

УДК 541.69 + 519.25 + 518.5+577

©Коллектив авторов

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

О.А. Раевский^{1}, С.Л. Солодова¹, А.А. Лагунин², В.В. Поройков²*

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
“Институт физиологически активных веществ” Российской академии наук,
142432 г. Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1;
тел./факс: (495)785–7024; эл. почта: raevsky@ipac.ac.ru

²Федеральное государственное бюджетное учреждение “Научно-
исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича”
Российской академии медицинских наук, ул. Погодинская, 10, 119121 Москва

Обсуждается современный уровень компьютерного моделирования взаимосвязи структуры органических соединений и лекарств и их способности проникать через ГЭБ. Обобщены и проанализированы все дескрипторы, оказывающие влияние на эту проницаемость в рамках классификационных и регрессионных моделей взаимосвязей структура-свойство. Отмечена ключевая роль водородной связи в процессах как пассивного, так и активного транспорта веществ через ГЭБ. Существенный прогресс в компьютерном моделировании проницаемости лекарственных средств через гематоэнцефалический барьер будет достигнут при расшифровке пространственной структуры полноразмерной молекулы Р-гликопротеина с высоким разрешением и создании КССА моделей, описывающих количественную взаимосвязь между структурой и активным транспортом вещества через ГЭБ.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), количественная связь структура-активность, пассивный транспорт, активный транспорт, проницаемость, дескрипторы.

1. ПРИРОДА ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА (ГЭБ) (СТРОЕНИЕ, ФУНКЦИИ).

Нарушения деятельности центральной нервной системы (ЦНС) во многих случаях являются результатом влияния на организм различных эндо- и экзогенных факторов. Для обеспечения нормального функционирования ЦНС организмом в процессе эволюции был выработан ряд защитных механизмов, которые обеспечивают надежность функционирования ЦНС даже в агрессивных условиях. Одним из важнейших защитных механизмов является гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Под этим термином условно объединяют совокупность анатомических и функциональных систем, которые поддерживают постоянство и регулируют состав внутренней среды головного и спинного мозга [1, 2].

* - адресат для переписки

ГЭБ регулирует распределение различных веществ между током крови и мозгом, и обладает высокой избирательностью. Барьерная функция состоит в предотвращении проникновения вредных веществ из крови в мозг и их активном выведении в тех случаях, если они каким-то образом попали в ЦНС. ГЭБ играет ведущую роль в возникновении таких патологий, как инсульты, микробные инфекции, черепно-мозговые травмы, нейродегенеративные заболевания, которые, в свою очередь, могут приводить к изменениям проницаемости ГЭБ. С другой стороны, ГЭБ ограничивает проницаемость в ЦНС многих лекарственных препаратов, что может служить препятствием при терапии ряда заболеваний ЦНС [2].

Основной функцией ГЭБ является поддержание гомеостаза мозга [3]. ГЭБ препятствует попаданию в центральную нервную систему циркулирующих в крови микроорганизмов, токсинов, клеточных и гуморальных факторов иммунной системы, которые воспринимают ткань мозга как чужеродную и могут вызвать её необратимые повреждения [4]. ГЭБ выполняет функцию высокоселективного фильтра, через который из кровеносного русла в мозг поступают питательные вещества, а в обратном направлении выводятся продукты жизнедеятельности нейронов [3]. С помощью ГЭБ осуществляется избирательная проницаемость в головной мозг нейромедиаторов и нейропептидов центрального действия; таким образом, не происходит избыточного воздействия на нейроны головного мозга нейромедиаторов периферического действия. Кроме того, одной из важнейших функций ГЭБ является сохранение баланса концентрации ионов и необходимого объёма жидкости в головном мозге для создания оптимальных условий функционирования нейронов [3].

Механизмы проникновения через ГЭБ как эндогенных, так и экзогенных веществ обусловлены его морфологическими и биохимическими особенностями, поэтому при исследовании механизмов проницаемости через ГЭБ, в первую очередь, должно быть рассмотрено его строение.

Принято условно выделять два компонента, принимающих участие в образовании морфологической структуры ГЭБ. Первый, физический, или структурный компонент, образован клетками эндотелия (эндотелиоцитами), выстилающими стенки микрокапилляров мозга. Эндотелиоциты образуют плотные контакты, которые препятствуют проникновению инородных веществ в ЦНС. В капиллярах мозга плотность межклеточных контактов значительно превышает плотность таких контактов в других тканях [5, 6]. Плотные контакты между эндотелиоцитами значительно ограничивают проницаемость через ГЭБ ионов Na^+ , Cl^- , в результате чего создается высокое трансэндотелиальное электрическое сопротивление ($>1000 \text{ Ом/см}^2$).

Среди белков, которые играют роль в формировании плотных контактов, наиболее важными являются окклюдин и клаудины. Окклюдин – белок с молекулярной массой 60-65 кДа, – который взаимодействует с белком 1 “зоны замыкания” (ZO-1) на мембране эндотелиоцита. Основная функция окклюдина – регуляция образования плотных контактов между эндотелиоцитами [7, 8]. Экспрессия клаудинов-3, -5 и -12, по-видимому, связана с поддержанием высокого трансэндотелиального электрического сопротивления [9]. Белки адгезии JAM-A, JAM-B и JAM-C экспрессируются в эндотелии головного мозга (ГМ) и осуществляют функцию регуляции образования и сохранения плотных контактов. Трансмембранные белки взаимодействуют в цитоплазме с белками, расположенными на периферии мембраны эндотелиоцита с образованием больших белковых комплексов.

Эти комплексы в дальнейшем участвуют в передаче сигнала и регуляции образования и/или восстановления плотных контактов. Среди трансмембранных белков, способных к образованию таких комплексов, наиболее изучены белки “зоны замыкания” – 1, 2, 3 (ZO-1, 2, 3), кальций-зависимая сериновая протеинкиназа (CASK), мембраносвязанные гуанилаткиназы -1, 2 и 3 (MAGI-1, 2, 3). Известна роль ZO-1 связанного белка, взаимодействующего с нуклеиновыми кислотами (ZONAB) в регуляции транскрипции белков зоны замыкания. К настоящему времени не выявлены механизмы, способствующие увеличению проницаемости низкомолекулярных веществ через ГЭБ, обусловленные взаимодействием с белками, образующими плотные контакты.

2. ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ТРАНСПОРТА ЧЕРЕЗ ГЭБ.

Как уже было сказано выше, ГЭБ не только ограничивает проницаемость различных веществ из крови в мозг, но и выполняет противоположную функцию – транспортирует необходимые вещества для метаболизма ткани мозга.

В настоящее время известно, что существует множество механизмов проникновения веществ из кровеносного русла в мозг. Сюда входят различные транспортные системы, каналы клеточной мембраны, везикулярный транспорт. Однако, большинство веществ проходит через ГЭБ посредством диффузии [10, 11]. Диффузия может осуществляться через клеточные мембраны эндотелиоцитов и, в меньшей степени, через плотные межклеточные контакты. Пассивная диффузия осуществляется по градиенту концентрации из тока крови в мозг без энергетических затрат.

Второй, биохимический компонент, образован транспортными системами, которые расположены на люминальной (обращенной в просвет сосуда) и аблюминальной (внутренней или базальной) мембране эндотелиоцита. Транспортные системы могут осуществлять как перенос веществ из кровотока к мозгу (influx), так и/или обратный перенос из ткани мозга в кровоток (efflux) [5]. Работа белков-транспортёров требует затрат энергии, так как осуществляется против градиента концентрации (активный транспорт). Энергия для переноса высвобождается либо при гидролизе аденозинтрифосфата (т.н. АТФ-связывающие транспортеры, АТФ cassette binding carriers, ABC), либо при работе Ca^{2+} - или Na^+/K^+ -зависимых АТФаз, использующих градиент концентрации ионов для получения энергии (т.н. вторичные транспортеры, solute-carrier transpoters, SLC). Na^+/K^+ -АТФ-азы и белки-переносчики, использующие их энергию, экспрессируются на аблюминальной мембране эндотелиоцита, в то время как Ca^{2+} -зависимые АТФазы экспрессируются на люминальной и аблюминальной мембранах [12, 13]. Следует отметить, что для некоторых SLC-транспортёров показана возможность осуществлять транспортировку независимо от градиента концентрации ионов, по механизму облегчённой диффузии [14, 15].

SLC транспортеры включают в себя ряд переносчиков, которые осуществляют доставку в ткань мозга питательных веществ – глюкозы, аминокислот, нуклеотидов. SLC-транспортёры могут участвовать в переносе низкомолекулярных веществ, подобных по структуре эндогенным молекулам, из кровотока в ткань мозга [10, 14].

Нейтральные аминокислоты, такие как фенилаланин, тирозин и лейцин, транспортируются через ГЭБ посредством так называемой системы L, работающей независимо от градиента концентрации ионов, и включающей в себя белки, кодируемые генами LAT-1 [16,17] и LAT-2 [18-20]. Предполагается, что посредством транспортеров системы L через ГЭБ транспортируются лекарственные препараты габапентин и баклофен.

Белки-транспортёры глюкозы могут играть важную роль в транспортировке лекарственных препаратов через ГЭБ, поскольку транспортная система, осуществляющая перенос глюкозы обеспечивает более высокую скорость по сравнению с другими транспортными системами [14]. Два основных семейства белков, осуществляющие перенос глюкозы через ГЭБ – это: (1) семейство SGLT, использующее энергию Na^+/K^+ -зависимой АТФазы, (2) семейство GLUT, не использующее градиент концентрации ионов. Предполагается, что основным транспортером глюкозы, экспрессируемым в эндотелии капилляров головного мозга (ГМ), является GLUT1. Возможно, посредством GLUT1 через ГЭБ транспортируются низкомолекулярные сахара [21]. В то же время, существуют примеры модификации известных биологически активных веществ для проникновения в ГМ через транспортёры глюкозы, например гликозилирование бусульфана (противоопухолевое средство алкилирующего действия) и опиоидного эндогенного пептида дерморфина [14].

Транспортные системы, осуществляющие перенос через ГЭБ монокарбоксилатов (МСТ), включают в себя, главным образом, транспортёры, осуществляющие перенос метаболитов, таких как молочная кислота и других, из ткани ГМ в кровоток и для переноса пирувата и монокарбоксилатов в головной мозг [22-24].

Было показано, что многие низкомолекулярные вещества, в частности, пропионат, бутират, бензойная кислота, салициловая кислота, никотиновая кислота, некоторые β -лактамы антибиотики также транспортируются через ГЭБ посредством МСТ-системы [25]. Один из восьми белков семейства МСТ экспрессируется на люминальной и аблюминальной мембранах эндотелиоцитов ГМ, мышцах, тонком кишечнике. Существуют предположения о том, что транспортёры МСТ работают по механизму “антипорта” и осуществляют обмен отрицательно заряженных молекул [14].

Органические заряженные вещества транспортируются через ГЭБ посредством транспортёров семейства OAT (organic anion transporters) и OCNT (organic carnitine/cation transporters). Транспортёры семейства OAT, OAT-1 и OAT-3, экспрессируются на люминальной и аблюминальной мембране капилляров эндотелиоцитов и контролируют перенос через ГЭБ таких молекул, как холаты, 17- β -эстрадиол-глюкуронид, сердечные гликозиды (дигоксин) [26]. Существуют данные о том, что токсичность дигоксина и его побочные эффекты на ЦНС возникают при накоплении этого препарата в ЦНС, ключевую роль в этом процессе играют транспортёры OAT [14, 26].

Известно, что транспортёры семейства OCNT принимают участие в транспортировке карнитина [27] и тетраэтиламмония [28]. OCNT-транспортёры осуществляют рН-зависимый, ион-независимый перенос через ГЭБ органических катионов. Предполагается, что эти транспортёры играют роль в переносе через ГЭБ антагонистов H_1 -рецептора гистамина, таких как мепирамин, фексофенадин [28].

В ГМ также существуют специализированные переносчики небольших пептидов, такие как PerT1, PerT2, NPT, PTS 1-5, которые принимают участие в переносе через ГЭБ энкефалинов, тиреотропин-рилизинг гормона (TRH), α -меланоцит-стимулирующего гормона и т.п. [29, 30].

Транспортная система ГЭБ представлена также нуклеозидными транспортёрами двух типов: (1) равновесные транспортёры нуклеозидов (equilibrative nucleoside transporters, SLC29), которые в зависимости от градиента концентрации вводят или выводят нуклеозиды из клетки и

(2) натрий-зависимые нуклеозидные транспортеры, работающие против градиента концентрации (concentrative nucleoside transporters, SLC28) [31]. Известно несколько лекарственных препаратов, субстратов нуклеозидных транспортеров. Например, противоопухолевый препарат гемцитабин и противовирусный препарат зидовудин (AZT) являются субстратами натрий-зависимых нуклеозидных транспортеров [32, 33].

Следует отметить, что для некоторых лекарственных препаратов известно, что они поступают в ткань ГМ путем активного транспорта при участии белков-переносчиков, однако не исследованы системы, которые осуществляют перенос этих веществ через ГЭБ. Примерами таких препаратов являются фентанил, пентазоцин [14]. Кроме того, экспериментальные исследования транспортных систем ГЭБ продолжаются, что может привести в дальнейшем к открытию новых белков-переносчиков и новых механизмов доставки лекарственных препаратов в ЦНС.

При разработке новых лекарственных препаратов, взаимодействующих с белками-переносчиками эндогенных субстанций, в течение некоторого времени использовали стратегию “Троянского коня”, при этом вещество с низкой проницаемостью через ГЭБ связывали с эндогенными веществами для того, чтобы обеспечить взаимодействие полученного комплекса с белком-транспортером и его перенос из кровотока в ЦНС. Однако у такой стратегии есть недостатки. Во-первых, очень часто комплекс эндогенного и экзогенного вещества не распознается белками-транспортерами, либо комплекс после связывания с белком-транспортером распознается как чужеродный и разрушается в лизосомах эндотелиоцитов. Во-вторых, комплекс должен распадаться после переноса в ЦНС, но не до этого – выполнения данного условия достаточно трудно достигнуть в живом организме из-за особенностей фармакокинетики эндогенных веществ [11].

Сложность исследования *in silico* взаимодействия с белками-транспортерами, ответственными за транспорт веществ из крови, обусловлена тем, что в литературе нет достаточного количества данных о взаимодействии низкомолекулярных веществ с конкретным белком-транспортером, что значительно затрудняет построение QSAR/QSPR (QSAR/QSPR (Quantitative Structure-Activity/Property Relationships) модели – модели количественных взаимосвязей структура-активность/структура-свойство) – моделей в отношении взаимодействия с белками-транспортерами.

Семейство ABC-транспортеров включает в себя Р-гликопротеин (Pgp), обеспечивающий выведение (efflux) лекарств, а также белки, обеспечивающие устойчивость к лекарственным препаратам (Multidrug Resistance Protein Family, MRP).

Взаимодействие низкомолекулярных веществ с белками системы ABC, ответственными за выброс веществ, обуславливает возникновение множественной устойчивости к лекарственным препаратам – MDR (Multidrug Resistance). Эта устойчивость обусловлена чрезвычайно развитыми системами активного выброса веществ из ЦНС в кровоток, в частности Р-гликопротеином (Pgp, ABCB1). Кроме Р-гликопротеина, этот процесс осуществляет семейство белков, обуславливающих множественную лекарственную устойчивость (MRP, ABCC). Все белки семейства MRP содержат трансмембранные домены (ТМД), состоящие из шести α -спиралей (так называемый Р-гликопротеин-подобный домен) и цитоплазматический домен L_0 , который выполняет функцию транспорта (рис. 1) [34, 35].

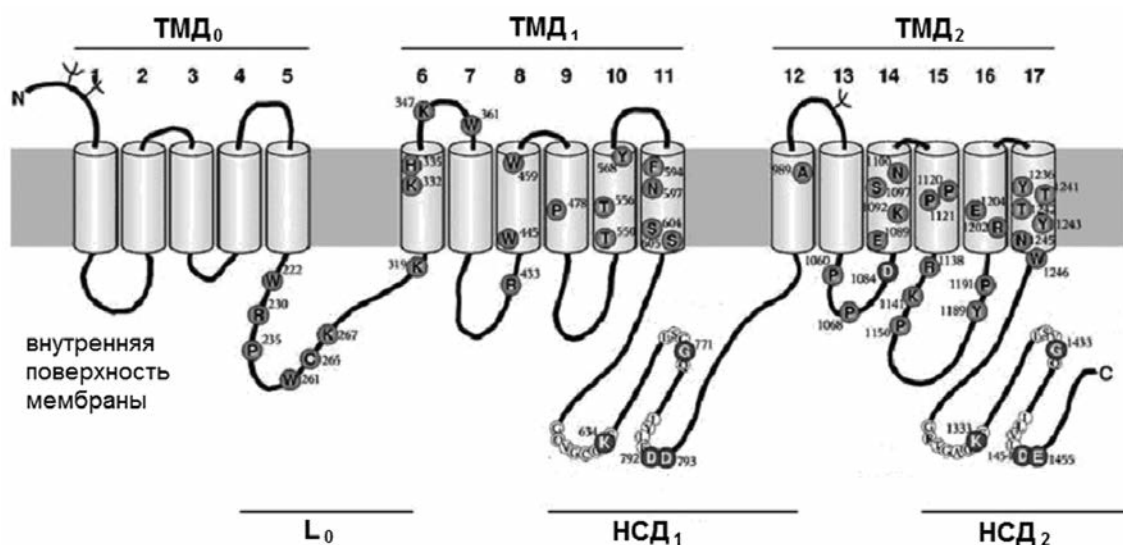


Рисунок 1.

Топологическая модель строения MRP на примере MRP1 (модифицированная из [36]).

Показаны известные мутации (кружочки), ТМД – трансмембранные домены, НСД – нуклеотид-связывающие домены.

Идентифицировано около 9 белков этого семейства. MRP-1 является белком, экспрессируемым во многих тканях, в том числе и в головном мозге [37]. Наиболее важна роль MRP-1 в транспорте глутатиона, глюкуронидов, конъюгированных лейкотриенов. Известно, что глутатион увеличивает транспорт субстратов MRP-1 [38]. Предполагают, что сайт связывания MRP содержит два “кармана”, с одним карманом могут взаимодействовать комплексы глутатиона и низкомолекулярных соединений, а с другим – отдельные молекулы. Глутатион транспортируется вне комплекса с низкомолекулярным соединением в очень низких концентрациях, следовательно, его основная роль состоит в поддержании транспорта катионов и нейтральных молекул. Анионы переносятся MRP вне комплекса с глутатионом. Участие семейства белков MRP в эффлюксе отдельных лекарственных препаратов находится на стадии изучения.

P-гликопротеин является наиболее распространенным эффлюкс-транспортером, входящим в состав люминальных мембран эндотелиоцитов. Он осуществляет выброс из клеток молекул с молекулярной массой от 300 до 4000 Да в кровотоки [39, 40]. Таким образом, именно P-гликопротеин является наиболее важным транспортером, препятствующим достижению терапевтических концентраций ряда физиологически активных веществ в паренхиме головного мозга [41]. В результате недавних исследований также было показано, что P-гликопротеин экспрессируется не только на люминальной мембране, но и на внутриклеточных мембранах (эндоплазматический ретикулум, мембрана ядра) [42]. Взаимодействие низкомолекулярных соединений с P-гликопротеином происходит по весьма сложному механизму, который обусловлен тем, что этот белок содержит несколько сайтов связывания, а также тем, что в результате связывания P-гликопротеина с АТФазой происходит изменение его конформации, что также влияет на связывание белка с субстратом [43]. Таким образом, блокирование транспорта субстрата P-гликопротеина другим субстратом не всегда предполагает наличие обратного эффекта. Например, циклоспорин ингибирует транспорт дигоксина

в эксперименте на клеточных линиях, но дигоксин не влияет на транспорт циклоспорина [44]. Стимуляция функции Р-гликопротеина, приводящая к увеличению активности АТФазы и усиленному транспорту молекул, является одним из аспектов проявления множественной устойчивости к лекарственным препаратам. Например, известно, что прогестерон, пропранолол, дилтиазем и amitриптилин, являясь субстратами Р-гликопротеина, стимулируют транспорт верапамила [44]. Низкомолекулярные соединения могут быть как конкурентными, так и неконкурентными ингибиторами Р-гликопротеина; также возможно одновременное взаимодействие нескольких соединений, приводящее к усилению эффекта [44]. Изучение взаимосвязи между структурой химических соединений и их взаимодействием с Р-гликопротеином осложняется тем, что до сих пор не установлена с высоким разрешением его пространственная структура. В работе [45] была сопоставлена трёхмерная структура Р-гликопротеина (рис. 2), определённая методом электронной кристаллографии с разрешением ~ 20 Å, для свободного белка и его комплекса с негидролизуемым аналогом АТР (AMP-PNP). Показано, что при связывании нуклеотида возникают значительные конформационные перестройки трансмембранных доменов, распространяющиеся на всю глубину мембраны. Недавно также была расшифрована с разрешением ~ 8 Å пространственная структура Р-гликопротеина в комплексе с AMP-PNP [46], а также структура Р-гликопротеина мыши – с разрешением около 4 Å (PDB IDs: 3G61, 3G60) [47]. Это способствовало прогрессу в понимании общей трёхмерной структуры и функционирования Р-гликопротеина, но полученная точность разрешения всё ещё далека от точности, необходимой для молекулярного моделирования взаимодействий с субстратами или ингибиторами Р-гликопротеина. Поэтому использование программ докинга для определения потенциальных ингибиторов и субстратов Р-гликопротеина в настоящее время представляется затруднительным.

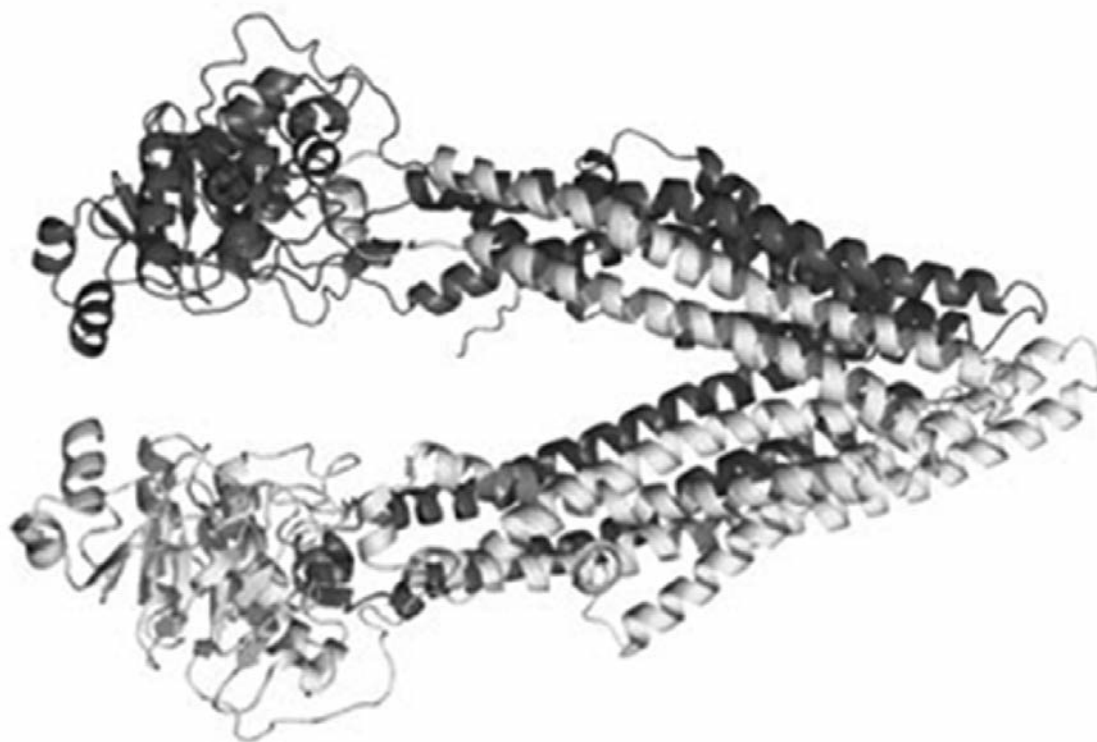


Рисунок 2.
Структура Р-гликопротеина.

Изучение зависимости между структурой химического соединения и его способностью к взаимодействию с Р-гликопротеином необходимо для оценки проницаемости соединения через ГЭБ. Одним из критериев для оценки взаимодействия вещества с Р-гликопротеином, который применялся при построении QSPR моделей *in silico* [48], является способность вещества к образованию водородных связей. Липофильность является дополнительным фактором, обуславливающим активность субстрата при взаимодействии с Pgp [48, 49]. Вместе с тем при построении (Q)SAR моделей взаимодействия веществ с Р-гликопротеином возможно использование атом центрированных структурных дескрипторов [50].

Ещё одним механизмом транспорта через ГЭБ является рецептор-опосредованный транцитоз [51]. Несмотря на то, что в литературе есть данные о том, что некоторые лекарственные препараты могут проникать через ГЭБ посредством рецептор-опосредованного транцитоза [10], тем не менее, наиболее распространенными механизмами проницаемости низкомолекулярных веществ через ГЭБ считаются трансмембранная диффузия и взаимодействие с белками-транспортёрами [10, 11, 14].

3. ИССЛЕДОВАНИЯ ПО УСТАНОВЛЕНИЮ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ МЕЖДУ СТРУКТУРОЙ ЛИГАНДОВ И ИХ СПОСОБНОСТЬЮ ПРЕОДОЛЕВАТЬ ГЭБ ПО МЕХАНИЗМУ ПАССИВНОГО ТРАНСПОРТА.

Каждая биологическая мембрана обладает своими собственными биохимическими и физико-химическими характеристиками. Поэтому следует ожидать влияния физико-химических характеристик физиологически активных веществ на прохождение через биологический барьер. Целый ряд экспериментальных и теоретических подходов, связанных с измерением и/или с расчетом проницаемости через ГЭБ, был реализован в 90-е годы XX века [52-64]. В частности было продемонстрировано, что на основе параметра $\Delta \log P$, определяемого как разность между значениями липофильности $\log P_{\text{октанол-вода}}$ и $\log P_{\text{октан-вода}}$, можно предсказать проницаемость веществ в мозг [57, 59, 65, 66]. Были сформулированы правила, согласно которым можно ожидать оптимальной проницаемости через ГЭБ для соединений с характеристиками $0 < \log D_{\text{октанол}} < 3$ и $\Delta \log P < 2$ [59], где $\log D$ – коэффициент распределения октанол/вода при фиксированном значении pH. Демонстрировано, что эти значения $\Delta \log P$ определяют в неявной форме главным образом способность к образованию водородной связи физиологически активных веществ с компонентами мембраны [57, 59, 60]. Тем самым предполагается, что образование межмолекулярных водородных связей играет важную роль в транспорте веществ через ГЭБ.

Было показано [67-70], что $\log P$ или $\log D$ являются составными параметрами, зависящими от 2-х характеристик, а именно, размера (V) и полярности (Λ), что можно выразить уравнением (1):

$$\log P = a \cdot V - \Lambda, \quad (1)$$

где V молярный объём, Λ – полярность и a – коэффициент регрессии.

Мембранная проницаемость может быть записана в виде уравнения [71] как:

$$P_{\text{erm}} = P_m \cdot D/h \quad (2),$$

где P_{erm} – коэффициент проницаемости ($\text{см} \cdot \text{с}^{-1}$), D – коэффициент диффузии в мембране ($\text{см}^2 \cdot \text{с}^{-1}$), P_m – коэффициент распределения между мембранной тканью и водным окружением, h – толщина мембраны (см). Относительную липофильность растворенного вещества часто выражают через величину его коэффициента распределения в системе октанол-вода, которая, как предполагают, линейно связана с коэффициентом распределения между мембранной и водной фазами в виде уравнения Колландера [72]:

$$\log P_m = a \cdot \log P_{oct} + b \quad (3).$$

Однако, в некоторых исследованиях было продемонстрировано, что это соотношение справедливо только тогда, когда свойства мембраны и октанола не слишком различаются между собой. Поэтому в работах [73, 74] предложено модифицировать уравнение Колландера следующим образом:

$$\log P_m = a \cdot \log P_{oct} + b \cdot \text{HB} + c \quad (4),$$

где HB – это разница в способности образования водородной связи между двумя средами.

Диффузия через мембрану связана с размером растворенного вещества. Для описания этой зависимости предложено несколько уравнений, например, [75]:

$$D \sim e^{-0,005V} \cdot V^{0,8} \quad (5),$$

где V – молярный объем растворенного вещества или в логарифмической форме уравнение:

$$\log D \sim 0,8 \log V \sim \alpha \log MW \quad (6),$$

где MW – молекулярный вес растворенного вещества.

Таким образом, уравнение (2) может быть представлено как:

$$\log P_{erm} = a \cdot \log P_{oct} + b \cdot \text{HB} + \alpha \log MW + c \quad (7).$$

Для большинства лекарств $MW = 200 - 600$ D и, следовательно, $\log MW$ является почти константой. Использование уравнения (1) позволяет получить уравнение:

$$\log P_{erm} = p \cdot MW + q \cdot \text{HB} + r \quad (8).$$

где p , q и r – коэффициенты множественной регрессии. Это уравнение связывает мембранную проницаемость, включая проницаемость через ГЭБ, с основными факторами, которые вносят вклад в этот процесс, а именно, размером молекулы и способностью растворенного вещества к образованию водородной связи.

Указанные выше параметры используются практически во всех работах, посвященных установлению связи структура-свойство, и опубликованных в 90-е годы XX века [64, 65, 76-78]. При этом рассматриваемые выборки содержали до нескольких десятков соединений, достаточно близких по структуре. В результате, построенные в разных работах QSAR модели включали в качестве зависимых переменных разные дескрипторы: например, в одной модели предпочтение отдавалось дескрипторам, связанным с размером или объемом молекулы, а в другой – дескрипторам, отражающим способность вещества к образованию водородной связи [79]. Обзор этих работ приведен в статье [79].

В 2000 годах появились публикации, основанные на анализе обучающих выборок существенно большего размера, с использованием различных параметров для описания свойств молекулы и разных методов построения моделей QSAR [80-84]. Схематически эти подходы можно представить следующим образом:

Используются как регрессионные (QSAR), так и классификационные модели; обучающие выборки содержат данные о проницаемости веществ через ГЭБ, полученные *in vitro* ($\log(P_{a-b}/P_{b-a})$) или *in vivo* ($\log BB$ для QSAR моделей и о наличии/отсутствии проницаемости через ГЭБ ($BBB+/BBB-$) для качественных классификационных моделей), либо о наличии/отсутствии действия веществ на ЦНС ($CNS+/CNS-$).

Обзор работ по компьютерному моделированию проницаемости веществ через гематоэнцефалический барьер приведен в публикациях [79, 85-89]; в представленной ниже таблице мы представили работы, опубликованные за последние пять лет.

Таблица. Обзор работ по компьютерному моделированию проницаемости веществ через ГЭБ.

Дескрипторы	Модель	Свойство	Метод	Ссылка
расчитанные молекулярные дескрипторы	корреляция	logBB	множественная линейная регрессия (MLR)	[90]
топологические дескрипторы (TD(EMCS))	корреляция	logBB	множественная линейная регрессия MLR	[91]
дескрипторы Абрахама	классификация	BBB+/BBB-	рекурсивный анализ разделения	[88]
расчитанные молекулярные дескрипторы	корреляция	logBB	COSMO-RS	[92]
дескрипторы-LFER	корреляция	logBB	метод k ближайших соседей (kNN), линейные соотношения свободных энергий-множественная линейная регрессия (LFER-MLR)	[93]
квантово-химические дескрипторы	корреляция	logBB	гауссовский процесс (GP)	[94]
Log P, структурные дескрипторы	корреляция	logBB	линейная регрессия (LR), множественная линейная регрессия (MLR), метод частичных наименьших квадратов (PLS)	[95]
молекулярные дескрипторы, рассчитанные с помощью домашней программы	корреляция	logBB	гауссовский процесс (GP)	[96]
расчитанные молекулярные дескрипторы	корреляция	logBB	метод опорных векторов (SVM)	[97]
молекулярные дескрипторы, рассчитанные с помощью CODESA	классификация	logBB	искусственная нейронная сеть (ANN)	[98]
молекулярный вес, полярный атом	корреляция	logBB	множественный регрессионный анализ (MRA)	[99]
квантово-химические дескрипторы	корреляция	logBB	Gaussian 03	[100]
расчитанные молекулярные дескрипторы	корреляция	logBB	комбинаторный QSAR	[87]
дескрипторы-DRAGON	корреляция	logBB	генетический алгоритм (GA)	[101]
дескрипторы-DRAGON	корреляция	logBB	метод Монте-Карло	[102]
расчитанные молекулярные дескрипторы	корреляция+классификация	logBB	искусственная нейронная сеть (ANN)	[103]
LogP, logD, logPS	классификация	logBB	специфические ионизационные модели QSAR	[104]
logD, Vx (собственная программа)	корреляция	f_p, f_{ND}^1	метод Монте-Карло	[105]

Таблица. Продолжение.

Дескрипторы	Модель	Свойство	Метод	Ссылка
дескрипторы Абрахама, R-gr(H), logP, поверхность полярных взаимодействий (PSA), объем	корреляция + классификация	logBB	искусственная нейронная сеть (ANN)	[106]
молекулярные дескрипторы, рассчитанные с помощью программы ADRJANA	классификация	BBB+/BBB-	Самоорганизующаяся нейронная сеть Кохонена (KohNN), метод опорных векторов (SVM)	[107]
ISIDA-дескрипторы	корреляция	H/tissue, R/tissue ²	многозадачное обучение (MTL), метод частичных наименьших квадратов (PLS)	[108]
рассчитанные и измеренные молекулярные дескрипторы	корреляция	Kp, ш, brain ³	метод частичных наименьших квадратов (PLS)	[109]
молекулярные дескрипторы, рассчитанные с помощью программ SAS (version 9), PrologD (version 2.01)	корреляция	PAMPA ⁴	линейная регрессия (LR)	[110]
молекулярные дескрипторы, рассчитанные с помощью программ ACD Labs PhysChem Prediction Software	корреляция	logBB	поверхностная активность профилирования (SAP)	[111]
молекулярные дескрипторы, рассчитанные с помощью программ HyperChem® 7.51 и MarvinBeans 4.1.8 software	корреляция	logBB	2D-количественная связь структура-свойство (QSPR)	[112]
2D, 3D рассчитанные дескрипторы	классификация	BBB+/BBB-	метод опорных векторов (SVM)	[113]
рассчитанные молекулярные дескрипторы	классификация	BBB+/BBB-	гауссовский процесс GP	[114]
молекулярный вес (MW), поверхность полярных взаимодействий (PSA), logP, топологические дескрипторы	корреляция + классификация	logBB	генетическая функциональная аппроксимация (GFA)	[115]
дескрипторы Абрахама	корреляция	logBB	линейные соотношения свободных энергий (LFER), стат. информационный критерий Акаике	[116]

Таблица. Продолжение.

Дескрипторы	Модель	Свойство	Метод	Ссылка
Дескрипторы Абрахама	корреляция	РАМРА ⁴ , logBB	множественная линейная регрессия (MLR), метод частичных наименьших квадратов (PLS)	[117]
молекулярные дескрипторы, рассчитанные с помощью программы Prism 3.0	корреляция	Caco-2 ⁵	линейная регрессия (LR)	[118]
дескрипторы Абрахама	корреляция	РАМРА ⁴ logBB	линейные соотношения свободных энергий (LFER)	[119]
2D, 3D дескрипторы (домашняя программа)	классификация	Кр, ш, brain ³	метод опорных векторов (SVM), Random forest (RF), метод частичных наименьших квадратов (PLS)	[120]
Дескрипторы программы DRAGON 5.4	корреляция + классификация	Caco-2	Кластерный анализ методом k-средних (k-MCA)	[121]
рассчитанные молекулярные дескрипторы (MW, logP, PSA)	корреляция	Caco-2	линейная регрессия (LR)	[122]
молекулярные дескрипторы, рассчитанные с помощью программ SYBYL, HYBOT и DRAGON	классификация	BBB+/BBB-	"tead-across", линейный дискриминантный анализ (ЛДА)	[123]

Примечание. fP, fNDI-концентрация свободного вещества в плазме и ткани, соответственно; H/tissue, R/tissue2-коэффициент распределения вещества в системе "ткань-воздух"; Кр, ш, brain3-коэффициент распределения свободного вещества в мозге; РАМРА4-проницаемость искусственных параллельных мембран; Caco-2/5-клетки Caco-2

4. КЛАССИФИКАЦИОННЫЕ МОДЕЛИ ПРОНИЦАЕМОСТИ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ ГЭБ.

В литературе используется два различных параметра для классификации проницаемости веществ через ГЭБ: наличие/отсутствие действия вещества на ЦНС (ЦНС+/ЦНС–), либо превышение веществом некоторого порогового значения $\log BB$ (BBV+/BBV–) (рис. 3) [82, 88, 89]. Нужно подчеркнуть, что эти параметры не обязательно коррелируют друг с другом, поскольку не все вещества, проникающие через ГЭБ, воздействуют на биологические мишени в ЦНС.

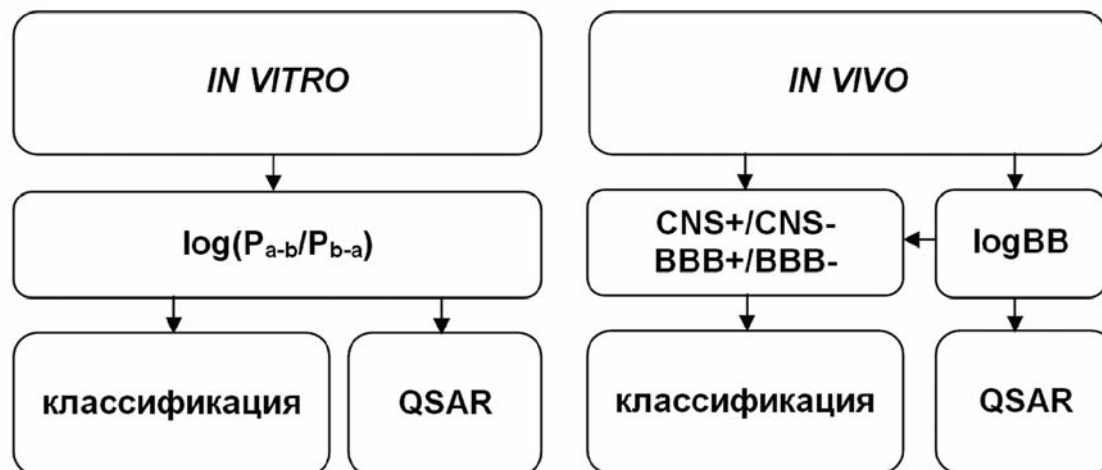


Рисунок 3.

Современные подходы (Q)SAR для моделирования проницаемости веществ через ГЭБ.

При классификации BBV+/BBV– существенным является выбор порогового значения $\log BB$, который осуществляется различными авторами произвольно (в опубликованных работах эта величина находится в интервале от -1 до 0,63). Понятно, что сравнение результатов классификации, полученной в различных работах [85], возможно только при одинаковом пороговом значении.

С нашей точки зрения, наиболее интересные результаты по классификации ЦНС+/- получены в работах [71, 88, 123, 124]. Рассматриваемые ряды соединений содержали от 125 соединений [71] до многих тысяч из коммерчески доступных баз и собственной базы кампании Pfizer [124]. Во всех четырех публикациях со всей определенностью делается вывод о решающей роли в проницаемости веществ через ГЭБ способностью веществ к образованию водородных связей. Вместе с тем, имеются и некоторые различия. Так, в публикациях [71] и [88] наряду с дескрипторами, связанными с образованием водородной связи, используются также дескрипторы, характеризующие объем молекулы, и структурные фрагменты [88]. В то же время, в нашей работе [123] показано, что использование только одного дескриптора, а именно полного потенциала водородной связи (ΣCad) позволяет произвести классификацию ЦНС+/- с точностью 97%. А в работе [124] полный потенциал водородной связи был использован как “глобальная мера проницаемости” и было установлено, что новые лекарства обладают меньшей проницаемостью через ГЭБ по сравнению с препаратами, введенными в медицинскую практику до 2000 года [124].

5. КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ (QSAR) МОДЕЛИ ПРОНИЦАЕМОСТИ ВЕЩЕСТВ ЧЕРЕЗ ГЭБ.

Как уже указывалось выше, большое число работ посвящено количественному описанию QSAR моделей на уровне *in vivo*. В этих работах в качестве зависимой величины используется логарифм отношения концентрации вещества в мозге и крови ($\log BB = \log(C_{\text{brain}}/C_{\text{blood}})$). Несмотря на обилие публикаций, до сегодняшнего дня не установлено четко, какова зависимость между величиной $\log BB$ и молекулярными дескрипторами. В подавляющем большинстве работ для построения QSAR моделей применяется линейная регрессия [90, 91, 93, 110, 117, 118, 122], а построенные модели основаны на использовании в качестве зависимых переменных различных физико-химических дескрипторов. Однако есть свидетельства и нелинейного характера такой зависимости [95, 125, 126].

Среди работ, основанных на множественной линейной регрессии (MLR), можно выделить публикации, в которых использовался набор сольватохромных дескрипторов [79]. В работе [79] были построены линейные регрессионные модели на основе анализа обучающей выборки, содержащей 302 соединения. В результате проведенного анализа были получены уравнения с очень хорошими статистическими характеристиками со стандартным отклонением в расчете $\log BB$ на уровне 0,30. Однако, по целому ряду причин, эти результаты необходимо рассматривать достаточно критически. Прежде всего, это связано с тем, что между дескрипторами, использованными в работе, имеется значительная корреляция (R^2 порядка 0,70). Кроме того, для некоторых соединений в обучающей выборке имелось несколько различных значений $\log BB$; таким образом, при построении моделей число различных соединений не соответствовало числу значений $\log BB$. И, наконец, в работе [79] использовались данные, полученные в разных условиях, взятые из публикаций различных авторов. Обычно расхождение таких экспериментальных данных в логарифмической шкале составляет 0,5; следовательно, рассчитанное стандартное отклонение для модели существенно меньше ошибки эксперимента, что противоречит здравому смыслу. Таким образом, нет оснований считать, что полученная в работе [79] модель соответствует реальной действительности.

Самой сложной проблемой в работах с данными, полученными *in vivo*, является формирование обучающих выборок для моделирования проницаемости через ГЭБ. Все указанные классификационные и количественные модели на уровне *in vivo* построены на предположении реализации транспорта через ГЭБ путём диффузии, и авторы вынуждены на основе различной косвенной информации исключать из рассмотрения все соединения, которые могут проникать через ГЭБ по другим механизмам. Процедура такого изъятия сложная и достаточно произвольная. В частности, к таким соединениям относят вещества, для которых расчетные оценки имеют существенные отклонения от построенной модели (“выбросы”). Если для анализируемого вещества экспериментальное значение существенно ниже расчетного, считают, что такое соединение выводится обратно в кровь за счёт связывания с Р-гликопротеином, либо что его концентрация снижается за счёт метаболизма. Чтобы не ухудшать статистические характеристики модели, такие соединения из расчета изымаются, что не позволяет считать удовлетворительным качество таких QSAR моделей.

Существенно более надежную информацию о проницаемости веществ через ГЭБ можно получить в экспериментах *in vitro*. В такого рода

исследованиях можно отдельно оценить поток вещества из крови в мозг и обратно; более того можно использовать ингибиторы Р-гликопротеина, и, тем самым, предотвратить обратный поток. В настоящее время существует ряд интересных публикаций по классификации и установлению количественных соотношений структура-активность, основанных на таких данных.

Из публикаций в этой области заслуживает особое внимание статья [127]. В этой работе используются количественные данные по проницаемости клеток Сасо-2 (культура клеток Сасо-2 используется для моделирования пассивного транспорта, эти клетки получают из колоректальной карциномы) 53-х лекарств как в направлении прямого ($a \rightarrow b$), так и обратного транспорта ($b \rightarrow a$), а также данные по ингибированию Pgp. Для построения моделей использовались молекулярные дескрипторы Volsurf [128], а также GRIND-дескрипторы, основанные на фрагментах структуры [129]. В качестве наиболее информативных дескрипторов Volsurf были использованы переменные, полученные из параметров полей взаимодействия лигандов с водой, полей карбонильной группы, наличие доноров водородной связи и др. В результате построенная по методу частичных наименьших квадратов (PLS) дискриминантная модель правильно распознала 19 из 22-х субстратов Р-гликопротеина (86,4%) и 28 из 31 веществ, не являющихся субстратами (90,3%) – средняя точность распознавания составила 88,7%. Затем полученная модель была применена к распознаванию соединений независимой тестовой выборки. Тестовая выборка содержала 115 субстратов Р-гликопротеина и 157 веществ, не являющихся субстратами. Для тестовой выборки качество распознавания было хуже: модель правильно предсказывала свойства для 72% соединений (61% для субстратов Р-гликопротеина и 81% для веществ, не являющихся субстратами). Авторы полагают, что эта модель может использоваться для компьютерного скрининга при отборе соединений, взаимодействующих (или не взаимодействующих) с Р-гликопротеином. Помимо описанной работы с указанными дескрипторами Volsurf, на основе программы GRIND авторы работы [127] построили модель для прогноза, является ли вещество субстратом или ингибитором Р-гликопротеина. В качестве обучающей выборки были использованы данные по 9 субстратам и 14 ингибиторам. Построенная “великолепная” (по определению авторов [127]) модель дискриминации между субстратами и ингибиторами была использована для прогноза свойств веществ из независимой тестовой выборки, содержащей 125 соединений (69 субстратов и 56 ингибиторов Р-гликопротеина). Правильное предсказание было получено для 61-го субстрата (88,4%), и 42-х ингибиторов (75%) – средняя точность предсказания составила 82,4%. В работе [127] отмечается, что наиболее важными дескрипторами являются дескрипторы, связанные с формированием водородной связи. Более того, авторами было установлено три области взаимодействия субстратов с Р-гликопротеином: О-О (области вокруг доноров водородной связи), N1-N1 (области вокруг акцепторов водородной связи) и О-N1 (области вокруг доноров и акцепторов водородной связи), размещенных на расстояниях 6,5 Å, 15,0 Å, 12,5 Å соответственно. Этот результат не противоречит выполненной ранее аналогичной работе [130], где также использовалась комбинация GRIND и Volsurf дескрипторов, в которой были выявлены две водородносвязанные акцепторные группы с расстояниями 11,5 Å и 15,0 Å в качестве ключевого элемента для распознавания субстратов. Однако при всех достоинствах этой работы, необходимо отметить существенное влияние на её результаты точности определения пространственной (3D) структуры

изучаемых соединений. В работе [127] для конвертации структуры из двумерной в трехмерную была использована компьютерная программа CORINA [131], что считается достаточно грубым приближением для обсуждения тонких деталей лиганд-рецепторных взаимодействий.

В работе [132] рассматриваются другие расстояния между акцепторными атомами азота и кислорода, как оптимальные для взаимодействия с Р-гликопротеином, а именно 2,5 Å и 4,6 Å. Не исключено, что в указанных статьях речь идет о разных сайтах связывания с Р-гликопротеином. Очевидно, что вопрос о точной геометрии взаимодействия донорных и акцепторных центров лигандов с Р-гликопротеином требует более детального изучения и обсуждения.

В работе [133] с использованием метода опорных векторов построена модель для распознавания субстратов Р-гликопротеина на основе анализа обучающей выборки, содержащей 197 веществ (99 – субстраты Р-гликопротеина, 98 – вещества, не являющиеся субстратами Р-гликопротеина). Для независимой тестовой выборки, содержащей 32 соединения, показано, что средняя точность распознавания составила около 80%. На основе гомологии построена модель Р-гликопротеина человека по рентгеноструктурным данным, полученным для Р-гликопротеина мыши. Показано [133], что с использованием молекулярного докинга удастся успешно предсказывать геометрию комплексов лиганд-Р-гликопротеин. Авторами данной работы реализован Веб-сервер (<http://pgp.althotas.com>), позволяющий прогнозировать, является ли вещество субстратом Рgp, а также оценивать геометрию соответствующего комплекса лиганд-Р-гликопротеин.

Таким образом, несмотря на то, что за последнее десятилетие опубликовано множество работ посвященных установлению взаимосвязи между структурой химических соединений и лекарств и их проницаемостью через ГЭБ с привлечением самых разнообразных дескрипторов (от топологических до физико-химических и квантово-химических) и применением самых современных математических моделей для описания зависимостей, в настоящее время создание общей картины количественного описания транспорта через ГЭБ нельзя считать завершенным. Нет даже единого мнения о виде функции взаимосвязи (линейная или нелинейная), описывающей транспорт веществ через биологические мембраны; не установлены детальные механизмы лиганд-рецепторных взаимодействий. Следует, однако, отметить, что большинство авторов опубликованных работ пришли к заключению об исключительной роли формирования водородных связей, как при пассивном транспорте веществ через ГЭБ, так в процессе взаимодействия веществ с Р-гликопротеином.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на расшифровку пространственной структуры полноразмерной молекулы Р-гликопротеина с высоким разрешением и создание QSAR моделей, описывающих количественную взаимосвязь между структурой и активным транспортом вещества через ГЭБ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (госконтракт № 07.514.11.4118).

ЛИТЕРАТУРА

1. Бредбери М. (1983) Концепция гематоэнцефалического барьера (пер. с англ.), Медицина, М.
2. Покровский В.М., Коротько Г.Ф., Кобрин В.И. и др. (1997) Физиология человека: Учебник, Медицина, М.
3. Wolf S., Seehaus B., Minol K. (1996) *Naturwissenschaften.*, **83**, 302-311.
4. Risau W., Engelhardt B., Wekerle H. (1990) *J. Cell Biol.*, **110**, 1757-1766.
5. Abbott N.J., Rönnbäck L., Hansson E. (2006) *Nat. Rev. Neurosci.*, **7**, 41-53.
6. Lee J. (1971) *Progress in neuropathology*, **1**, 84-145.
7. Hawkins B.T., Davis T.P. (2005) *Pharmacol. Rev.*, **57**, 173-185.
8. Yu A.S., McCarthy K.M., Francis S.A., McCormack J.M., Lai J., Roger R.A., Lynch R.D., Schneeberger E.E. (2005) *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **288**, 1231-1241.
9. Wolburg H., Lippoldt A. (2002) *Vasc. Pharmacol.*, **38**, 323-337.
10. Lee G., Dallas S., Hong M., Bendayan R. (2001) *Pharmacol. Rev.*, **53**, 569-596.
11. Banks W.A. (2009) *BMC Neurol.*, **9** (Suppl 1), S1-S3.
12. Bernacki J. (2008) *Pharmacol. Reports*, **60**, 600-622.
13. Roberts L.M., Black D.S., Raman C. et al. (2008) *Neuroscience*, **155**, 423-438.
14. Tsuji A. (2005) *NeuroRx.*, **2**, 54-62.
15. Dahlin A., Royall J., Hohmann J.G., Wang J. (2009) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **329**, 558-570.
16. Kanai Y., Segawa H., Miyamoto K., Uchino H., Takeda E., Endou H. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**, 23629-23632.
17. Mastroberardino L., Spindler B., Pfeiffer R., Skelly P.J., Loffing J. (1998) *Nature*, **395**, 288-291.
18. Pineda M., Fernandez E., Torrents D., Estevez R. et al. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 19738-19744.
19. Segawa H., Fukasawa Y., Miyamoto K., Takeda E., Endou H. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 19745-19751.
20. Kido Y., Tamai I., Uchino H., Sai Y., Suzuki F., Tsuji A. (2001) *J. Pharm. Pharmacol.*, **53**, 497-503.
21. Kumagai A.K., Dwyer K.J., Pardridge W.M. (1994) *Biochem. Biophys. Acta.*, **91**, 24-30.
22. Oldendorf W.H. (1971) *Eur. Neurol.*, **6**, 49-55.
23. Oldendorf W.H. (1973) *Am. J. Physiol. (Lond)*, **224**, 1450-1453.
24. Nemoto E.M., Severinghaus J.W. (1997) *Stroke*, **5**, 81-84.
25. Kang Y.S., Terasaki T., Tsuji A. (1990) *J. Pharmacobiodyn.*, **13**, 158-163.
26. Kusuvara H., Sekine T., Utsunomiya-Tate N., Tsuda M. et al. (1999) *J. Biol. Chem.*, **274**, 13675-13680.
27. Tamai I., Ohashi R., Nezu J., Yabuuchi H. et al. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**, 20378-20382.
28. Wu X., Kekuda R., Huang W., Fei Y.-J. et al. (1998) *J. Biol. Chem.*, **273**, 32776-32786.
29. Banks W.A., Audus K., Davis T.P. (1992) *Peptides*, **13**, 1289-1294.
30. Begley D.J. (1996) *J. Pharm. Pharmacol.*, **48**, 136-146.
31. Molina-Arcas M., Casado F.J., Pastor-Anglada M. (2009) *Curr. Vasc. Pharmacol.*, **7**(4), 426-434.
32. Bhutia Y.D., Hung S.W., Patel B., Lovin D., Govindarajan R. (2011) *Cancer Res.*, **71**(5), 1825-35.

33. Nagai K., Nagasawa K., Fujimoto S. (2005) *Cancer Chemother. Pharmacol.*, **55**(3), 222–230.
34. Roninson I.B. (1991) Structure and evolution of P-glycoprotein. From, edited by I. Roninson, 189–209. Plenum Press, New York.
35. Higgins C.F. (2001) *Res. Microbiol.*, **152**, 205–210.
36. Bakos E. (2007) *Eur. J. Physiol.*, **453**, 621–641.
37. Dean M., Hamon Y., Chimini G. (2001) *J. Lipid. Res.*, **42**, 1007–1017.
38. Bakos E., Homolya L. (2007) *Pflugers. Arch.*, **453**(5), 621–41.
39. Ramachandra M., Ambudkar S.V., Chen D. et al. (1998) *Biochemistry*, **37**(14), 5010–5019.
40. Lam F.C., Liu R., Lu P. et al. (2001) *J. Neurochem.* **76**, 1121–1128.
41. Miller D.S., Bauer B., Hartz A.M.S. (2008) *Pharmacol. Rev.*, **60**, 196–209.
42. Bendayan R., Ronaldson P.T., Gingras D., Bendayan M. (2006) *J. Histochem. Cytochem.*, **54**, 1159–1167.
43. Higgins C.F., Linton K.J. (2004) *Nat. Struct. Mol. Biol.*, **11**(10), 918–926.
44. Aszalos A. (2007) *Drug. Discov. Today*, **12**, 833–837.
45. Rosenberg M.F., Kamis A.B., Callaghan R., Higgins C.F., Ford R.C. (2003) *J. Biol. Chem.*, **278**, 8294–8299.
46. Rosenberg M.F., Callaghan R., Modok S., Higgins C.F., Ford R.C. (2005) *J. Biol. Chem.*, **280**, 2857–2862.
47. Aller S.G., Yu J., Ward A., Weng Y. et al. (2009) *Science*, **323**, 1718–1722.
48. Seelig A., Landwojtowicz E. (2000) *Eur. J. Pharm. Sci.*, **12**, 31–40.
49. Ecker G., Huber M., Schmid D., Chiba P. (1999) *Mol Pharmacol.*, **56**, 791–796.
50. Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Дмитриев А.В., Волгина Н.Е., Поройков В.В. (2012) *Бюл. Эксп. Биол. Мед.*, **154**(10), 520–524.
51. Торшин Н.А., Власова В.И. (2001) Основы физиологии человека - Учебник для студентов вузов, обучающихся по медицинским и биологическим специальностям. 2-е издание, исправленное. РУДН, М.
52. Desai M.C., Thadeio P.F., Lipinski Chr.A., Liston D.R., Spencer R.W., Williams I.H. (1991) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **8**, 411–414.
53. Abraham M.H., Lieb W.R., Franks N.P. (1991) *J. Pharm. Sci.*, **80**, 719–724.
54. Abraham M.H., Chadha H.S., Mitchell R.C. (1995) *J. Pharm. Sci.*, **84**, 1257–1268.
55. Abraham M.H., Chadha H.S., Mitchell R.C. (1995) *Drug Des. Discov.*, **13**, 123–131.
56. Abraham M.H., Takacs-Novak K., Mitchell R.C. (1997) *J. Pharm. Sci.*, **86**, 310–315.
57. Van de Waterbeemd H., Kansy M. (1992) *Chimia*, **46**, 299–303.
58. Seelig A., Gottschlich R., Devant R.M. (1994) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **91**, 68–72.
59. Ter Laak A.M., Tsai R.S., Donne-Op den Kelder G.M., Carrupt P.A., Testa B. (1994) *Eur. J. Pharm. Sci.*, **2**, 373–384.
60. Chikhale E.G., Ng K.-Y., Burton Ph.S., Borchardt R.T. (1994) *Pharm. Res.*, **3**, 412–419.
61. Calder J.A., Ganellin C.R. (1994) *Drug Des. Discov.*, **11**, 259–268.
62. Basak S.C., Gute B.D., Drewes L.R. (1996) *Pharm. Res.*, **13**, 775–778.
63. Kai J., Nakamura K., Masuda T., Ueda I., Fujiwara H. (1996) *J. Med. Chem.*, **39**, 2621–2624.
64. Lombardo F., Blake J.F., Curatolo W.J. (1996) *J. Med. Chem.*, **39**, 4750–4755.
65. Young R.C., Mitchell R.C., Brown Th.H., Ganellin C.R. et al. (1988) *J. Med. Chem.*, **31**, 656–671.

66. N'Goka V., Schlewer G., Linget J.M. et al. (1991) *J. Med. Chem.*, **34**, 2547–2557.
67. Testa B., Seiler P. (1981) *Drug Res.*, **31**, 1053–1058.
68. Van de Waterbeemd H., Testa B. (1987) *Adv. Drug Res.*, **16**, 85–225.
69. Tayar El., Tsai N., Testa R.-S., et al. (1991) *J. Pharm. Sci.*, **80**, 590–598.
70. Tayar El., Testa N., Carrupt P.-A. (1992) *J. Phys. Chem.*, **96**, 1455–1459.
71. Van de Waterbeemd H., Camenisch G., Folkers G., Chretien J.R., Raevsky O.A. (1998) *J. Drug Targeting*, **6**, 151–165.
72. Leo A., Hansch C., Elkins D. (1971) *Chem. Rev.*, **71**, 525–616.
73. Camenisch G., Folkers G., Van de Waterbeemd H. (1996) *Pharm. Acta Helv.*, **71**, 309–327.
74. Van de Waterbeemd H., Kansy M., Wagner B., Fischer H. (1996) In: *Lipophilicity in Drug Action and Toxicology* (Pliska V., Testa B., Van de Waterbeemd H., eds.), Weinheim: VCH.
75. Xiang T.X., Anderson B.D. (1994) *J. Membr. Biol.*, **140**, 111–122.
76. Abraham M.H. et al. (1994) *J. Pharm. Sci.*, **83**, 1257–1268.
77. Luco J.M. (1999) *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **39**, 396–404.
78. Clark D.E. (1999) *J. Pharm. Sci.*, **88**, 815–821.
79. Abraham M.H., Ibrahim A., Zhao Y., Acree W. (2006) *Eur. J. Pharm. Sci.*, **95**, 2091–2100.
80. Subramanian G., Kitchen D.B. (2003) *J. Comp.-Aided Mol. Design*, **17**, 643–664.
81. Sun H. (2004) *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **44**, 748–757.
82. Adenot M., Lahana R. (2004) *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **44**, 239–248.
83. Liu X., Ma P.X. (2004) *Drug Metab. Dispos.*, **32**, 132–139.
84. Cabrera M.A., Bermejo M., Perez M., Ramos R.J. (2004) *Pharm. Sci.*, **93**, 1701–1717.
85. Mensch J., Oyarzabal J., Mackie C., Augustijns P. (2009) *J. Pharm. Sci.*, **98**, 4429–4468.
86. Mehdipour A.R., Hamidi M. (2009) *Drug Discovery Today*, **14**, 1030–1036.
87. Zhang L., Zhu H., Oprea T.I., Golbraikh A., Tropsha A. (2008) *Pharm. Res.*, **25**, 1902–1914.
88. Zhao Y.H., Abraham M.H. et al. (2007) *J. Chem. Inf. Model.*, **47**, 170–175.
89. Li H., Yap C. W., Ung C. Y., Xue Y. et al. (2005) *J. Chem. Inf. Model.*, **45**, 1376–1384.
90. Al-Fahemi J.H.A., Cooper D.L., Allan N.L. (2007) *J. Molecular Graphics and Modelling*, **26**, 607–612.
91. Cuadrado M.U., Ruiz I.L., Angel M. (2007) *J. Comput. Chem.*, **28**, 1252–1260.
92. Wichmann K. et al. (2007) *J. Chem. Inf. Model.*, **47**, 228–233.
93. Konovalov D.A. et al. (2007) *J. Chem. Inf. Model.*, **47**, 1648–1656.
94. Obrezanova O., Csanyi G., Gola J.M.R., Segall M.D. (2007) *J. Chem. Inf. Model.*, **47**, 1847–1857.
95. Wan H. et al. (2007) *J. Med Chem.*, **50**, 4606–4615.
96. Obrezanova O. et al. (2008) *J. Comput. Aided Mol.*, **22**, 431–440.
97. Kortagere S., Chekmarev D., Welsh W.J., Ekins S (2008) *Pharmaceutical Res.*, **25**, 1836–1845.
98. Guerra A., Paez J.A., Campillo N.E. (2008) *QSAR Comb. Sci.*, **27**, 586–594.
99. Fu X.-C., Wang G.-P., Shan H.-L. et al. (2008) *Eur. J. Pharm. Biopharmaceut.*, **70**, 462–466.
100. Van Damme S., Langenaeker W., Bultinck P. (2008) *J. Molecular Graphics and Modelling*, **26**, 1223–1236.

101. Shen J., Dub Y., Zhaoa Y., Liua G., Tanga Y. (2008) QSAR Comb. Sci., **27**, No.6, 704–717.
102. Konovalov D.A., Sim N., Deconinck E. et al. (2008) J. Chem. Inf. Model., **48**, 370–383.
103. Karelson M. et al. (2008) ARKIVOC, 38–60.
104. Lanevskij K., Japertasa P., Didziapetrisa R., Petrauskasa A. (2009) Chemistry Biodiversity, **6**, 2050–2054.
105. Guo Q., Brady M., Gunn R.N. (2009) J Nucl Med; **50**, 1715–1723.
106. Chen Y., Zhuh Q.-J., Pana J., Yanga Y., Wuc X.-P. (2009) Computer methods and programs in biomedicine, **95**, 280–287.
107. Wang Z., Yan A., Yuan Q. (2009) QSAR Comb. Sci., **28**, 989–994.
108. Varnek A., Gaudin C., Marcou G. et al. (2009) J. Chem. Inf. Model., **49**, 133–144.
109. Friden M., Winiwarter S., Jerndal G., Bengtsson O., Wan H. (2009) J. Med. Chem., **52**, 6233–6243.
110. Di L., Kerns E. H., Bezar I. F., Petusky S. L., Huangdi Y. (2009) J. Pharm Sci., **98**, 1980–1991.
111. Peterleit A.C., Swinney K., Mensch J., Mackie C., Stokbroekx S., Brewster M., Dressman J.B. (2010) Eur. J. Pharm. Biopharm., **75**, 405–410.
112. Sá M.M., Pasqualoto K.F.M., Rangel-Yagui C.O. (2010) Brazilian J. Pharm. Sci., **46**, 741–751.
113. Shen J., Cheng F., Xu Y., Li W., Tang Y. (2010) J. Chem. Inf. Model., **50**(6), 1034–1041.
114. Obrezanova O., Segall M.D. (2010) J. Chem. Inf. Model., **50**, 1053–1061.
115. Fan Y. (2010) J. Chem. Inf. Model., **50**, 1123–1133.
116. Abraham M. et al. (2010) J. Pharm. Sci., **99**, 2492–2501.
117. Mensch J. et al. (2010) Int. J. Pharm., **395**, 182–197.
118. Mabondzo A., Bottlaender M., Guyot A.-C., Tsaouin K., Robert Deverre J., Balimane P. V. (2010) Mol. Pharm., **7**, 1805–1815.
119. Tsinman O., Tsinman K., Sun N., Avdeef A. (2011) Pharm Res., **28**, 337–363.
120. Chen H. et al. (2011) J. Mol. Graph. Model., **29**, 985–995.
121. The H.P. et al. (2011) Mol. Inf., **30**, 376–385.
122. Lacombe O., Videau O., Chevillon D., Guyot A.-C. et al. (2011) Mol. Pharm., **8**, 651–663.
123. Raevsky O.A., Solodova S.L., Raevskaya O.E., Liplavskiy Y.V., Mannhold R. (2012) Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry, **6**, 31–38.
124. Lipinski C.A. Drugs structure and properties, past and present. Can we design drugs with beautiful properties?
http://www.iainm.demon.co.uk/spring99/lipins_n.pdf.
125. Hughes J.D. et al. (2008) Bioorg. Med. Chem. Lett., **18**, 4872–4875.
126. Zhang H. (2004) J. Pharm. Sci., **93**, 1595–1604.
127. Crivori P., Reinach B., Pezzetta D., Poggesi I. (2006) Mol. Pharm., **3**, 33–44.
128. Volsurf, version 4.0; available from Molecular Discovery Ltd., London, U.K. (www.moldiscovery.com).
129. GRID, version 22; available from Molecular Discovery Ltd., London, U.K. (www.moldiscovery.com).
130. Cianchetta G., Singleton R.W., Zhang M., Wildgoose M., Giesing D., Fravolini A., Cruciani G., Vaz R.J. (2005) J. Med. Chem., **48**, 2927–2935.
131. CORINA, version 3.2; available from Molecular Networks, GmbH, Computerchemie, Erlangen, Germany (www.mol-net.de).

-
132. Seelig A. (1998) Eur. J. Biochem., **251**, 252–261.
133. Bikadi Z., Hazai I., Malik D., Jemnitz K., Veres Z. et al. (2011) PLoS ONE, **6**(10), e25815.

Поступила: 05. 03. 2012.

**COMPUTER MODELING OF BLOOD BRAIN BARRIER PERMEABILITY
OF PHYSIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS**

O.A. Raevsky¹, S.L. Solodova¹, A.A. Lagunin², V.V. Poroikov²

¹Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Science, Chernogolovka,
Moscow region, 142432 Russia; tel./fax: (495)785–7024; e-mail: raevsky@ipac.ac.ru

²Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry of Russian Academy of Medical Sciences,
ul. Pogodinskaya, 10, Moscow, 119121 Russia

At present work discusses the current level of computer modeling the relationship structure of organic compounds and drugs and their ability to penetrate the BBB. All descriptors that influence to this permeability within classification and regression QSAR models are generalized and analyzed. The crucial role of H-bond in processes both passive, and active transport across BBB is observed. It is concluded that further research should be focused on interpretation the spatial structure of a full-size P-glycoprotein molecule with high resolution and the creation of QSAR models describing the quantitative relationship between structure and active transport of substances across BBB.

Key words: blood brain barrier, QSAR, passive diffusion, active transport, descriptors, P-gp, permeability.