



QSAR МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗ МЕЖЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

ЛАГУНИН А.А., ДМИТРИЕВ А.В.,
ЗАХАРОВ А.В., ПОРОЙКОВ В.В.

*РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва;
ИБМХ, Москва, Россия;
NCATS, Бетезда, США*



ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ

**Изменение действия двух
или нескольких
лекарственных веществ при
их совместном применении
по сравнению с их
раздельным
использованием**

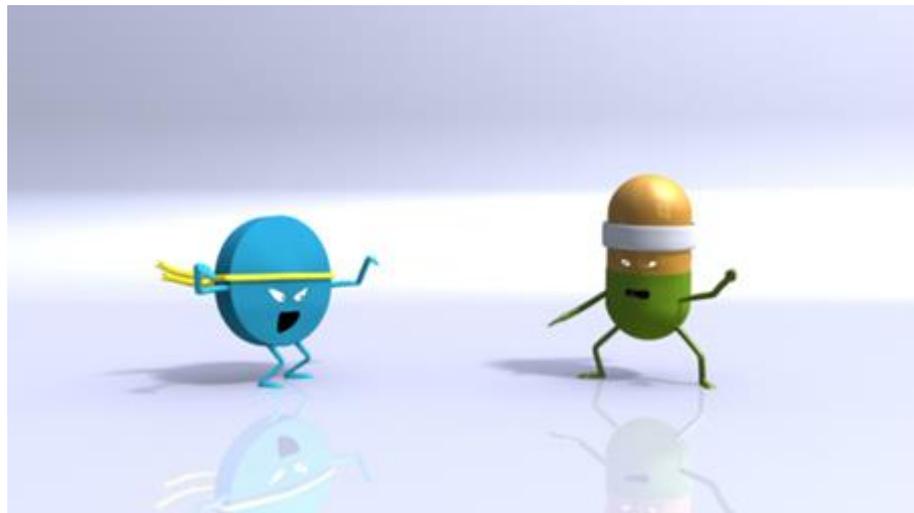


Использование нескольких ЛВ – общепринятая практика

- **Одновременное лечение нескольких заболеваний у одного пациента**
- **Комбинированная терапия**
- **Препараты из лекарственных растений**

Риск их отрицательного влияния друг на друга и на организм человека

- 3-5% - несколько лекарств
- до 20% - 10-20 лекарств

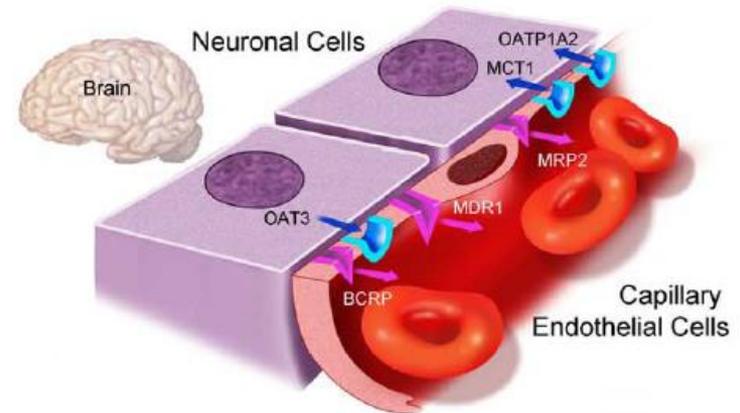
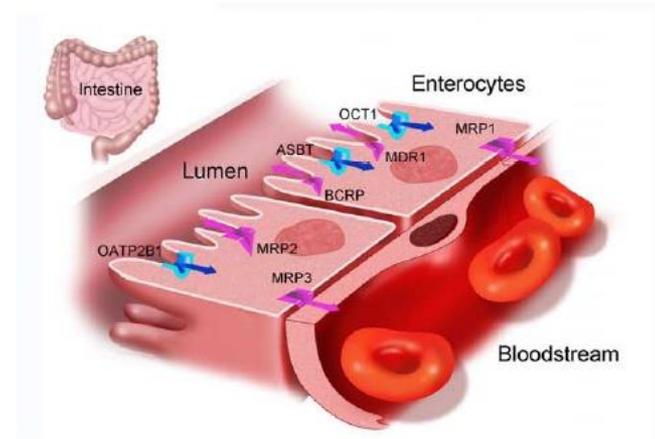


Взаимодействие лекарственных соединений

- **физическое**
(изменение рН, от которого зависит абсорбция таких соединений, как кетоканазол и глипизид)
- **химическое**
(ципрофлоксацин является хелатором таких катионов, как алюминий, магний и железо)
- **биологическое**
(взаимодействие с ферментами лекарственного метаболизма).

Биологическое взаимодействие лекарственных соединений

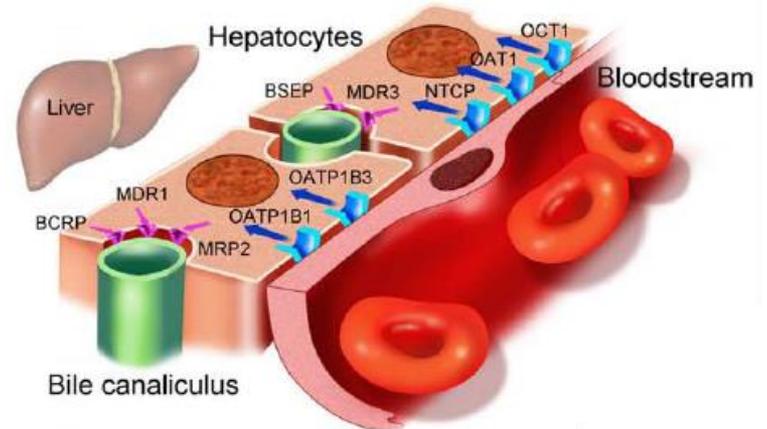
- **Адсорбция**
(apical sodium-dependent bile acid transporter (ASBT))
- **Распределение в организме**
(связывание с белками крови - Альбумин)



Биологическое взаимодействие лекарственных соединений

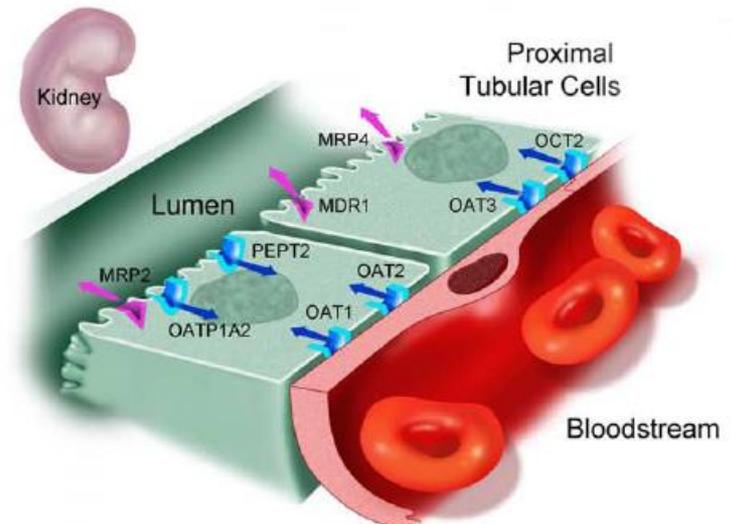
Метаболизм

(ферменты метаболизма ксенобиотиков (CYPs))

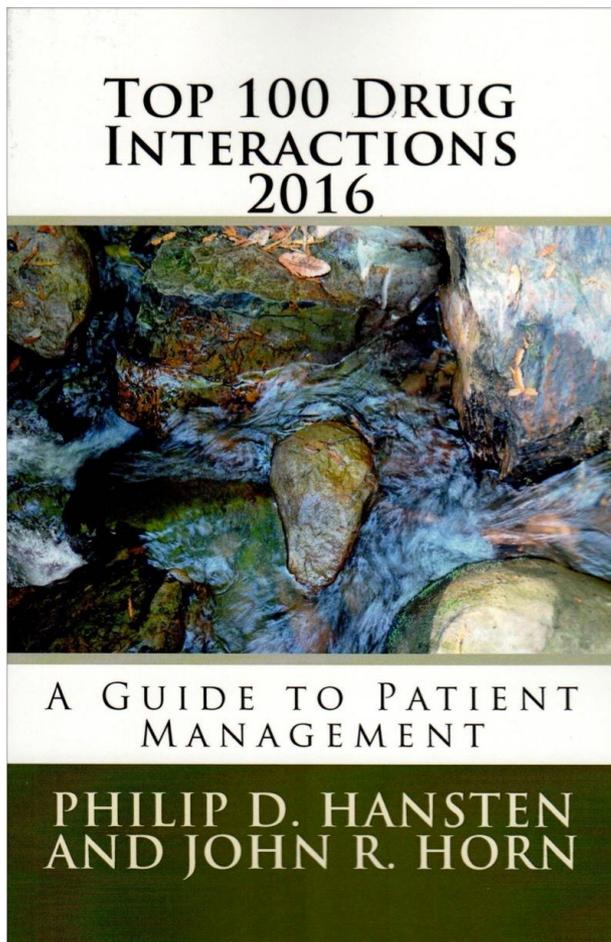


Выведение из организма

(P-glycoprotein, ABC transporters)



Влияние на метаболизм – основная причина негативных взаимодействий лекарств (> 70% случаев - взаимодействие с CYP 450)



Например,

известные ингибиторы тирозинкиназы (дазатиниб, эрлотиниб, и gefitinib) используемые для лечения рака, являются субстратами 3A4 изоформ цитохрома P450 (CYP3A4).

Часто вводят совместно с антимикробными препаратами (кларитромицин, эритромицин, или флуконазол), которые являются ингибиторами CYP3A4.

Это может повысить уровень в плазме ингибиторов тирозинкиназы и привести к токсическим реакциям (сыпь, анемия, кровоизлияние и желудочно-кишечные симптомы)

Сложно оценить возможное негативное взаимодействие лекарств

Если один препарат является ингибитором определенной изоформы цитохрома, а второй препарат является субстратом той же изоформы цитохрома, это не всегда приводит к клиническим проявлениям лекарственных взаимодействий.

Компьютерные методы оценки межлекарственных взаимодействий

- Сходство структур
- Text-mining
- Сходство структур и сетевая фармакология

Trends Pharmacol. Sci. 2013, 34

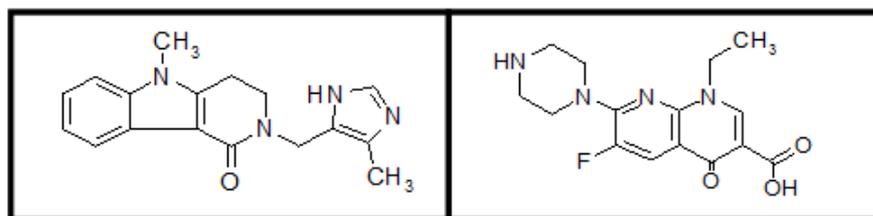
Но все эти методы базировались на анализе отдельного лекарственного соединения

Мы предлагаем

Использовать структуры пар соединений

запись 1

запись 2



запись 1

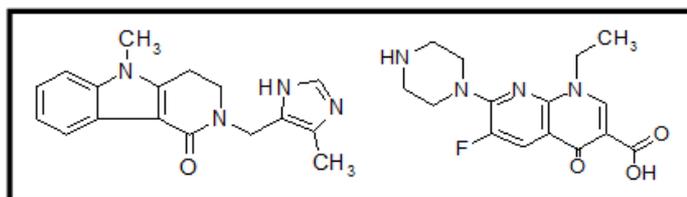
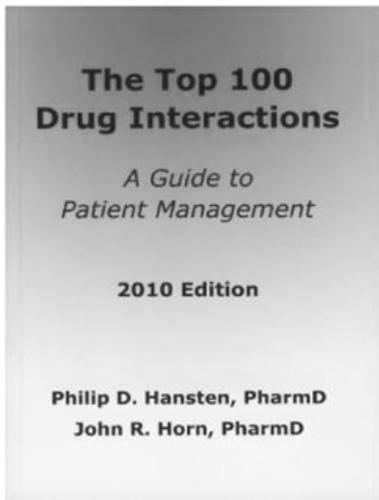


Схема исследования

- **Обучающие выборки:** Top 100 DDIs Hansten and Horn's book 2010 (CYP 1A2, 2C9, 2D6, 3A4)
- **Программы для QSAR моделирования:**
 - GUSAR (QNA дескрипторы и радиальные базисные функции с самосогласованной регрессией (RBF-SCR));
 - HiT QSAR (Simplex дескрипторы и Random Forest (RF))
- **Валидация:**
 - "Compounds out" стратегия;
 - Внешняя выборка на основе новых данных из Top 100 DDIs Hansten and Horn's book 2014 года для CYP 3A4 (38 опасных комбинаций) и данных о 20 безопасных комбинации препаратов с фиксированной дозой из базы данных Thomson Reuters Integrity.
- **Применение:**
 - Лекарства из DrugBank

Создание выборок



Структуры
лек.

	запись 1	запись 2	...	запись n
<u>CYP1A2</u> 55 лек.			...	
<u>CYP2C9</u> 73 лек.			...	
<u>CYP2D6</u> 94 лек.			...	
<u>CYP3A4</u> 237 лек.			...	

4 SD файлов

Script-based transformation to DDIs records including
2 structures of drugs

Данные о
взаимо-
действии
лекарств
(DDIs)

	запись 1	запись 2	...	запись m
CYP1A2 1485 DDIs			...	
CYP2C9 2628 DDIs			...	
CYP2D6 4371 DDIs			...	
CYP3A4 27966 DDIs			...	

4 SD файлов
– обучающие
выборки

Operational Classification (ORCA) – классификация взаимодействий лекарств

1. **Строго избегать сочетание** (Риск комбинации перевешивает выгоды)
2. **Лучше избегать комбинацию** (Использовать только при особых обстоятельствах).
3. **Минимизация риска** (оценка риска и принятие одно или несколько из следующих действий, если это необходимо).
 - Использовать доступные альтернативы которые могут взаимодействовать, с меньшей вероятностью;
 - Принять меры, чтобы свести к минимуму взаимодействие (не избегая комбинации);
 - Раннее обнаружение может свести к минимуму риск неблагоприятного исхода.
4. **Никаких специальных мер предосторожности** (Небольшой риск неблагоприятного исхода).
5. **Игнорировать** (Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что препараты не взаимодействуют).

Пересечение лекарств между разными изоформами CYP P450

	1A2	2C9	2D6	3A4
1A2	55			
2C9	11	73		
2D6	17	9	94	
3A4	34	39	56	237

Создание обучающих выборок

СУР	Число	Число	Число	Общее число	Число
P450	лекарств	ингибито	субстратов	DDIs	опасных
		ров			DDIs
1A2	55	13	43	1485	70
2C9	73	32	43	2628	126
2D6	94	37	76	4371	329
3A4	237	45	216	27966	2117

Quantitative neighborhoods of atoms descriptors – QNA дескрипторы

$$P_i = B_i \sum_k (\text{Exp}(-\frac{1}{2}C))_{ik} B_k$$

$$Q_i = B_i \sum_k (\text{Exp}(-\frac{1}{2}C))_{ik} B_k A_k$$

$$A = \frac{1}{2}(IP + EA),$$

$$B = (IP - EA)^{-\frac{1}{2}},$$

IP - первый потенциал ионизации,

EA – аффиность электрона

Feynman R. *Ph. Phys. Rev.*, 1939, 56, 340-343.

Robert G. Parr et al. *J. Chem. Phys.*, 1978, 68(8), 3801-3807.

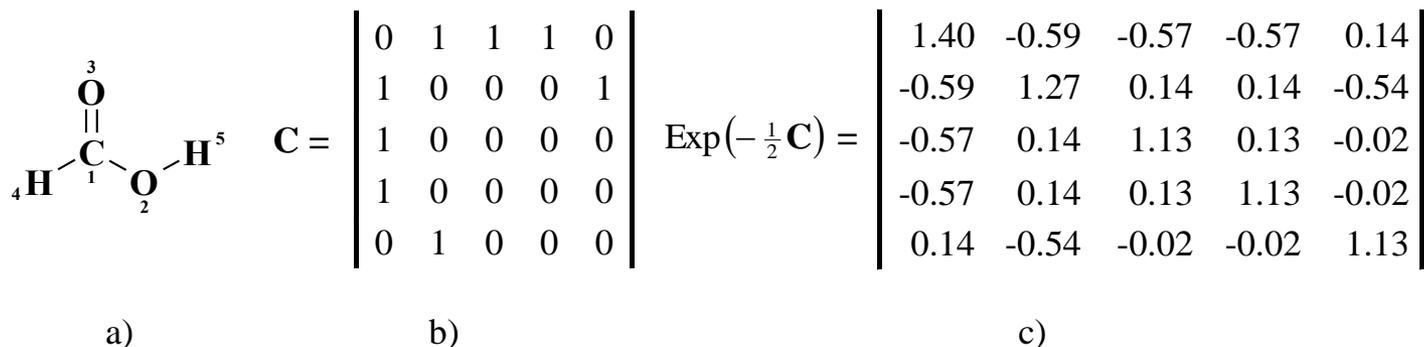
Gasteiger J, Marsili M. *Tetrahedron*, 1980, 36, 3219-3228.

Rappe A K and W A Goddard III. *J. Ph. Ch.*, 1991, 95, 3358-3363.

D. Filimonov et al. *SAR and QSAR Environ. Res.*, 2009, 20 (7-8), 679-709

A. Lagunin et al. *SAR and QSAR in Environmental Research* 18 (2007), pp. 285-298.

Quantitative neighborhoods of atoms descriptors – QNA дескрипторы

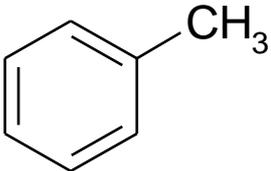
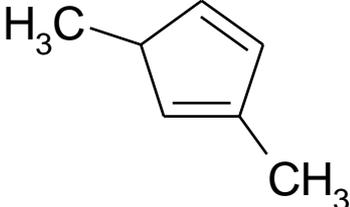


- (a) Структурная формула;
 (b) Матрица связей;
 (c) Экспонента матрицы связей;
 (d) electron affinities (EA), ionization potentials (IP), параметры A and B, P и Q значений для каждого атома молекулы for each of the atoms of *Муравьиной кислоты*.

	EA	IP	A	B	P	Q
C	1.263	11.26	6.262	0.316	-0.00218	-0.1820
O	1.461	13.62	7.541	0.287	0.02944	0.3019
O	1.461	13.62	7.541	0.287	0.06199	0.5297
H	0.754	13.60	7.177	0.279	0.05812	0.4706
H	0.754	13.60	7.177	0.279	0.05304	0.3533

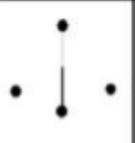
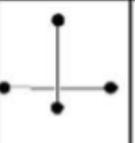
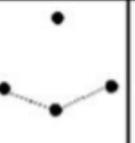
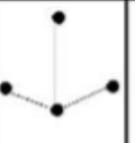
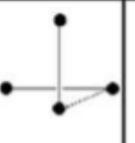
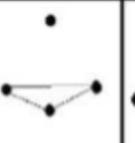
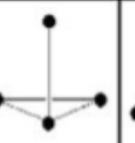
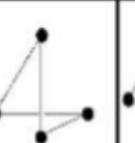
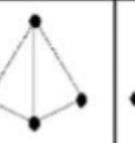
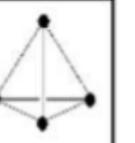
d)

Расчет QNA дескрипторов смеси структур

Structures		
QNA descriptors	$P^1, Q^1: (P_1^1, Q_1^1), (P_2^1, Q_2^1)$	$P^2, Q^2: (P_1^2, Q_1^2), (P_2^2, Q_2^2)$
“Mixture” of QNA descriptors	$P^{1,2}, Q^{1,2}: (P_1^1, Q_1^1), (P_2^1, Q_2^1) + (P_1^2, Q_1^2), (P_2^2, Q_2^2)$	

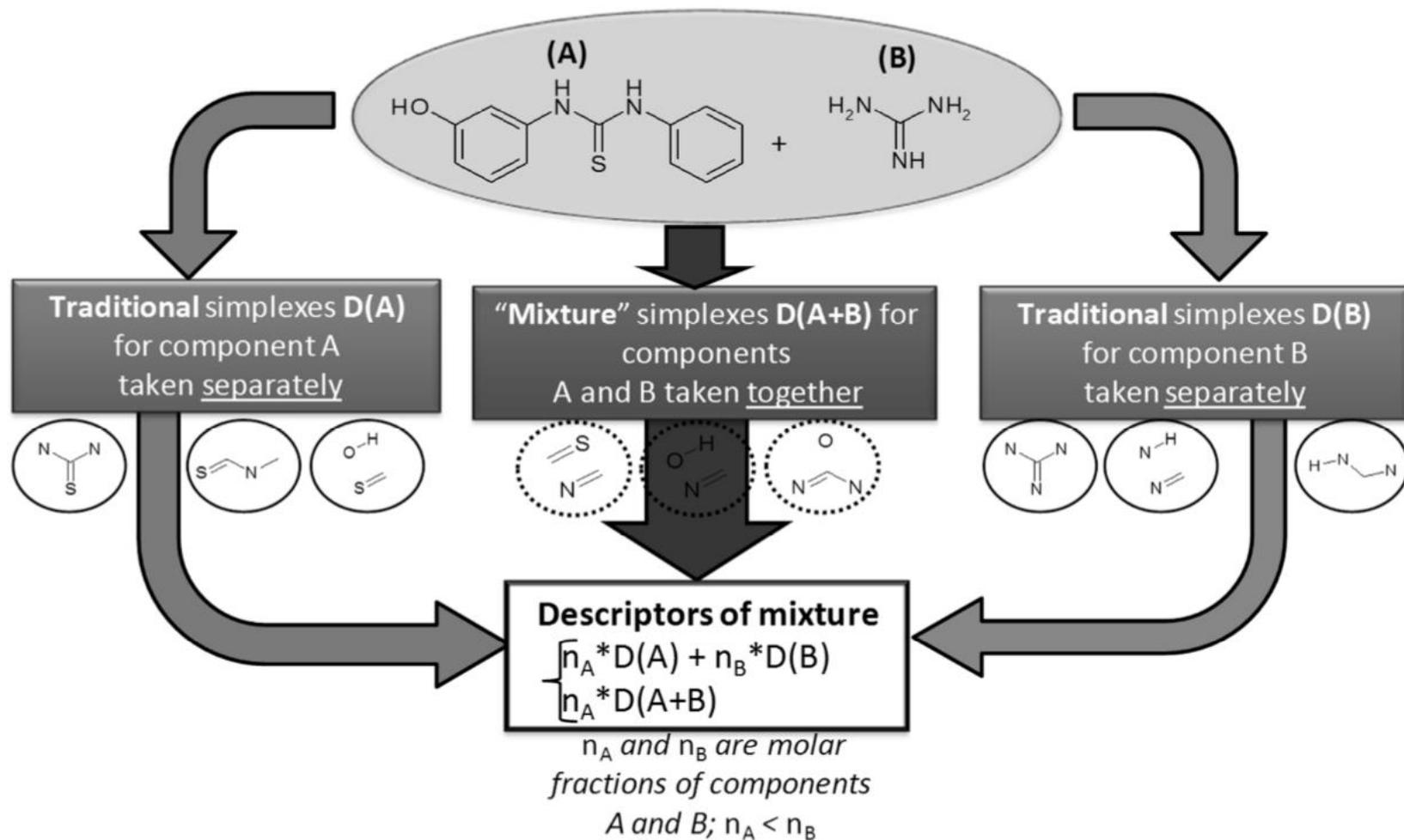
Simplex representation of molecular structure (SiRMS) дескрипторы

молекула представлена как совокупность различных симплексов: четырехатомные связанные и не связанные фрагменты фиксированного состава

Base type	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>e</i>	<i>f</i>	<i>g</i>	<i>h</i>	<i>i</i>	<i>j</i>	<i>k</i>
Simplex											

Наряду с типом атомов и другие физико-химические характеристики атомов используются для маркировки атомов в симплексах: частичный заряд, липофильность, рефракция и способность атома быть в донором и/или акцептором водородной связи.

Расчет Simplex дескрипторов для смеси структур



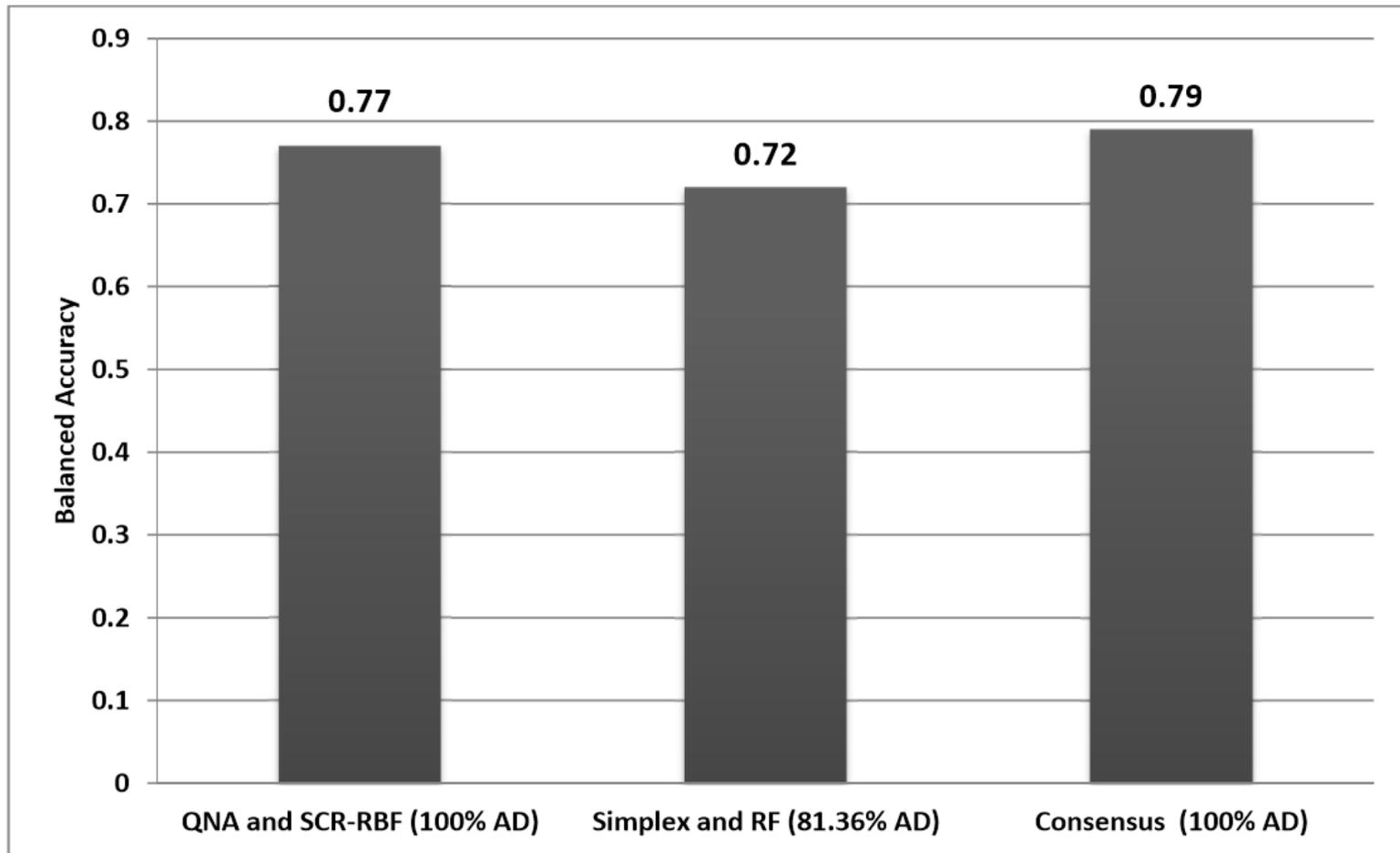
"Compounds out" стратегия

Cpds	c01	c02	c03	c04	c05	c06	c07	c08	c09	c10
c01	0	0	1	0	☀	0	1	0	☀	0
c02	0	0	0	1	☀	0	0	1	☀	1
c03	1	0	0	0	☀	1	0	0	☀	0
c04	0	1	0	0	☀	0	1	1	☀	1
c05	☀	☀	☀	☀	☀	☀	☀	☀	☀	☀
c06	0	0	1	0	☀	0	0	0	☀	0
c07	1	0	0	1	☀	0	0	0	☀	0
c08	0	1	0	1	☀	0	0	0	☀	1
c09	☀	☀	☀	☀	☀	☀	☀	☀	☀	☀
c10	0	1	0	1	☀	0	0	1	☀	0

Точность посчитанная при "Compounds out" валидации

CYP isoforms	Method	TP	TN	FP	FN	Sensitivity	Specificity	Accuracy	Coverage
1A2	QNA and SCR-RBF	83	2271	426	50	0.62	0.84	0.73	99.47%
	Simplex and RF	63	1692	574	31	0.67	0.75	0.71	82.95%
	Consensus	89	2035	677	44	0.67	0.75	0.71	100%
2C9	QNA and SCR-RBF	158	3589	540	66	0.71	0.87	0.79	86.66%
	Simplex and RF	166	1463	2213	33	0.83	0.4	0.62	77.39%
	Consensus	194	2573	2059	46	0.81	0.56	0.68	96.99%
2D6	QNA and SCR-RBF	380	6364	1051	231	0.62	0.86	0.74	96.17%
	Simplex and RF	302	5102	1566	156	0.66	0.77	0.71	85.69%
	Consensus	430	6047	1521	197	0.69	0.8	0.74	98.19%
3A4	QNA and SCR-RBF	2813	38725	3993	683	0.80	0.91	0.86	89.04%
	Simplex and RF	2938	37737	6096	463	0.86	0.86	0.86	91.03%
	Consensus	3366	41071	6473	621	0.84	0.86	0.85	99.29%

Точность рассчитанная для внешней тестовой выборки (из Top 100 DDIs 2014 и Thomson Reuters Integrity)



Оценка взаимодействий для 1134 лекарств из DrugBank

Drug name	Number of predicted DDIs
Pasireotide	1131
Anidulafungin	1126
Vapreotide	1124
Gonadorelin	1100
Polymyxin B Sulfate	1084
...	...
Voglibose	7
Zidovudine	7
Ethambutol	6
Ganciclovir	6
Methyldopa	6

Анализ взаимодействия лекарств из разных АТС классов

ATC term	Unique number of interactions by ATC terms	Total number of interactions by drugs	Most frequent interacting ATC term
Somatostatin and analogues	301	2777	Benzodiazepine derivatives
Antibiotics	300	3370	Protein kinase inhibitors
Gonadotropin-releasing hormones	295	922	Benzodiazepine derivatives
Protease inhibitors	294	6626	Benzodiazepine derivatives
Macrolides	293	4424	Benzodiazepine derivatives
...
Fourth-generation cephalosporins	10	19	Macrolides
Bisphosphonates	9	43	Organic nitrates
Iodine (123I) compounds	9	15	Somatostatin and analogues
Acridine derivatives	6	9	Organic nitrates
Belladonna alkaloids, tertiary amines	6	8	Somatostatin and analogues

Благодарности

- *Marc Nicklaus* - National Cancer Institute, USA
- *Eugene Muratov, Alexander Tropsha* -
University of North Carolina, USA
- *Ekaterina Varlamova, Victor Kuz'min* -
Bogatsky Physical Chemical Institute, Ukraine