

# ВЕБ-ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННО-ПОДОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

---

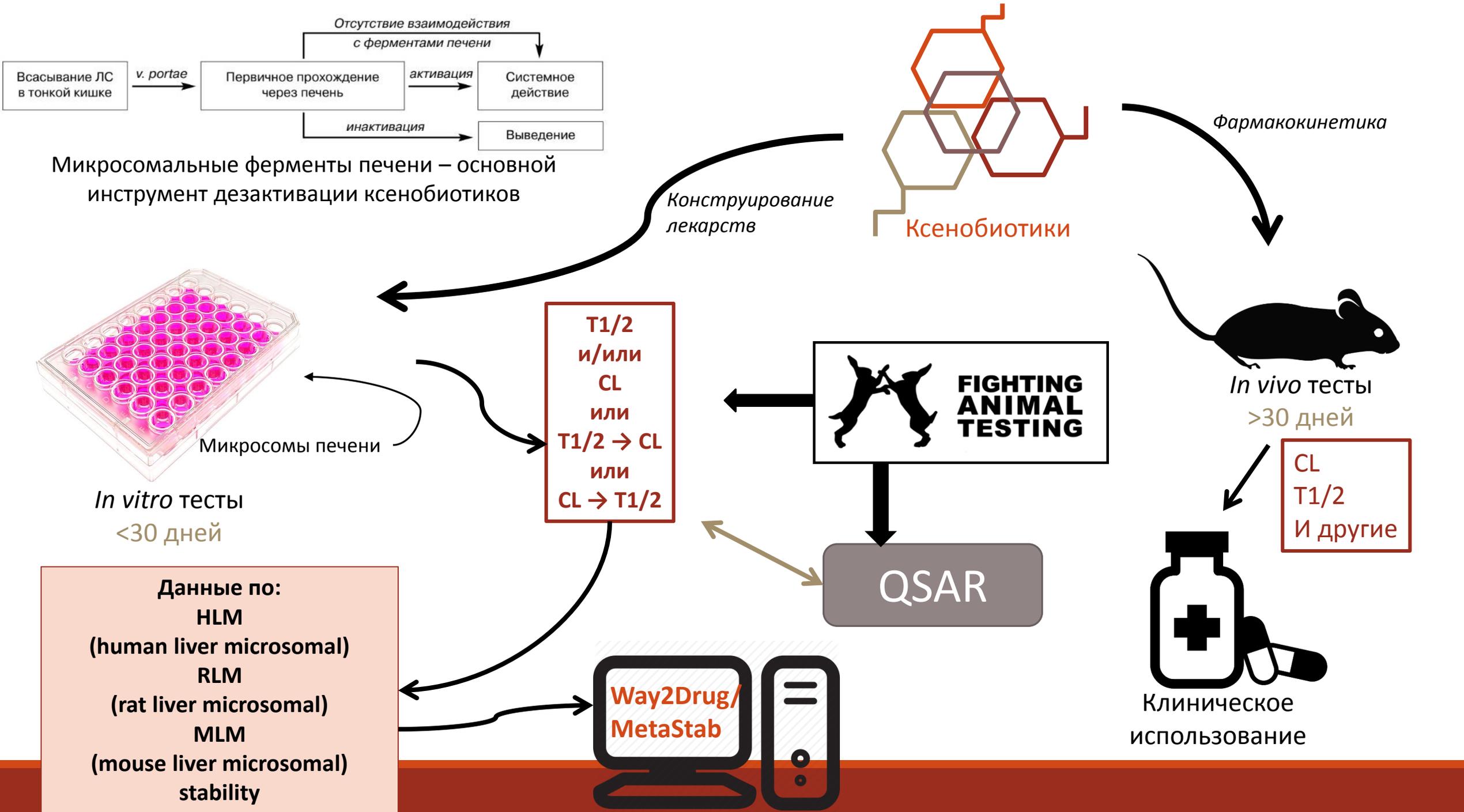
КОРОТКЕВИЧ ЕВГЕНИЯ ИГОРЕВНА, II КУРС МАГИСТРАТУРЫ МБФ РНИМУ ИМ. Н.И. ПИРОГОВА, МОСКВА, РОССИЯ

# Метаболическая стабильность

Это степень восприимчивости ксенобиотика к биотрансформации, которое можно оценить по таким фармакокинетическим параметрам, как **период полувыведения ( $T_{1/2}$ )** и **клиренс (CL)**.

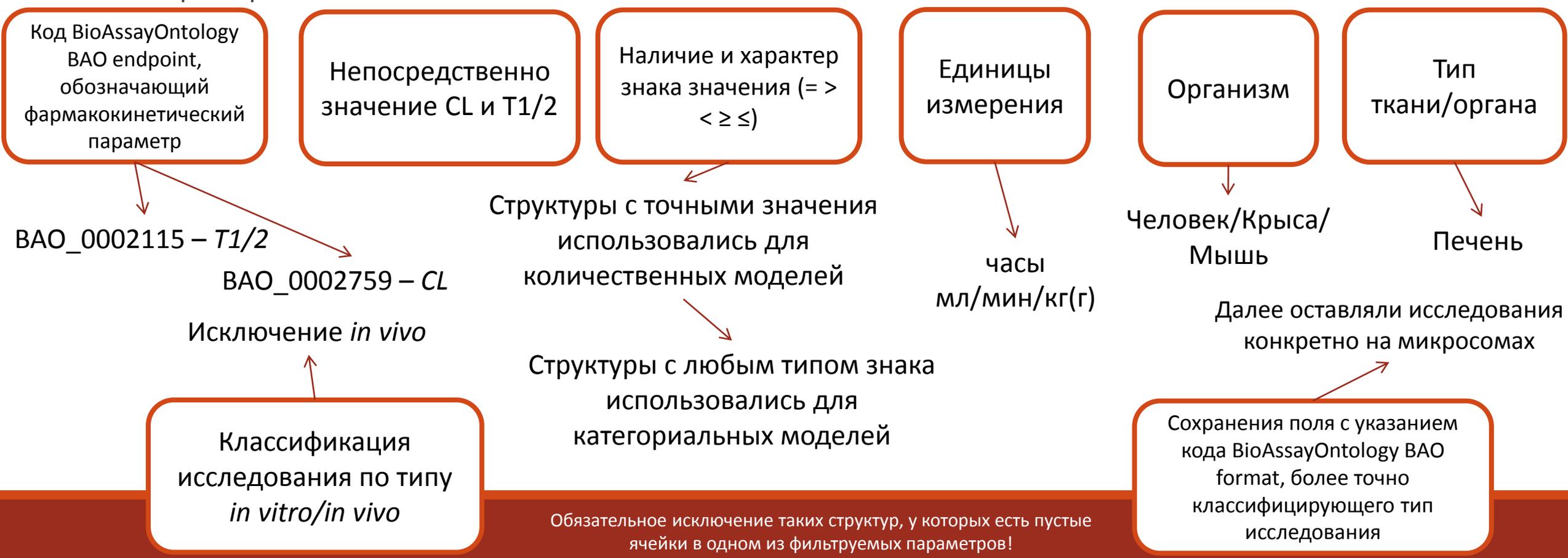
Расшифровка значений  $T_{1/2}$  и CL в первую очередь используется для расчета режима дозирования. Однако, так как именно эти параметры отражают скорость деградации ксенобиотика в организме, при определенном подходе они становятся ключевыми для отнесения вещества к тому или иному классу (стабильный/нестабильный).

Параметр	Ед. измерения	Клиническое значение
Период полувыведения ( $T_{1/2}$ )	ч (реже мин, дни)	Служит для определения промежутка времени, необходимого для достижения равновесной концентрации (обычно 3–5 периодов полувыведения)
Клиренс (CL)	л/ч (л/ч/кг) мл/ч (мл/ч/кг) л/мин (л/мин/кг) мл/мин (мл/мин/кг)	Служит для подбора поддерживающей дозы, позволяющей достичь равновесной концентрации в крови. Клиренс более пригоден для оценки выведения ЛС, чем период полувыведения

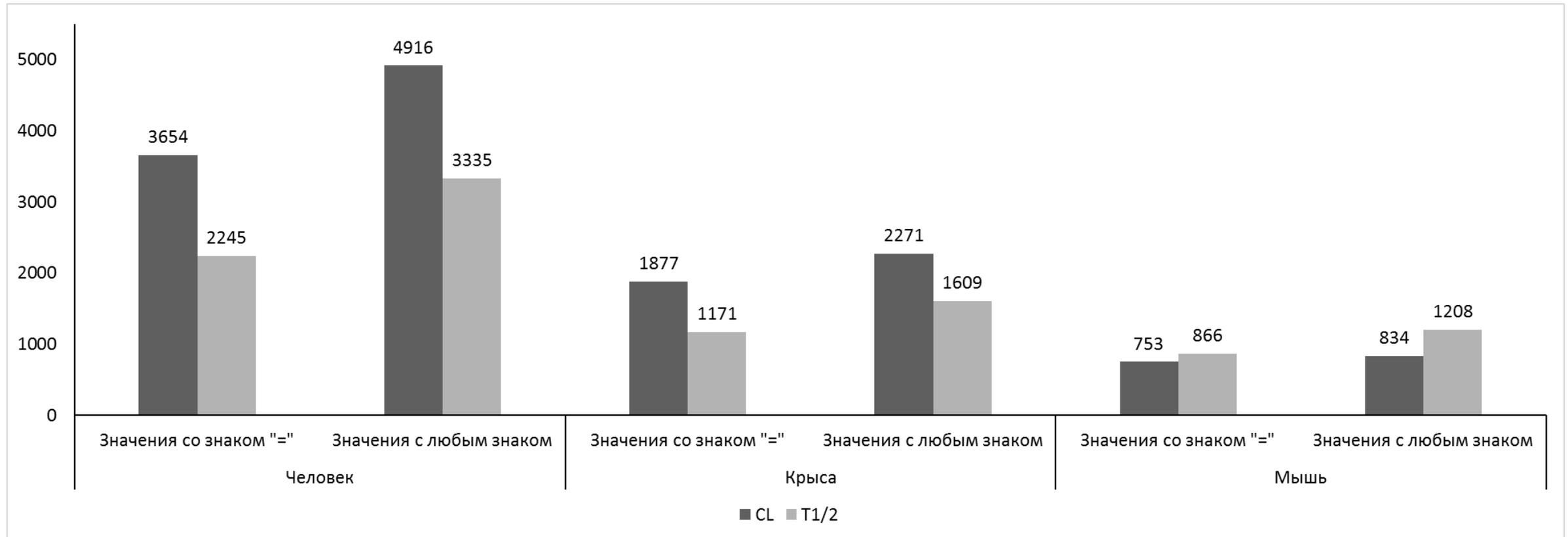


# Извлечение данных о лекарственно-подобных соединениях

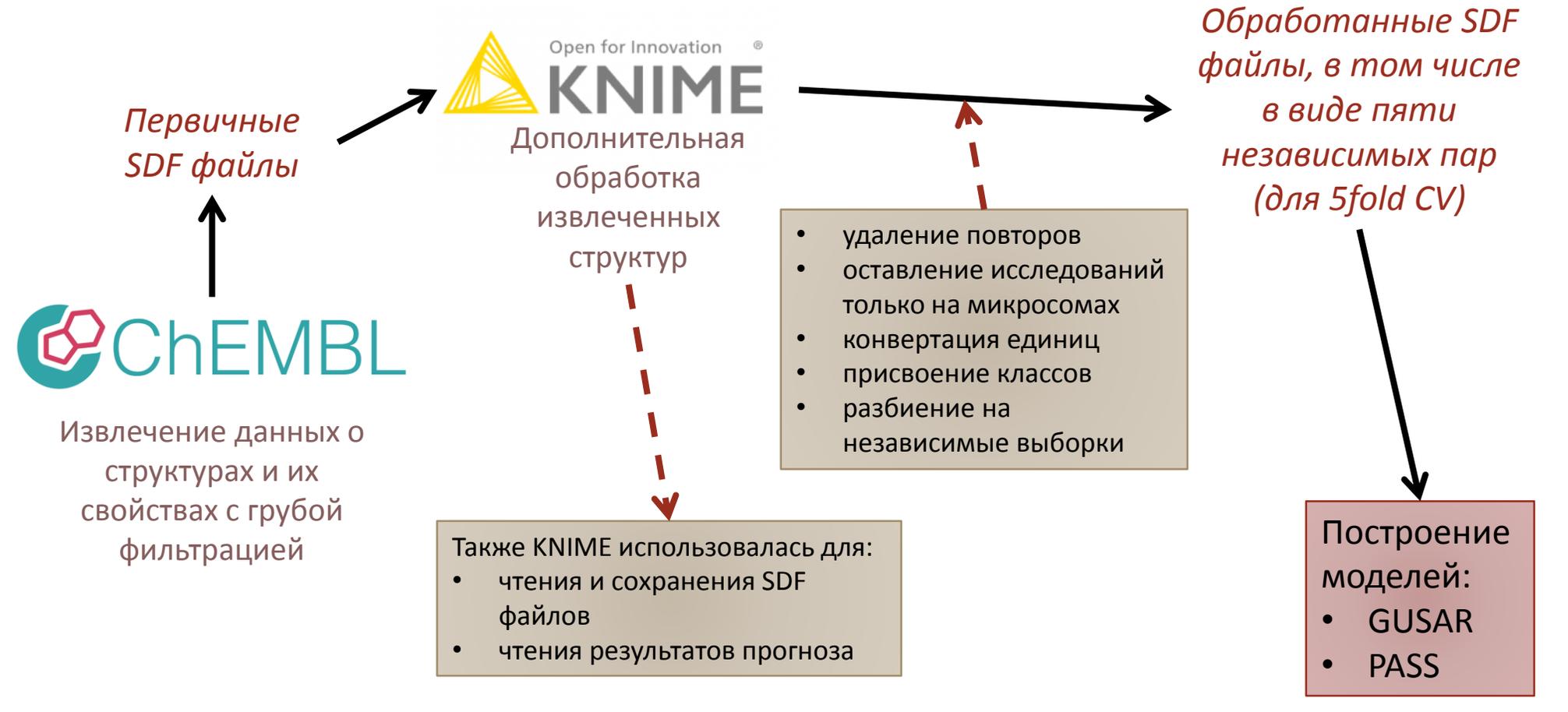
Данные о структурах и их свойствах были получены из БД ChEMBL v27. При извлечении была использована фильтрация одновременно по нескольким наиболее важным для поставленной задачи характеристикам:



# Общее число извлеченных структур (до обработки)



# Подготовка данных для построения моделей



```
haloperidol
      PKfit              2D
26 26 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
2.2325 -0.1256 0.0000 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
1.2990 -0.7500 0.0000 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
1.2990 1.7500 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0.0000 1.8000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-1.2990 0.7500 0.0000 M 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-2.6003 1.4877 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-3.8990 0.7455 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-5.2003 1.4832 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-6.4990 0.7409 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-8.4989 -0.4591 0.0000 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-7.8003 1.4887 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-9.0994 0.7387 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-10.3985 1.4868 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-11.4577 3.9886 0.0000 F 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-9.0990 3.7387 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-7.8004 2.9887 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-1.2990 -0.7500 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
0.0000 -1.8000 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
1.2943 -2.2302 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
2.5433 -3.0108 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
2.5101 -4.5101 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
1.1938 -3.2294 0.0000 CL 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
1.1896 -8.4291 0.0000 CL 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-0.0872 -4.4491 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
-0.0520 -2.9495 0.0000 C 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0
1 2 1 0
2 3 1 0
3 4 1 0
4 5 1 0
5 6 1 0
6 7 1 0
7 8 1 0
8 9 1 0
9 10 2 0
9 11 1 0
11 12 2 0
12 13 1 0
13 14 2 0
14 15 1 0
14 16 1 0
16 17 2 0
17 18 1 0
18 19 1 0
19 2 1 0
2 20 1 0
20 21 2 0
21 22 1 0
22 23 2 0
23 24 1 0
23 25 1 0
25 26 2 0
26 20 1 0
M END
> <SolRegNo>
5555
> <Standard relation>
=
> <CL>
2.0E7
> <Standard unit>
mL.min-1.g-1
> <RAC format>
RAC_0000251
> <Index>
3
> <Standard relation (First)>
=
> <CL (Median)>
2.0E7
> <Standard unit (First)>
mL.min-1.g-1
> <RAC format (First)>
RAC_0000251
> <Index (First)>
3
> <log CL>
7.30102999566395
5555
```

# Построение моделей

## GUSAR

В качестве дескрипторов используется MNA, QNA и дескрипторы целых молекул (дескрипторы, характеризующие форму и объем молекулы) в сочетании с самосогласованной регрессией (SCR) или комбинацией радиальной базовой функции с самосогласованной регрессией (RBF-SCR).

Была использована для получения количественных и категориальных моделей с применением 5-кратной кросс валидации и двумя типами регрессии (SCR и RBF-SCR).

При создании классификационных моделей была использована бинарная классификация стабильный/нестабильный на основании значения CL или T1/2 с применением следующих порогов:

$CL_{int} < 20$  мл/мин/кг – стабильный

$CL_{int} \geq 20$  мл/мин/кг – нестабильный

$T_{1/2} > 30$  мин – стабильный

$T_{1/2} \leq 30$  мин – нестабильный



## PASS

Для характеристики связи структура-свойства использует категориальное описание. В качестве дескрипторов используется MNA. Алгоритм построения моделей на основе соединений из обучающей выборки и прогнозирования активности для новых соединений основан на байесовских оценках.

Была использована для получения категориальных моделей.

В отличие от GUSAR позволяет классифицировать соединения более чем по двум классам, таким образом была использована третичная классификация для CL:

$CL_{int} < 20$  мл/мин/кг – стабильный

$20 \text{ мл/мин/кг} < CL_{int} < 300 \text{ мл/мин/кг}$  – умеренный

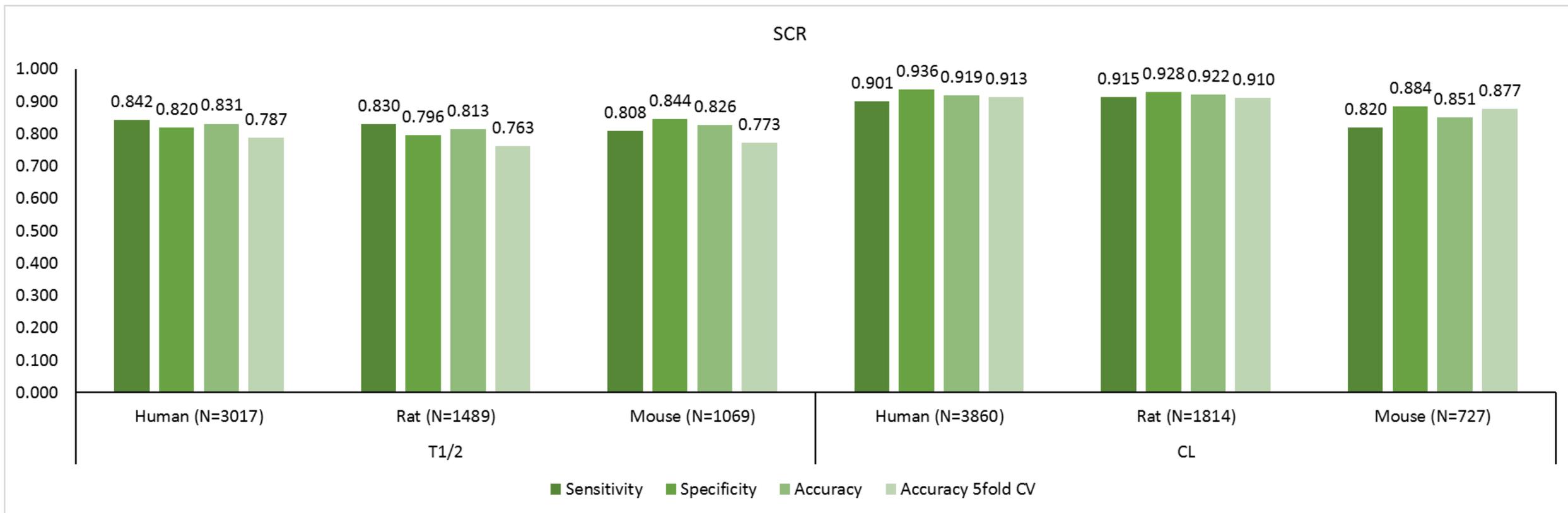
$CL_{int} \geq 300$  мл/мин/кг – нестабильный

$T_{1/2} \geq 30$  мин – стабильный

$T_{1/2} < 30$  мин – нестабильный

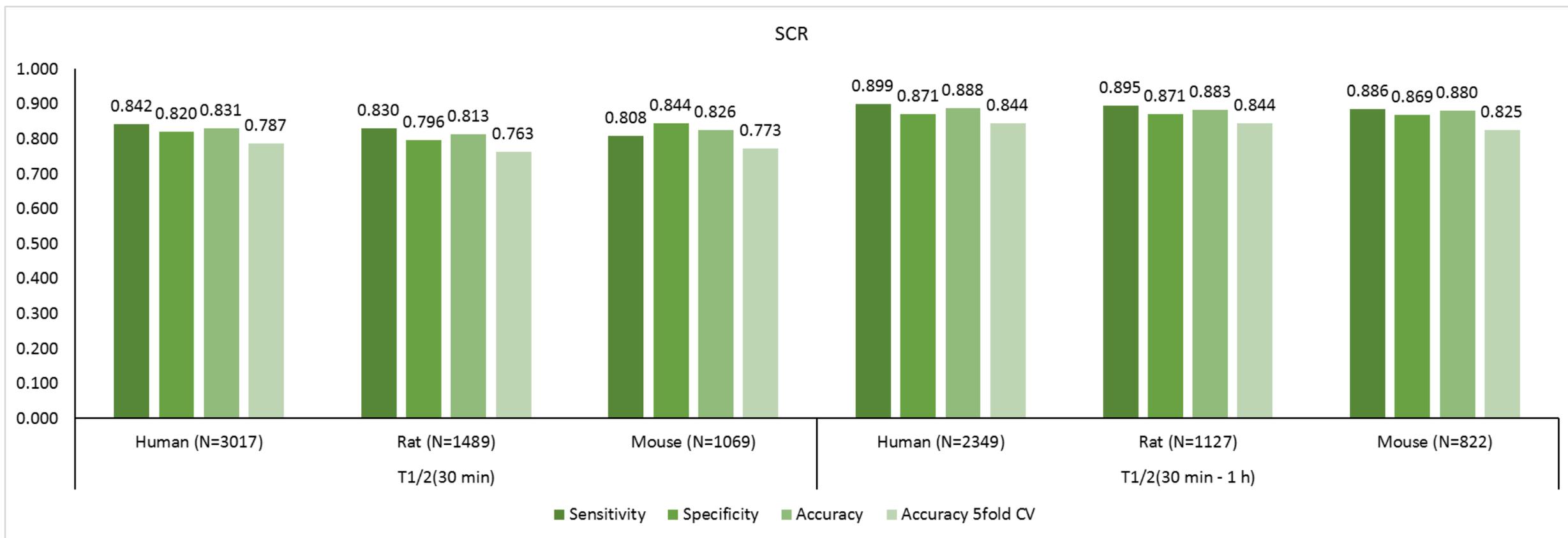


# Характеристики категориальных моделей QSAR, полученные программой GUSAR



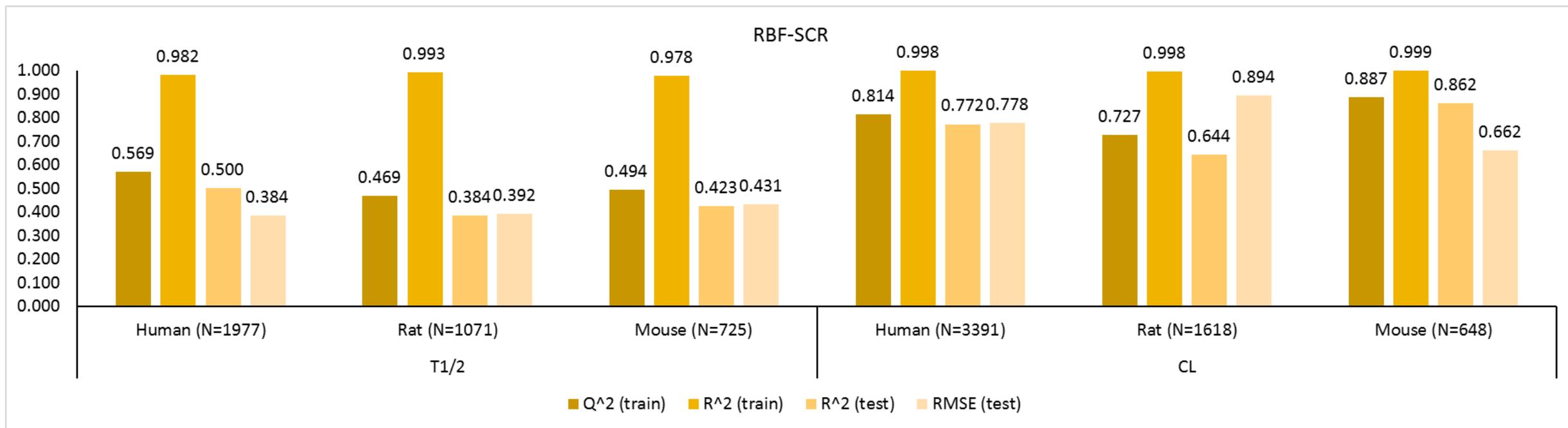
Результаты после обучения с применением LMO20% 1 итерация и точность при 5fold CV.

# Характеристики категориальных моделей QSAR, полученные программой GUSAR



Сравнение характеристик моделей при использовании разных классификационных порогов для T1/2.

# Характеристики количественных моделей QSAR, полученные программой GUSAR



Q<sup>2</sup> и R<sup>2</sup> train – результаты после обучения с применением LMO20% 1 итерация

R<sup>2</sup> и RMSE test – результаты на тестовых выборках при 5-кратной кросс-валидации

# Характеристики категориальных моделей QSAR, полученные программой PASS

Metabolic Stability class ( $CL_{int}$ )	Human (HLM)		Rat (RLM)		Mouse (MLM)	
	$N_{comp}$	IAP <sub>LOO CV</sub>	$N_{comp}$	IAP <sub>LOO CV</sub>	$N_{comp}$	IAP <sub>LOO CV</sub>
Stable (<20)	670	0.94	198	0.91	17	0.84
Moderate (20:300)	355	0.95	249	0.92	136	0.98
Unstable(>300)	2607	0.96	1420	0.95	529	0.98
Average		0.95		0.93		0.93

# Характеристики категориальных моделей QSAR, полученные программой PASS

---

	<b>T1/2 ≥ 30 min stable</b>	<b>T1/2 &lt; 30 min unstable</b>	
<b>Human</b>		$N_{\text{comp}}$	$IAP_{\text{LOO CV}}$
	Stable	1819	0.84
	Unstable	1009	0.84
<b>Rat</b>	Stable	632	0.81
	Unstable	847	0.81
<b>Mouse</b>	Stable	521	0.81
	Unstable	424	0.81

# Веб-приложение на платформе Way2Drug

Способы  
введения  
структуры

Сервис для прогноза  
метаболической стабильности на  
основе полученных моделей  
находится на адресу:

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

**Way2Drug** PREDICTIVE SERVICES  
Understanding Chemical-Biological Interactions

» [Home](#) | » [Training Set](#) | » [Products/Services](#) | » [Interpretation](#) | » [Contacts](#)

[SMILES](#)

[Use Files](#)

[Use drug name](#)

[Marvin Molecular Editor](#)

Metabolic stability is an extremely important factor to influence the potential of drugs, which refers to the susceptibility of compounds to biotransformation.

Pharmacokinetic parameters such as half-life time (T1/2) and clearance (CL) characterize metabolic stability. In vitro systems based on cells or subcellular fractions (mainly liver microsomal enzymes) are used for metabolic stability assessment.

Based on the freely available database ChEMBL v. 27, we collected more than 6,000 records containing the structures of compounds and their clearance and / or half-life time values obtained in vitro on microsomes of human, mouse, and rat liver.

GUSAR and PASS programs were used to create quantitative and qualitative models on the basis of collected data.

Описание

Дополнительная информацию о работе веб-сервиса

Получить прогноз

Make prediction

Metabolic Stability predictor

Выбери свой способ

Navigation menu with buttons: SMILES, Use Files, Use drug name, Marvin Molecular Editor, and Make prediction.

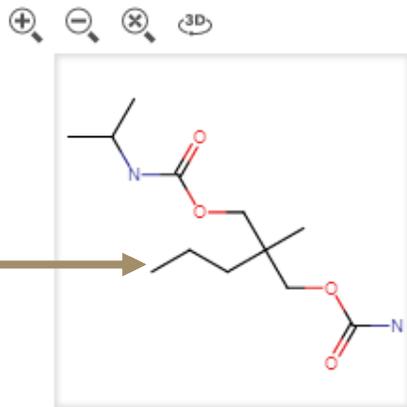
Графическое отображение структуры для самопроверки

Secondary navigation menu with buttons: SMILES, Use Files, Use drug name, Marvin Molecular Editor, and Make prediction. Includes a chemical structure visualization.

Результаты по четырем прогнозам

PASS (CL)
PASS (T1/2)
GUSAR (CL)
GUSAR (T1/2)

Помощь в интерпретации результатов



Экспорт результатов

Export buttons: Copy, Excel, CSV, PDF

Pa	Pi	Activity	Organism
0.348	0.017	unstable	mouse
0.259	0.054	unstable	rat
0.155	0.060	unstable	human

Фильтры для результатов

Filter controls: dropdown menus for Pa, Pi, and Organism, and pagination buttons (Previous, 1, Next).

# Выводы

---

Были сформированы алгоритмы извлечения и обработки данных о известных на настоящий момент структурах и их свойствах из БД ChEMBL, отражающих их метаболическую стабильность;

Были построены и отобраны модели при помощи программ GUSAR и PASS для количественного и категориального прогнозов метаболической стабильности;

Полученные модели были использованы для создания свободно-доступного веб-сервиса для прогноза метаболической стабильности лекарственно-подобных соединений на основании их структуры.

# *Спасибо за внимание!*

---

## **Благодарность**

А.В. Рудик, А.В. Дмитриеву, А.А. Лагунину, Д.А. Филимонову из Лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича (ИБМХ), Москва, Россия

*Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 19-15-00396*