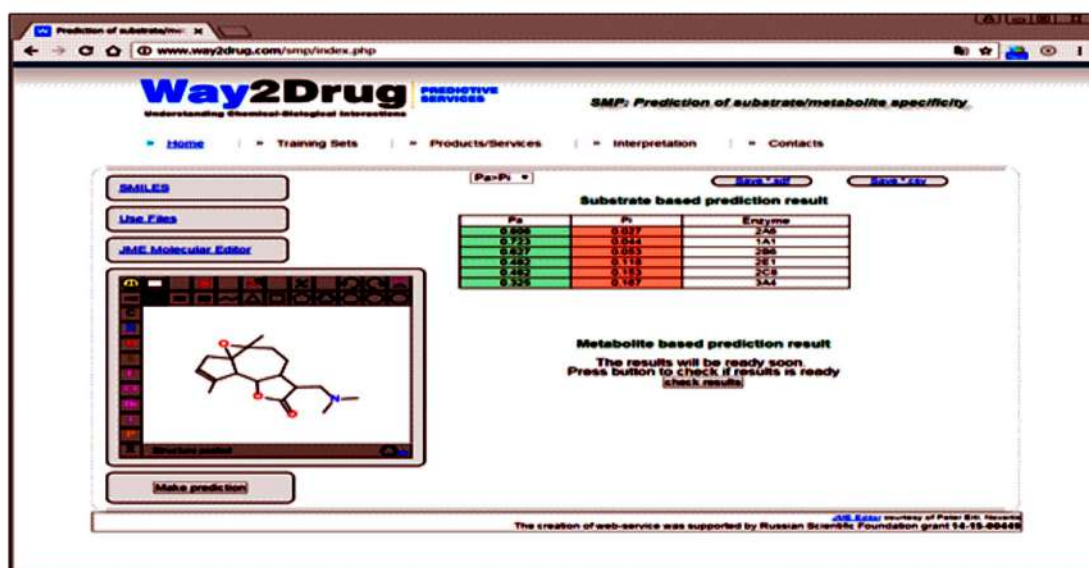


Рис. 1. Интерфейс виртуального сервиса SMP с подготовленной для прогноза структурной формулой диметиламиноарглабина

Таблица 2
Результаты прогноза для диметиламиноарглатина, полученные с использованием программы SMP

Прогнозируемая принадлежность к субстратам ферментов	Pa-вероятность принадлежности диметиламиноарглатина к субстратам данного фермента	Pi-вероятность непринадлежности диметиламиноарглатина к субстратам данного фермента
2A6	0.806	0.027
1A1	0.723	0.044
2B6	0.627	0.053
2E1	0.482	0.118
2C8	0.482	0.153
3A4	0.325	0.167
2C19	0.215	0.264
2C9	0.221	0.287
Aldoketoreductase	0.108	0.303
2D6	0.115	0.417
UGT2B10	0.027	0.340
UGT2B7	0.006	0.330
UGT2B15	0.012	0.349
1A2	0.098	0.438
UGT2B4	0.014	0.383
UGT1A10	0.006	0.377
UGT2B17	0.012	0.388
UGT1A8	0.008	0.394
UGT1A3	0.006	0.427
UGT1A4	0.009	0.437
1B1	0.090	0.543
UGT1A7	0.009	0.465
UGT1A1	0.004	0.480
UGT1A9	0.007	0.509
UGT1A6	0.009	0.513
Sulfotransferase	0.020	0.554
N-Acetyltransferase	0.011	0.783

Результаты. Нами осуществлён анализ взаимосвязей "структура – метаболизирующий фермент" и прогноз взаимодействия диметиламиноарглатина с ферментами с помощью

программы SMP. Результаты прогноза (табл. 2) представляют собой рассчитанные для диметиламиноарглатина значения вероятности его принадлежности Pa или непринадлежности Pi к классу субстратов того или иного фермента.

В таблице выделены строки, в которых обозначены ферменты, прогнозируемая вероятность принадлежности к субстратам, которых у диметиламиноарглатина (значение Pa) выше, чем вероятность непринадлежности диметиламиноарглатина к субстратам данного фермента (значение Pi), т.е. порог отсечения - $Pa > Pi$. В эту группу попадают 6 изоформ цитохрома P450: CYP2A6, CYP1A1, CYP2B6, CYP2E1, CYP2C8 и CYP3A4. В случае приоритизации постановки экспериментов для выявления взаимодействия диметиламиноарглатина с ферментами метаболизма эти 6 ферментов следует рассматривать как наиболее вероятные. Оставшийся 21 фермент, в отношении которых $Pa < Pi$ могут быть рассмотрены как менее вероятные к проявлению каталитической активности по отношению к диметиламиноарглатину.

Выводы

Данное исследование показало потенциальную применимость использования программных средств для прогнозирования ферментов, метаболизирующих гидрохлорида диметиламиноарглатин. Осуществлённый при помощи программы SMP прогноз принадлежности к субстратам конкретных ферментов метаболизма может быть полезен для оптимизации стоимости и времени проведения экспериментальных исследований *in vivo* и *in vitro*.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных препаратов: научная основа персонализированной медицины. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 113-120.
- 2 Кукес В.Г. Клиническая фармакология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С. 36-42.
- 3 Van de Waterbeemd, Gifford.E. ADMET in silico modelling: towards prediction paradise? //Nat. Rev. Drug Discov. – 2007. – № 2. – P. 192-204.
- 4 Филимонов Д.А., Поройков В.В. и др. Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS ONLINE // Химия гетероциклических соединений. –2014. – № 3. – С. 483-499.
- 5 <http://www.way2drug.com/SMP/>.

- 6 Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектров биологической активности органических соединений // Рос. хим. журн. – 2008. – № 2 (50). – С. 66-75.
- 7 Nebert D.W., Dieter M.Z. The evolution of drug metabolism // Pharmacology. – 2010. – № 6. – P. 124-135.
- 8 Liu X., Shen Q., Li J., Li S., Luo C. In silico prediction of cytochrome P450-mediated site of metabolism (SOM) // Protein Pept. Lett. – 2013. – № 20. – P. 89-279.
- 9 Zhang T., Chen Q., Li L., Liu L.A., Wei D.-Q. In silico prediction of cytochrome P450-mediated drug metabolism // Comb. Chem. High Throughput Screen. – 2011. – № 14. – P. – 95-388.

ТҮЙІН

Онкологиядағы шұғыл қажеттілік - организмнің дәрі-дәрмектің реакциясын тікелей немесе жанама түрде байланыстыратын метаболикалық маркерлерді іздеу. Организмдегі метаболикалық процестерді болжауға, сондай-ақ олардың зерттеу препараттарымен өзара іс-қимылына ықпал ететін заманауи компьютерлік технологияларды қолдану. Зерттеу материалы антитуморлық әсерге ие диметиламинарглабин гидрохлоридін дайындау болып табылады. Зерттелетін препараттардың ағзасындағы метаболикалық сипаттамаларын анықтау үшін дәрілік зат алмасуына қатысатын белсенді ферменттерді анықтауға негізделген қазіргі виртуалды болжау әдісі қолданылады. Нәтижелері. Диметиламинарглабин гидрохлоридінің метаболикалық процестеріне әсер ететін және қатысатын ферменттер анықталған және қатерлі ісіктердің дербестендірілген терапиясында олардың әлеуетті рөлі көрсетіледі.

Түйінді сөздер: диметиламиноарглабин гидрохлориді, метаболизм, цитохром P450, in silico.

SUMMARY

The search for metabolic markers, directly or indirectly associated with the body's response to the drug, is an urgent need in oncology. The purpose of this study is the use of modern computer technology that contributes to the prediction of metabolic processes in the body, as well as their interaction with the investigational drug. The material of the study is the preparation dimethylaminoarglabin hydrochloride, which has an antitumor effect. To determine the metabolic characteristics of the study drug in the body, a modern virtual prediction method based on the determination of active enzymes involved in the metabolism of drugs is used. Results. Enzymes that influence and participate in the metabolic processes of dimethylaminoarglabin hydrochloride are identified, and their potential role in the personalized therapy of malignant neoplasms is also shown.

Key words: dimethylaminoarglabin hydrochloride, metabolism, cytochrome P450, in silico.