

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Волгоградский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Отчетная работа  
по результатам выполнения индивидуальных заданий  
производственной практики  
по получению профессиональных умений и опыта профессиональной  
деятельности  
(научно-исследовательская практика)

Тема:

«Консенсусное прогнозирование фармакокинетических и токсикологических  
параметров соединений *in silico*»

Выполнил:  
студент 5 курса 4 группы  
медико-биологического факультета  
специальность 30.05.01 Медицинская биохимия  
Перфильев Максим Алексеевич

Проверил:  
**Профессор кафедры фармакологии и биоинформатики,  
д.б.н, с.н.с. П.М. Васильев**

Волгоград 2020 г.

**Введение.** С каждым годом публикуется все большее количество вычислительных методов, посвященных разработке прогнозных моделей ADMET. Объективность получаемых данных хорошо анализируется научным сообществом и достаточно широко освещается, что дает основания считать модели ADMET валидным инструментом в проектировании фармакологических средств. Предварительная компьютерная оценка различных параметров потенциальных лекарственных соединений помогает быстро оптимизировать выбор веществ для дальнейшего изучения. Кроме того, токсикологическая оценка соединений всегда проводится при исследовании и создании лекарственного вещества [1].

**Цель работы:** провести комплексный анализ ADMET-Тох параметров ряда соединений и составить интегральные оценки их применимости.

**Материалы и методы.** Из верифицированной базы данных соединений RAGE-ингибиторов были отобраны 59 молекул. Оценка веществ проводилась по следующим свойствам: острая токсичность LD50 перорально для крыс; канцерогенность; мутагенность; генотоксичность; гепатотоксичность; цитотоксичность; иммунотоксичность; кардиотоксичность; нефротоксичность; нейротоксичность; гематотоксичность; проникновение через ГЭБ и влияние на ЦНС; связывание с белками плазмы крови; мембранная проницаемость на клетках аденокарциномы толстого кишечника человека Caco-2 и на клетках Мадин-Дарби почек собаки MDCK; способность к активному транспорту внутрь клетки посредством анионных органических транспортеров OATP; способность к активному транспорту из клетки посредством белка множественной лекарственной устойчивости MATE1, а также посредством белка множественной лекарственной устойчивости BSEP и посредством Р-гликопротеина; всасываемость через ЖКТ; выведение почками посредством транспортера органических катионов OCT2; способность метаболизироваться печеночными CYP450; оральная биодоступность; кажущийся объем распределения; общий клиренс; глюкуронизация [2, 3].

Прогноз вышеперечисленных токсикологических и фармакокинетических ADMET-характеристик соединений был выполнен с применением трех компьютерных программ PASS [4], QikProp [5] и Microcosm [3], а также шести online ресурсов ADMET-PreServ [6], admetSAR [7], GEB [8], GUSAR [9], pkCSM [10] и SwissADME [11].

Далее проводилась индексация параметров по наличию или отсутствию у каждого соединения неудовлетворительного уровня конкретного свойства. При совпадении вычисляемых параметров разными программами или если программа вычисляла несколько показателей для одного свойства, то проводился консенсуальный анализ, конечным расчетным показателем которого являлось среднее арифметическое единичных индексов по свойству.

Итогом исследования являлся расчет среднего арифметического всех индексных оценок прогнозируемых характеристик, полученное число определяет применимость средства.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе работы составлены таблицы прогностических данных по каждому параметру и общая консенсусная таблица общей безопасности соединений. Данные результаты позволяют оценить применимость конкретного вещества как перспективный объект дальнейших исследований.

**Вывод.** Проведенная работа, помимо своей практической направленности в получении данных для дальнейшего изучения, демонстрирует что оценка различных свойств веществ *in silico* позволяет, сравнительно с экспериментальными методами, получить данные быстро и достоверно. Последнее подтверждается множеством современных исследований, повсеместным изучением технологий «Big Data», «Machine Learning» и «Deep Learning». Непосредственная разработка методик позволяет углубленно изучить принципы действия лекарственных средств в целом, механизмы влияния микро и макроокружения на молекулы и многое другое. Сама количественная оценка точности прогнозов для новых соединений может быть очень мощной функцией при разработке моделей ADMET и методов прогнозирования физико-химических свойств.

## Литературы.

1. Can We Estimate the Accuracy of ADMET Predictions? / Tetko I. V. [et al.] // Drug Discovery Today, – 2006. – Vol. 11. – No. – (15/16). – P. 700-707.
2. Консенсусная оценка *in silico* острой токсичности мультитаргетных RAGE-ингибиторов / П. М. Васильев [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2020. – № 1(73). – С. 31–33.
3. Консенсусный прогноз *in silico* канцерогенной опасности мультитаргетных RAGE-ингибиторов / П. М. Васильев [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 55–57.
4. Прогноз спектра биологической активности органических соединений / Филимонов Д.А. [и др.] // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева). – 2006. – Т. 50. – № 2. – С. 66–75. PASS
5. QikProp 3.5: User Manual // Schrodinger Press. – New York (USA): Schrodinger Press, 2012. – 42 p.
6. System for prediction of pharmacokinetic properties and toxicity of drug compounds / Radchenko E.V. [et al.] // XX Mendeleev Congress on general and applied chemistry. – 2016. – V. 4. – P. 424. ADMET-PreServ
7. AdmetSAR: a comprehensive source and free tool for evaluating chemical ADMET properties / F. Cheng [et al.] // J. Chem. Inf. Model. – 2012. – Vol. 52, Iss. 11. – P. 3099–3105.
8. Computer modeling of blood brain barrier permeability for physiologically active compounds / Raevsky O.A. [et al.] // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. – 2013. – Vol. 7. – No. 2. – P. 95–107. GEB
9. QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction / Lagunin A. [и др.] // Mol. Informatics. – 2011. – Vol. 30, Iss. 2–3. – P. 241–250. GUSAR
10. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic properties using graph-based signatures / Pires D.E.V. [et al.] // J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 58, Iss. 9. – P. 4066–4072.

11. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules / Daina A. [et al.] // Sci. Rep. – 2017. Iss. 7. – Art. 42717.