



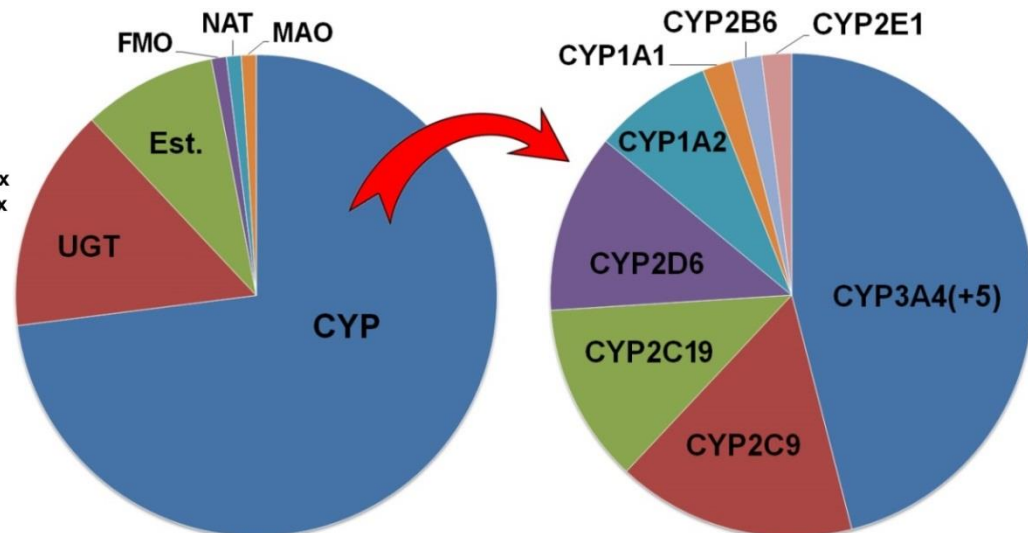
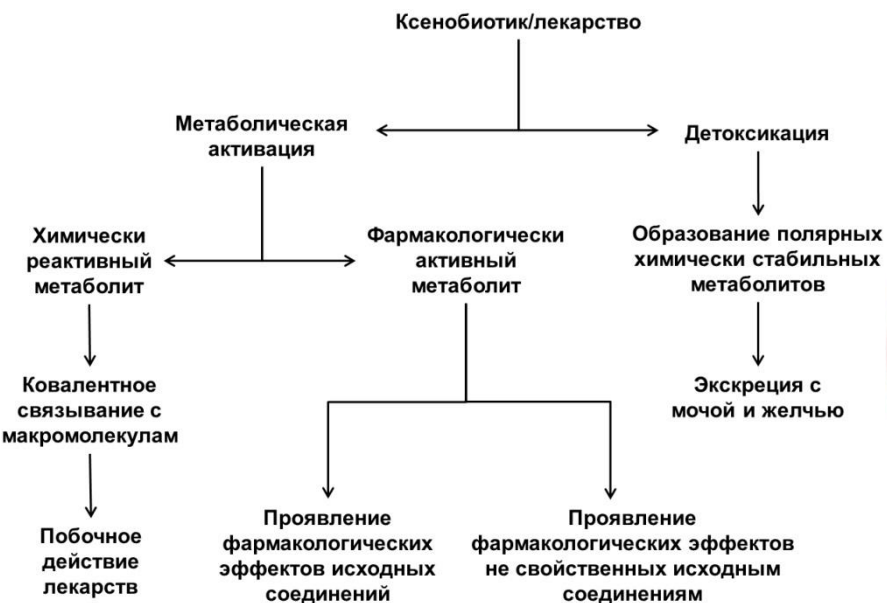
ПРОГНОЗ ПОЛОЖЕНИЯ РЕАКЦИЙ ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ФАЗЫ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ

Дмитриев Александр

**ФГБУ «Научно-исследовательский институт
биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»
(ИБМХ)**

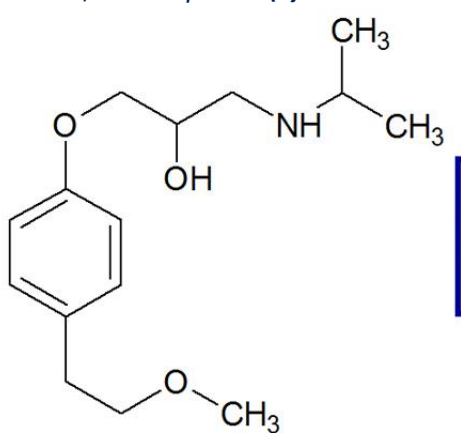


Предпосылки

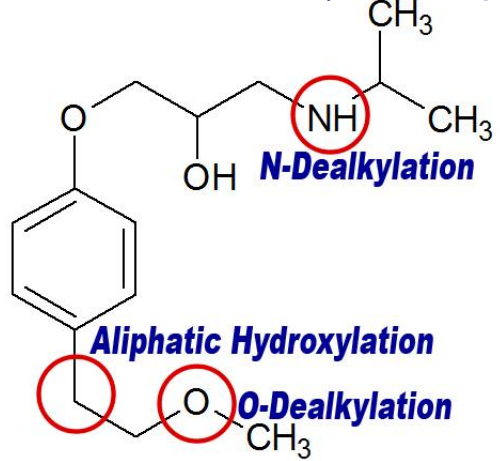


Биоактивация и детоксикация лекарств. (Lyubimov A.V. 2012).

Роль различных ферментов в метаболизме лекарств. (Guengerich F.P. 2008).

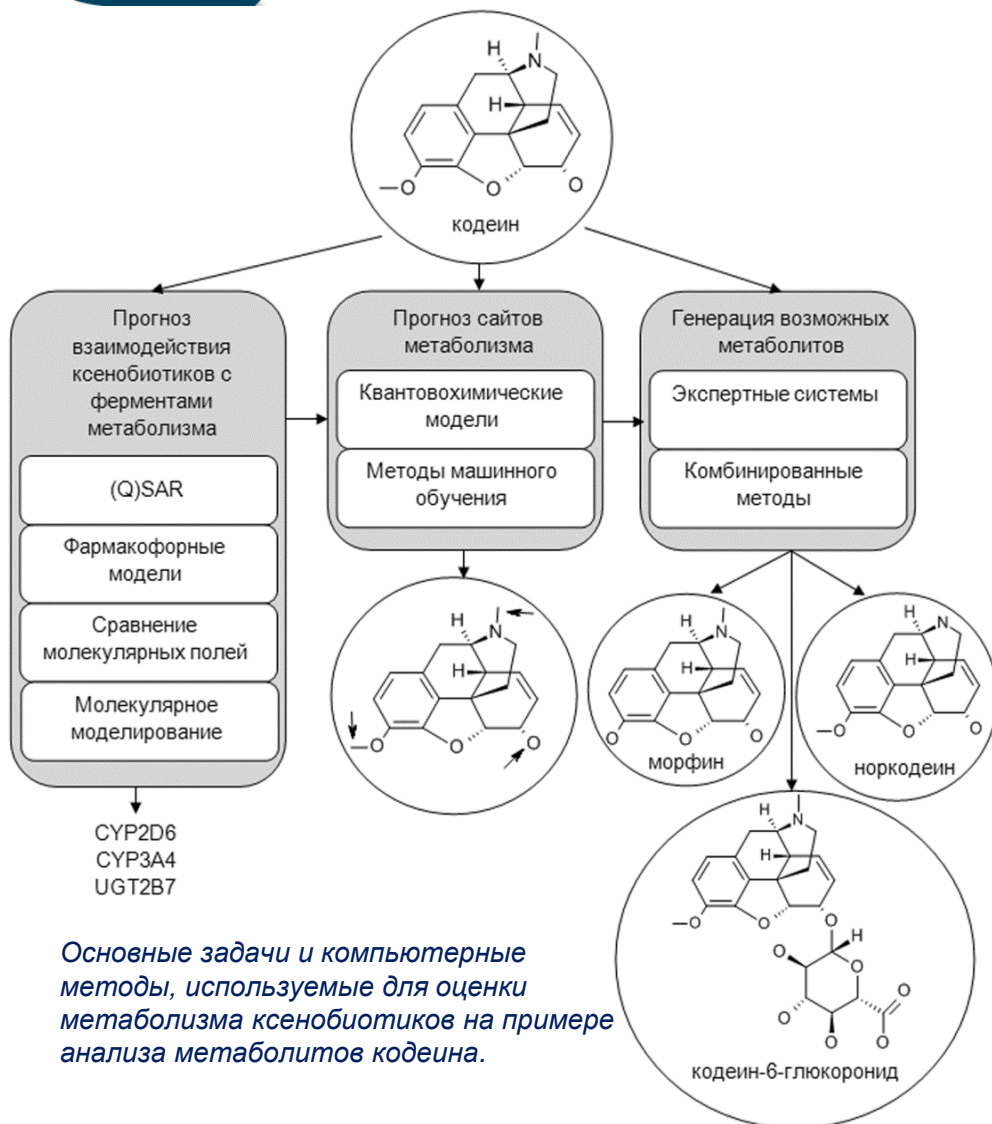


**LMNA descriptors
Bayesian approach**





Основные задачи и компьютерные методы

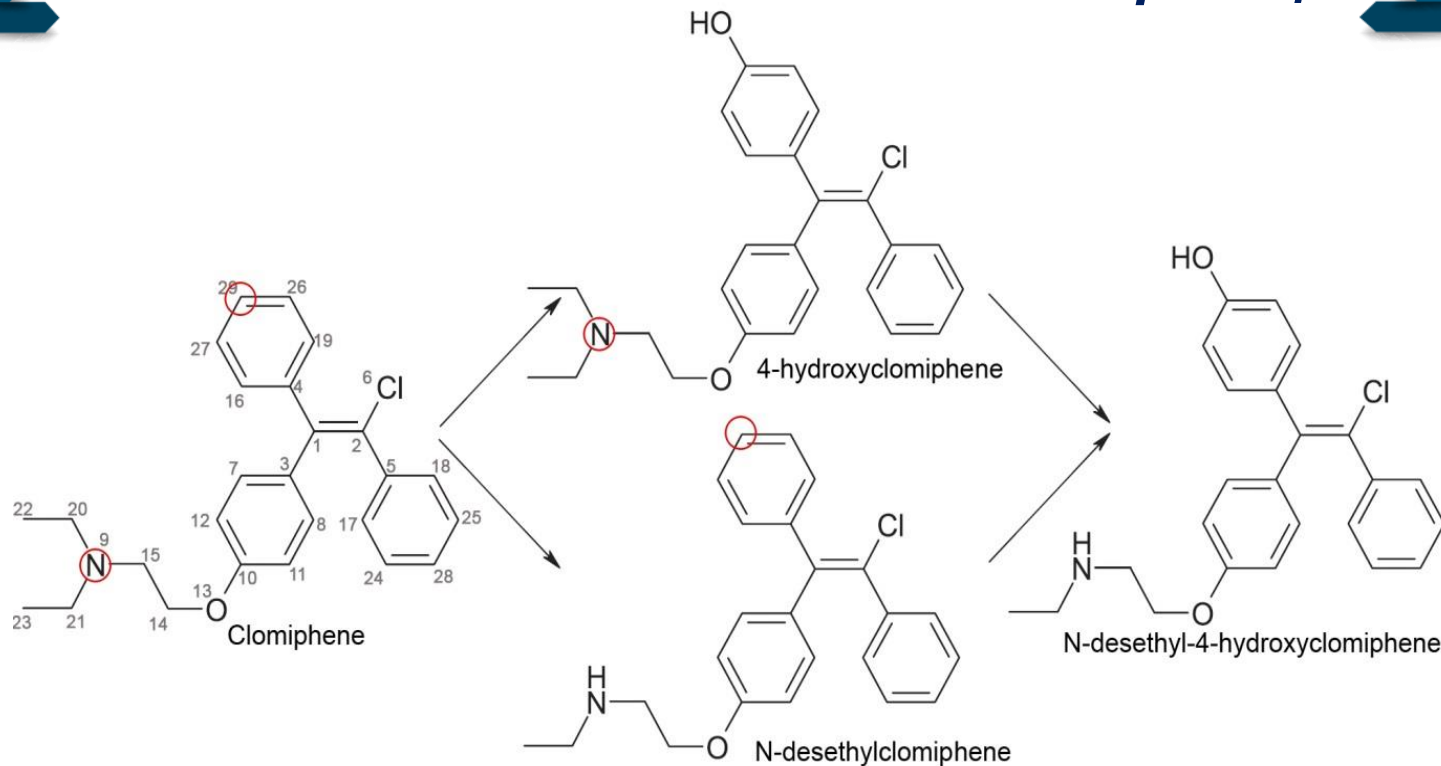


Основные задачи и компьютерные методы, используемые для оценки метаболизма ксенобиотиков на примере анализа метаболитов кодеина.

- Прогноз взаимодействия ксенобиотиков с ферментами метаболизма: QSAR; молекулярное моделирование и др.
- Прогноз сайтов метаболизма в молекуле: MetaSite; IDSite; SMARTCyp; RS-WebPredictor и др.
- Прогноз структур потенциальных метаболитов: MetabolExpert; META; Meteor; MetaDrug; TIMES; SyGMA.
- *In silico* оценка фармакологической активности и токсичности метаболитов.



Сайт метаболизма vs. Положение реакции



Биотрансформация Clomiphenes..

«Сайт метаболизма» – это отдельный атом (или группа атомов) в молекуле субстрата, который атакуется ферментом.

«Положение реакции» – это отдельный атом в молекуле субстрата, который модифицируется в ходе реакции.

Прямое и однозначное определение сайта метаболизма при создании обучающих выборок и интерпретации полученных результатов иногда невозможно, следовательно, нужно использовать прогноз положения реакций.



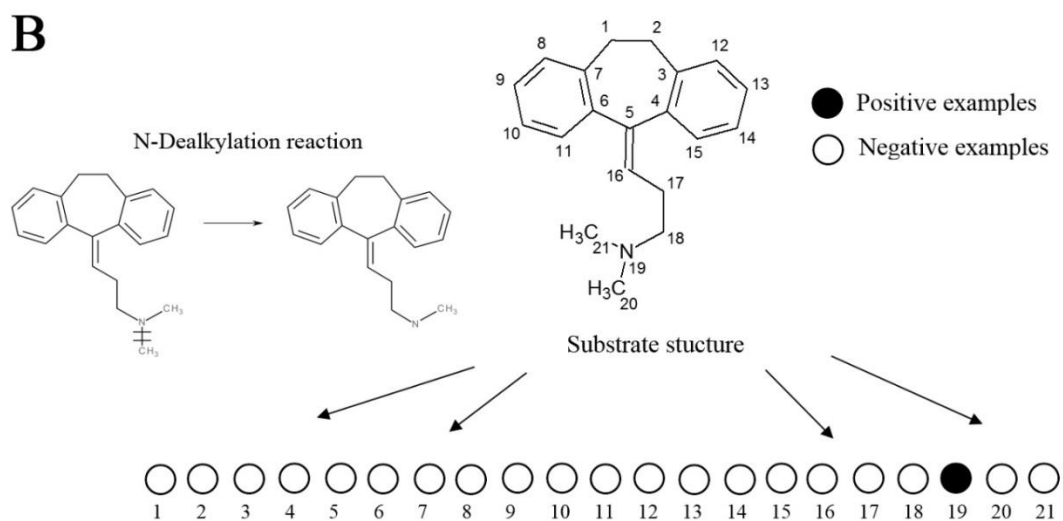
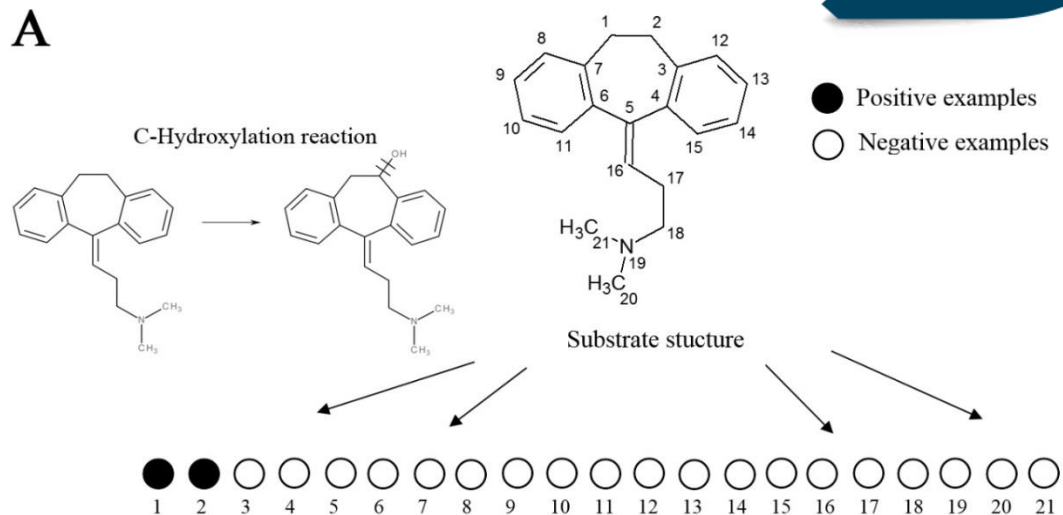
Положения реакций первой и второй фазы

1	<p>Metoprolol</p>		15	Aliphatic Hydroxylation	6	<p>Metoprolol</p>		1	N-Dealkylation
2	<p>Triamterene</p>		19	Aromatic Hydroxylation	7	<p>Metoprolol</p>		14	O-Dealkylation
3	<p>Roflumilast</p>		26	N-Oxidation	8	<p>Losartan</p>		10	N-Glucuronidation
4	<p>Promethazine</p>		10	S-Oxidation	9	<p>Losartan</p>		24	O-Glucuronidation
5	<p>Losartan</p>		16	C-Oxidation	5				



Structures With one Labelled Atom (SoLA)

Обучающие выборки для девяти отдельно взятых классов реакций представлены совокупностью структур, названными нами SoLA (Structures With one Labelled Atom), с отмеченными в качестве положения реакции атомами как реально встречаемыми в эксперименте, так и сгенерированными отрицательными примерами.

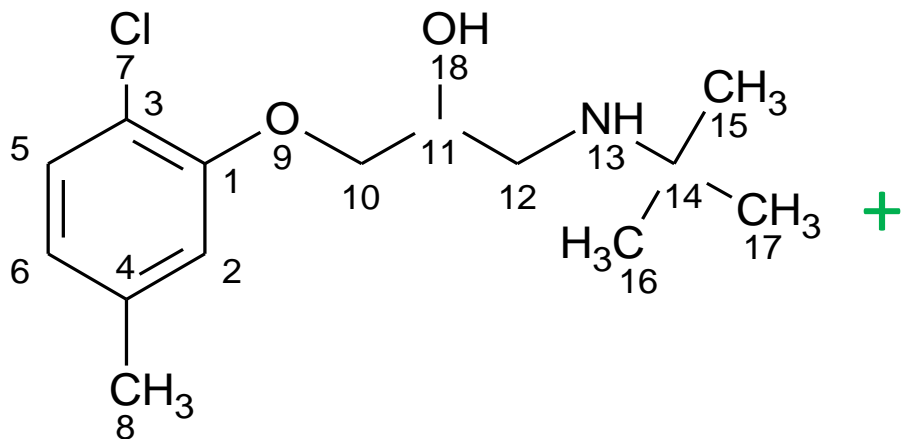




Методы

LMNA дескрипторы

Labeled Multilevel Neighborhoods of Atom



PASS

DeltaP = P1 - P0 в идеальном случае должно быть максимально для экспериментально известных положений реакций

P1 - вероятность что атом, помеченный в структуре, будет являться положением реакции

P0 - вероятность что атом, помеченный в структуре, не будет являться положением реакции

Metabolism Site Prediction Based on Xenobiotic Structural Formulas and PASS Prediction Algorithm. Rudik AV, Dmitriev AV, Lagunin AA, Filimonov DA, Poroikov VV. , J Chem Inf Model. 2014;54(2):498-507

SOMP: web server for in silico prediction of sites of metabolism for drug-like compounds. Rudik AV, Dmitriev AV, Lagunin AA, Filimonov DA, Poroikov VV., Bioinformatics. 2015; 15;31(12):2046-2048.



*Характеристики обучающей выборки
и результаты LOO CV*

Reaction classes	Positive examples	Negative Examples	IAP, LOO CV
Aliphatic Hydroxylation	508	8575	0.91
Aromatic Hydroxylation	430	5890	0.92
C-Oxidation	69	1406	0.86
N-Oxidation	121	2405	0.99
S-Oxidation	96	1947	0.99
N-Glucuronidation	330	5611	0.99
O-Glucuronidation	2555	48387	0.99
N-Dealkylation	422	8681	0.99
O-Dealkylation	305	6095	0.99



Веб-сервис для прогноза положений реакций

Prediction of reacting x

www.way2drug.com/RA/

Way2Drug PREDICTIVE SERVICES
Understanding Chemical-Biological Interactions

RA: Reacting Atom

» Home | » Training Set | » Products/Services | » Interpretation | » Examples | » Contacts

SMILES
Use Files
Marvin JS

Make prediction

Save *.pdf Save *.pdf

Pa>Pi

Reaction class prediction

Pa	Pi	reaction
0.625	0.028	O-Glucuronidation
0.407	0.045	O-Dealkylation
0.205	0.191	N-Glucuronidation

Prediction of reacting atom

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



Веб-сервис для прогноза положений реакций

The screenshot displays the Way2Drug Predictive Services web interface. The main content area shows a chemical structure of a complex molecule with numbered atoms (1-24) and a reaction prediction table. The table lists three reaction classes: O-Glucuronidation, O-Dealkylation, and N-Glucuronidation, each with associated Pa and Pi values. A detailed view of the O-Dealkylation prediction is circled, showing a table of atom ranks and DeltaP values.

Reaction class prediction

Pa	Pi	reaction
0.625	0.028	O-Glucuronidation
0.407	0.045	O-Dealkylation
0.205	0.191	N-Glucuronidation

Prediction of reacting atom

O-Dealkylation

No selection

Atom	Rank	DeltaP
22	1	0.601
1	2	-0.952
3	3	-0.910
8	4	-0.878
4	5	-0.865
2	6	-0.789
16	7	-0.774
11	8	-0.755



Портал WAY2DRUG.COM

PREDICTIVE SERVICES

Understanding Chemical-Biological Interactions

Enter login here

[Forgot password?](#) [Sign up](#)

LOGIN

Home | About | Projects | Solutions | Partners | Contacts

Our Services

- PASSOnline**
biological potential of your compounds ([more](#))
- Gusar Online**
create QSAR/QSPR models ([more](#))
- SMP**
prediction substrate/metabolite specificity ([more](#))
- DIGEP Pred**
drug-induced changes of gene expression ([more](#))
- Meta-Pred**
in silico prediction of sites of metabolism ([more](#))

About Us

Way2Drug portal is developed and supported by the multidisciplinary team of researchers working in bioinformatics, cheminformatics and computer-aided drug discovery for about thirty years. We have proposed the local correspondence concept, a novel bioinformatics and cheminformatics paradigm, which is based on the fact that most biological activities of drug-like organic compounds are the result of molecular recognition and depend on the correspondence between the particular atoms of the ligand and the target.

Using this concept, we have developed a consistent system of atom-centered neighborhoods of atoms descriptors including MNA (Filimonov et al., 1999), QNA (Filimonov et al., 2006), and LMNA (Rudik et al., 2014), and have implemented them in several SAR/QSAR/QSPR modeling approaches.

The MNA descriptors have been employed for predicting biological activity spectra of organic molecules in the PASS software for more than 20 years. The current PASS version predicts several thousands different biological activities based on the structural formula of drug-like organic compound. PASS has been used by many scientists for discovery of new pharmaceutical agents in different therapeutic fields: as a tool for prediction of ADMET properties (Waterbeemd & Gifford, 2003), as a software for prediction of chemical toxicity (Cronin, 2005; Dix et al., 2007), as one of the earliest initiatives developed for virtual ligand screening and profiling (Bender et al., 2007; Ekins et al., 2007), as a program that can be used for drug repositioning (Poroikov et al., 2001; Ekins et al., 2011; Kryzhanovskiy et al., 2013). Freely available

PREDICTIVE SERVICES

Understanding Chemical-Biological Interactions

Enter login here

[Forgot password?](#) [Sign up](#)

LOGIN

Home | About | Projects | Solutions | Partners | Contacts

DIGEP-Pred

is a web-service for in silico prediction of drug-induced changes of gene expression profiles based on structural formula.

Prediction is based on **PASS** (Prediction of Activity Spectra for Substances) technology and two training sets created on the basis of data on drug-induced changes of gene expression profiles retrieved from Comparative Toxicogenomics Database (CTD).

[Learn More](#)

SOMP

is a web-service for in silico prediction of site of metabolism (SOM).

Prediction is based on **PASS** (Prediction of Activity Spectra for Substances) technology, LMNA descriptors and applied to predict the SOMs of the 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 and 3A4 isoforms of cytochrome P450.

[Learn More](#)

CLC-Pred (Cell Line Cytotoxicity Predictor)

is a web-service for in silico prediction of cytotoxicity for tumor and non-tumor cell lines based on structural formula.

Prediction is based on **PASS** (Prediction of Activity Spectra for Substances) technology and the training set created on the basis of data on cytotoxicity retrieved from ChEMBLdb ([version 15](#)).

[Learn More](#)

Ayurveda

the information about the mechanisms of action and pharmacological effects of 2102 individual components of fifty medicinal plants used in Ayurveda predicted by computer program PASS.

The information will be used to identify the hidden potential of traditional Indian medicine, and to validate computer-aided predictions in biological assays.

[Learn More](#)

SPROS

is developed to analyze the amino acid sequences related to the same protein family in order to recognize the sites responsible for the specificity of separated subclasses within this family.

Comparing the sequences within a protein family, one can observe positions conserved across the all studied proteins while other amino acid positions display different levels of variability.

[Learn More](#)



Выводы

- Предложенный нами метод позволяет с высокой точностью предсказывать положения реакций первой и второй фазы метаболизма ксенобиотиков
- Среди реакций первой фазы нами рассматривались катализируемые цитохромами P450 реакции алифатического и ароматического гидроксирования, окисления по атомам углерода, азота и серы, деалкилирования по атомам азота и кислорода. Среди реакций второй фазы нами рассматривались катализируемые УДФ-глюкуронилтрансферазами реакции глюкуронирования по атомам азота и кислорода.
- Предложенный в описанной работе метод реализован в виде свободно доступного веб-сервиса для прогноза положений реакций <http://www.way2drug.com/RA>.



Благодарности

- **РУДИК А.В.**
- **ЛАГУНИН А.А.**
- **ФИЛИМОНОВ Д.А.**
- **ПОРОЙКОВ В.В.**

РНФ No 14-15-00449



Благодарности

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



Тестовая выборка

Reaction classes	Top-1	Top-2	Top-3	IAP
Aliphatic Hydroxylation	0.83	0.91	0.91	0.95
Aromatic Hydroxylation	0.64	0.91	1.00	0.93
C-Oxidation	1.00	1.00	1.00	1.00
N-Oxidation	1.00	1.00	1.00	0.96
N-Glucuronidation	0.85	1.00	1.00	0.99
O-Glucuronidation	0.91	1.00	1.00	0.99
N-Dealkylation	1.00	1.00	1.00	1.00
O-Dealkylation	1.00	1.00	1.00	1.00



Invariant Accuracy of Prediction (IAP)

Критерий оценки точности предсказания положений реакции

$$IAP = \frac{NumOf\{\delta P_+ > \delta P_-\}}{N_+ \cdot N_-}$$

Критерий IAP дает выборочную оценку вероятности того, что наудачу выбранная из генеральной совокупности пара из положительного и отрицательного примеров будет классифицирована правильно.