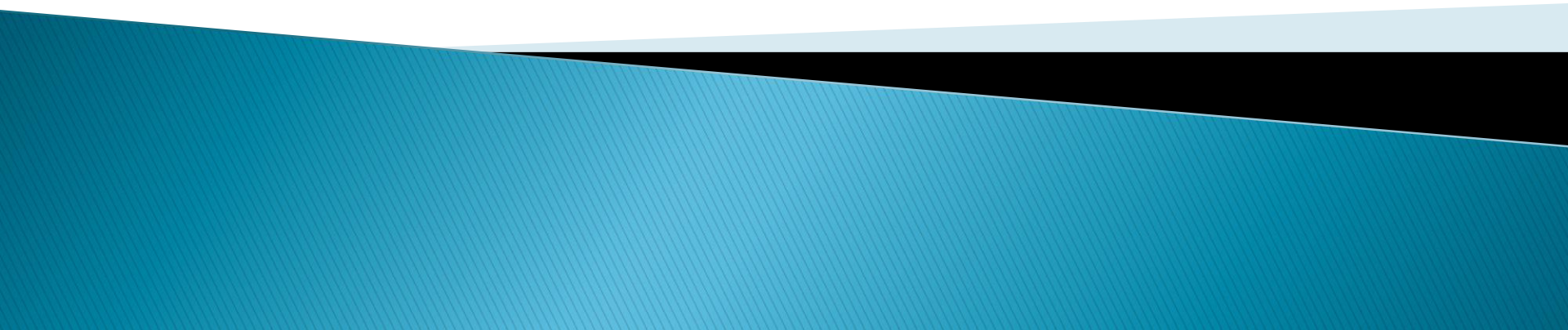


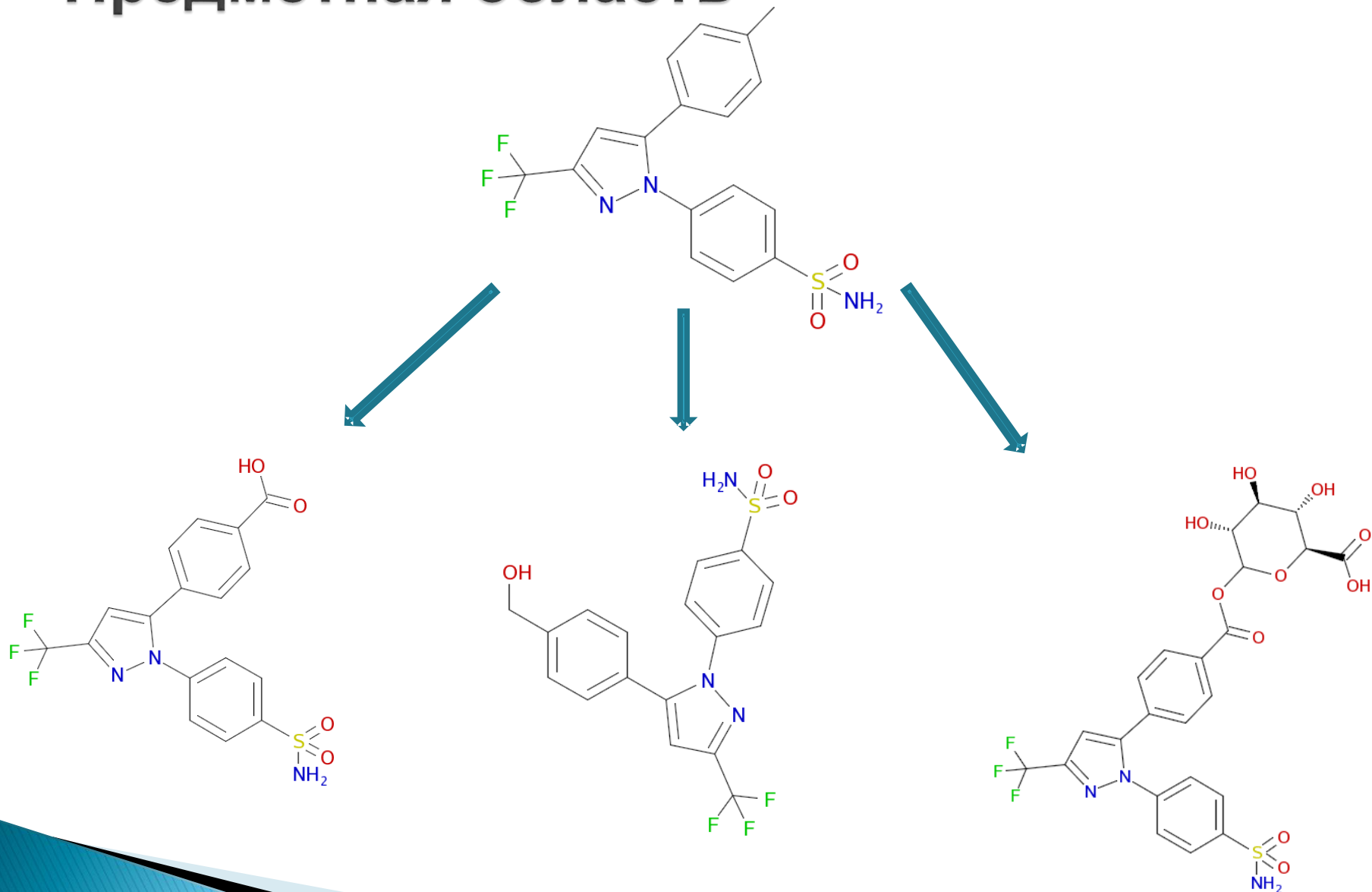
**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им.
В.Н. Ореховича»**

Программа прогноза путей метаболизма лекарств в организме человека

В.М. Беженцев



Предметная область



Актуальность работы

1. При разработке нового лекарственного средства важно знать, какими свойствами обладает не только само лекарственное соединение, но и его метаболиты.
2. Тестирование лекарственного соединения на людях не всегда возможно.
3. Тестирование *in vitro* занимает много времени.

Цель и задачи работы

Цель

1. Разработать программу, предназначенную для прогноза путей метаболизма лекарств в организме человека.

Задачи

1. Разработать алгоритм генерации структур метаболитов, образующихся в результате реакций гидроксилирования, деалкилирования, глюкуронирования, ацетилирования, сульфатирования.
2. Разработать алгоритм прогноза метаболической сети по заданному химическому соединению.
3. Провести тестирование разработанного метода прогноза метаболических сетей.

Принцип построения метаболической сети



Определение вероятных реакций и реакционных атомов

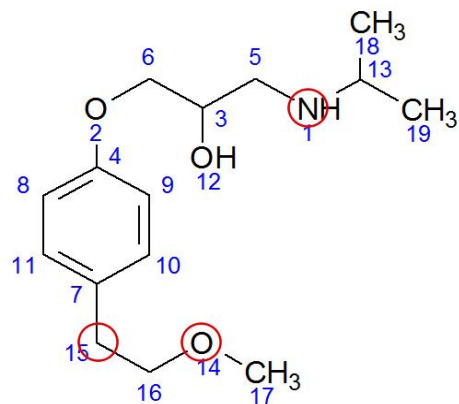
Рассматриваемые классы реакций:

- Алифатическое гидроксирование
- Ароматическое гидроксирование
- C–, N–, S–окисление
- N–, O–деалкилирование
- N–, O–глюкуронирование
- N–ацетилирование
- O–сульфатирование

Метод прогноза разработан в лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств ИБМХ.

Основа метода – алгоритм PASS (оценка спектра биологической активности химических соединений на основе наивного Байеса).

Определение вероятных реакций и реакционных атомов



Atom number	Aliphatic Hydroxylation	Aromatic Hydroxylation	C- Oxidation	N- Oxidation	S- Oxidation	O- Dealkylation	N- Dealkylation
1	-0.99	-0.91	-0.88	0.05	-0.32	-0.78	0.71
2	-0.96	-0.44	-0.75	-0.85	-0.18	0.69	-0.67
3	-0.82	-0.90	0.15	-0.96	-0.59	-0.74	-0.81
4	-0.93	-0.05	-0.78	-0.84	-0.19	0.13	-0.76
5	-0.69	-0.85	0.25	-0.93	-0.30	-0.76	-0.65
6	-0.70	-0.63	0.24	-0.94	-0.31	-0.36	-0.79
7	-0.76	-0.11	-0.67	-0.83	-0.14	-0.07	-0.87
8	-0.90	0.40	-0.84	-0.90	-0.30	-0.17	-0.84
9	-0.90	0.40	-0.84	-0.90	-0.30	-0.17	-0.84
10	-0.83	0.12	-0.71	-0.90	-0.22	-0.26	-0.86
11	-0.83	0.12	-0.71	-0.90	-0.22	-0.26	-0.86
12	-0.97	-0.57	-0.40	-0.89	-0.17	0.31	-0.64
13	-0.32	-0.70	-0.62	-0.72	-0.22	-0.64	-0.48
14	-0.84	-0.36	-0.71	-0.72	-0.11	0.87	-0.76
15	0.86	-0.35	-0.05	-0.85	-0.17	-0.16	-0.89
16	-0.37	-0.41	0.25	-0.83	-0.16	-0.05	-0.87
17	-0.61	-0.11	-0.49	-0.64	-0.10	0.33	-0.57
18	-0.28	-0.37	-0.12	-0.61	-0.12	-0.16	-0.37
19	-0.28	-0.37	-0.12	-0.61	-0.12	-0.16	-0.37

Пример расчета вероятности протекания данной реакции по данному сайту

$$P_C = \frac{P_R * P_T}{P_R * P_T + P_I * P_F}$$

P_R – вероятность того, что реакция пойдет

P_I – вероятность того, что реакция не пойдет

P_T – вероятность того, что данный атом - реакционный

P_F – вероятность того, что данный атом – не реакционный

Name of biotransformation reaction

atom №

Aromatic Hydroxylation

	P_R	0,344	0,259
1		0,008	0,784
			0,013

Atom number in structure

P_T

P_I

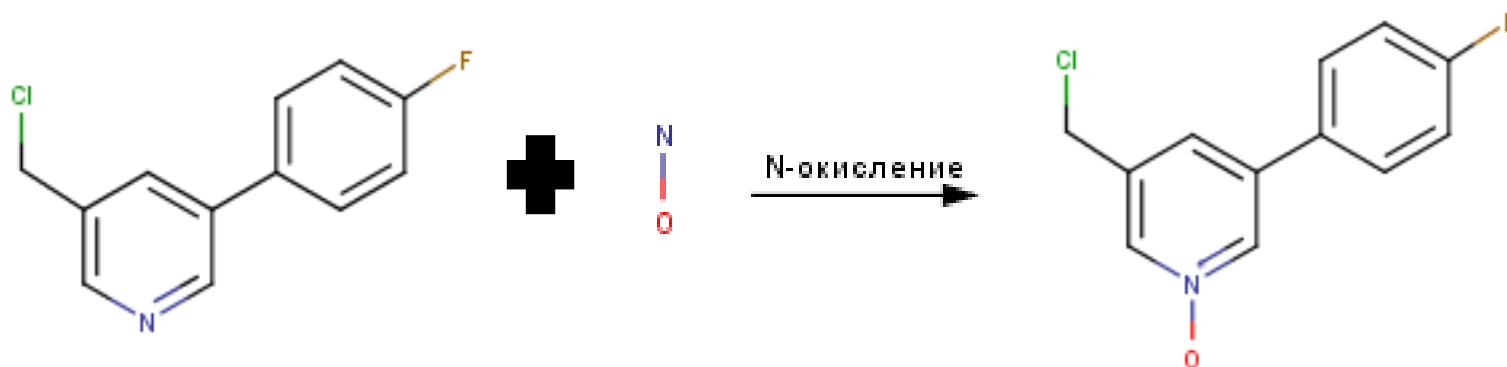
P_F

P_C

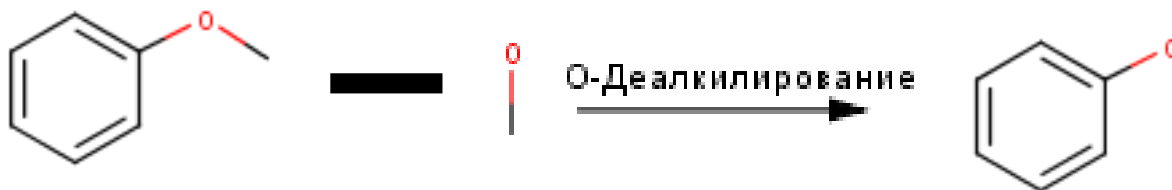
Генерация структур метаболитов

Два типа изменения структуры субстрата:

- Присоединение фрагмента по одному атому



- Удаление фрагмента



Результаты тестирования

	Спрогнозировано метаболитов (всего)	Спрогнозировано метаболитов (верно) / кол-во метаболитов в реальной сети	Спрогнозировано путей (верно) / кол-во путей в реальной сети
Тамоксифен	41	7/7	8/8
Циклофосфамид	21	3/11	3/11
Ифосфамид	28	4/10	4/10
Циталопрам	43	5/5	7/7
Кодеин	29	6/6	6/6
Левацетилметадол	38	2/2	2/2
Лидокаин	45	2/7	2/11
Фелбамат	12	2/8	2/9
Карбамазепин	15	1/8	1/10

Данные для тестирования были получены из БД KEGG. Средняя точность = 0.59

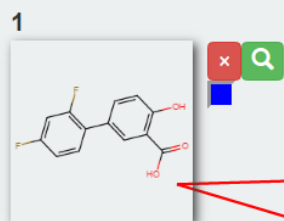
Веб-сервис MetaTox

Way2Drug

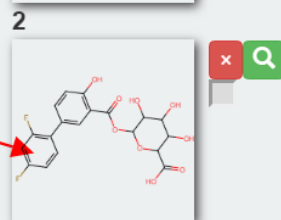
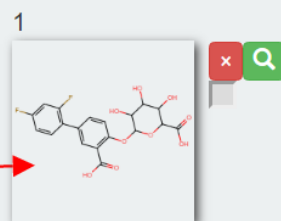
Home About Contact Examples

Find most toxic metabolite Clear most toxic metabolite Calculate integrated toxicity Color info Download SDF

Original Compound



generation 1



Add new metabolite

Add new metabolite

<http://www.way2drug.com/mg/>

A.V. Rudik, V.M. Bezhentsev, A.V. Dmitriev, et al. MetaTox: Web Application for Predicting Structure and Toxicity of Xenobiotics' Metabolites. *J. Chem. Inf. Model.*, 2017

Выводы

1. Была разработана программа прогноза путей метаболизма лекарств в организме человека.
2. Было проведено тестирование разработанной программы на данных из БД KEGG.
3. На основе разработанной программы был создан веб-сервис MetaTox.

Благодарности

А.В. Рудик

А.В. Дмитриеву

Д.А. Филимонову

**Коллективу лаборатории
структурно-функционального конструирования
лекарств**

**Работа выполнена при поддержке
гранта РФФ № 14-15-00449**

Спасибо за внимание!