©Коллектив авторов

КОМПЬЮТЕРНАЯ ОЦЕНКА ТОКСИЧНОСТИ КСЕНОБИОТИКОВ С УЧЁТОМ ИХ МЕТАБОЛИЗМА В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

А.В. Рудик[1]*, А.В. Дмитриев[1], А.А. Лагунин[1,2], С.М. Иванов[1,2], Д.А. Филимонов[1], В.В. Поройков[1]

[1]Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, 119121, Москва, ул. Погодинская, 10; *эл. почта: rudik_anastassia@mail.ru
[2]Медико-Биологический факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Большинство ксенобиотиков, попадая в организм человека, подвергаются метаболизму. Биологическая активность, токсичность и другие свойства метаболитов могут значительно отличаться от таковых у исходных веществ. Не только ксенобиотики и их конечные метаболиты, образующиеся в больших количествах, но и промежуточные и конечные метаболиты, образующиеся в следовых количествах, могут вызывать нежелательные последствия. Мы разработали свободно доступный веб-ресурс MetaTox (http://www.way2drug.com/mg/) для интегральной оценки токсичности ксенобиотиков с учетом их метаболизма в организме человека. Генерация структур метаболитов выполняется на основе фрагментов структурных изменений. При построении пути метаболизма используются оценки вероятностей реакций определенного класса и сайтов метаболизма. Веб-ресурс MetaTox позволяет оценить пути метаболизма соединений в организме человека и получить оценку их острой, специфической (кардиотоксичность, гепатотоксичность, нефротоксичность) и хронической токсичности (канцерогенность, тератогенность, мутагенность, влияние на репродуктивную систему).

Ключевые слова: биотрансформация; метаболизм; прогноз; токсичность; PASS; веб-ресурс MetaTox

DOI: 10.18097/PBMC20196502114

ВВЕДЕНИЕ

Большинство ксенобиотиков, в число которых входят лекарственные вещества, пищевые добавки, косметика, вещества растительного происхождения, промышленные экотоксиканты и т.п., подвергаются метаболизму в организме человека под действием ферментов, что является одним из важнейших механизмов защитного процесса детоксикации, который протекает главным образом в печени. Биотрансформация ксенобиотиков может включать несколько этапов, совокупность которых образует метаболический путь соединения. В нормально функционирующей печени протекают два типа метаболических реакций, которые принято классифицировать как реакции фаз I и II [1]. Исходные гидрофобные молекулы в ходе реакций первой фазы превращаются в более полярные, гидрофильные метаболиты, которые легче выводятся из организма выделительной системой посредством окисления, восстановления или гидролиза [2]. Типичными и наиболее распространёнными ферментами первой фазы метаболизма являются ферменты из семейства цитохромов Р450, осуществляющие окисление ксенобиотиков. Реакции второй фазы биотрансформации (так называемой фазы конъюгации) катализируют разнообразные трансферазы, при этом образование глюкуронидов под воздействием фермента UDP-глюкуронилтрансферазы – наиболее частая форма конъюгации экзогенных соединений. Конъюгаты также более полярны и лучше растворимы в воде, по сравнению с исходными веществами, поэтому быстрее выводятся из организма.

Несмотря на то, что в большинстве случаев в процессе биотрансформации соединения превращаются в менее активные, нередки случаи превращения ксенобиотиков в более токсичные [3] или реакционноспособные метаболиты [4]. Поскольку токсические эффекты могут оказывать не только ксенобиотики и их конечные метаболиты, образующиеся в больших количествах, но и промежуточные и конечные метаболиты, образующиеся в следовых количествах, то оценка токсичности ксенобиотиков с учётом их метаболизма в организме человека является актуальной задачей для фундаментальных исследований в области медицины и токсикологии.

Определение метаболитов, образующихся при биотрансформации соединений-кандидатов в лекарства, с целью изучения их на предмет проявления токсических эффектов, возможно при доклиническом исследовании как на животных *in vivo*, так и *in vitro*, в том числе с использованием препаратов, изготовленных из различных клеток, тканей и органов животных [5]. Но такое исследование биотрансформации сопряжено с рядом трудностей, поскольку метаболические превращения, которые претерпевают ксенобиотики в организме экспериментальных животных, могут кардинально отличаться от их биотрансформации в организме человека [6]. Поэтому актуальна разработка компьютерных методов прогноза, которые позволили бы оценить фармакокинетику разрабатываемых веществ, фармакодинамику и токсичность образующихся метаболитов и с использованием этих данных планировать целенаправленный экспериментальный

поиск предсказанных превращений субстратов реакций биотрансформации и свойств образующихся метаболитов.

В настоящее время существует множество методов оценки метаболизма ксенобиотиков [7]. Использование компьютерных методов позволяет ответить на вопросы, чем (какой фермент метаболизирует вещество), где (сайты метаболизма в молекуле) и во что (структура метаболитов) превращается попавшее в организм соединение.

К наиболее важным результатам компьютерного прогноза метаболизма ксенобиотиков относится определение структуры образующихся метаболитов. Для решения этой задачи используются экспертные системы, в которых заложены правила трансформации субстратов реакций в метаболиты. Общим ограничением всех систем, основанных на правилах и предназначенных для построения метаболических сетей, является комбинаторный взрыв в результате генерации чрезмерно большого числа продуктов на каждой итерации. Для решения этой проблемы используются различные методы, включая ограничение области применимости конкретной биотрансформации (уменьшение числа соединений, к которым применима конкретная биотрансформация) и удаление маловероятных биотрансформаций. Наиболее известными экспертными системами для прогнозирования метаболитов ксенобиотиков являются MetabolExpert, META, Meteor, UM-PPS, SyGMa, TIMES [7].

Для прогнозирования сайтов метаболизма разработано множество подходов, различающихся используемыми описаниями (дескрипторами) молекул и реакций и математическими методами, предназначенными для построения моделей [8]. Часто эти подходы используют квантово-механические вычисления, такие как полуэмпирический метод Austin Model 1 (используется с некоторыми модификациями в работах Singh [9], а также в программах CypScore, MetaSite) и DFT (используется в программах SMARTCyp, RS-Predictor, Xenosite) [7, 10]. Широко используются методы машинного обучения – метод опорных векторов, искусственная нейронная сеть, наивный байесовский классификатор и др [8].

Методы, прогнозирующие взаимодействие ксенобиотиков с ферментами метаболизма, как правило, сфокусированы на ферментах семейства цитохрома P450, в частности, на изоферментах 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4, ответственных за метаболизм в организме человека большинства биологически активных соединений [11]. Гидролазы, UDP-глюкуронозилтрансферазы (UGT), сульфотрансферазы и глутатион S-трансферазы также являются объектом исследования для данных методов [10]. Для прогноза взаимодействия фермента и субстрата используются как методы машинного обучения, так и методы молекулярного моделирования [12], для чего необходимы знания точной трёхмерной структуры фермента.

Критически важным моментом при оценке токсичности ксенобиотиков является прогноз метаболизма и построение метаболического пути, поскольку токсические эффекты могут проявлять как исходное соединение, так и его метаболиты. Экспериментальные методы оценки метаболизма и токсичности требуют больших финансовых и временных затрат, а также не всегда возможны по этическим соображениям. Поэтому рационально на начальных стадиях исследования соединения использовать компьютерные методы, позволяющие оценивать побочные эффекты и токсичность соединений [13]. Однако, лишь в небольшом количестве компьютерных программ по прогнозу путей метаболизма включены оценки отрицательного влияния на организм всех соединений, образующихся в ходе биотрансформации ксенобиотиков. Это прежде всего программы TIMES и Meteor [7], которые являются коммерческими.

В данной статье описано свободно доступное веб-приложение, в котором интегрирован прогноз метаболического пути химических соединений и оценка их токсичности и побочных эффектов, в том числе: (1) острой токсичности (LD_{50}) для крыс при внутривенном и пероральном способах введения; (2) специфической токсичности для человека – инфаркта миокарда, желудочковой аритмии, сердечной недостаточности, гепатотоксичности и нефротоксичности; (3) мутагенности, репродуктивного эффекта и органоспецифической канцерогенности для грызунов.

МЕТОДИКА

Ранее нами были подробно описаны методы генерации пути метаболизма и оценки вероятностей образования возможных метаболитов [14, 15]. MetaTox использует правила трансформации и рассчитывает вероятность образования метаболитов на основе метода SOMP (Site of Metabolism Prediction) [16], который является модификацией программного алгоритма PASS (прогноз спектра биологической активности для веществ). Расчёт острой токсичности, интегрированный в MetaTox, основан на прогнозе программы GUSAR (http://www.way2drug.com/gusar/). В этой статье описан алгоритм работы приложения, приведён пример прогноза для ряда веществ, предоставлен прогноз побочных эффектов, проявляемых метаболитами.

Обучающие выборки для прогноза побочных эффектов

Обучающие выборки, содержащие информацию по побочным эффектам

Нами были созданы пять обучающих выборок для построения качественных моделей взаимосвязей “структура-активность” (SAR – Structure-Activity Relationships) по следующим побочным эффектам лекарств, проявляющимся у человека: инфаркт миокарда, желудочковые аритмии, сердечная недостаточность, гепатотоксичность и нефротоксичность [17]. Информация о способности лекарств вызывать инфаркт миокарда, аритмии, сердечную недостаточность, гепато- и нефротоксичность была получена с использованием

ресурса SIDER, который предоставляет доступ к соответствующим данным из инструкций по медицинскому применению лекарственных препаратов [18]. По каждому из эффектов мы вручную определили, в каких разделах инструкций описаны интересующие нас эффекты (“Boxed warning”, “Warnings and Precautions”, “Adverse reactions”), и разделили лекарственные соединения на два класса: “активные”, если в любом из упомянутых разделах описания лекарства встречается данный побочный эффект, и “неактивные”, если в этих разделах данный побочный эффект не описан [16]. В выборку по аритмиям в качестве “активных” были также добавлены аритмогенные соединения, информация о которых представлена на сайте CredibleMeds (https://www.crediblemeds.org/). Из выборки по гепатотоксичности были удалены соединения, применяющиеся парентерально, и соединения со средней суточной дозой менее 10 мг, поскольку поражения печени вызывают лекарства преимущественно с пероральным способом применения в сравнительно высоких дозах [19]. На последнем этапе, в соответствии с требованиями к лекарственноподобным соединениям, которые используются для построения SAR моделей [20], были удалены неорганические соединения, соединения с менее чем тремя атомами углерода и соединения с молекулярной массой более 1250 а.е.м.

Обучающие выборки, содержащие информацию по мутагенности и репродуктивной токсичности

Для создания обучающих выборок по мутагенности и репродуктивной токсичности (в том числе и по тератогенности) данные о структурах соединений и их активности были извлечены из базы данных BIOVIA (MDL) Toxicity Database. В описании соединений содержится информация о мутагенности и репродуктивном эффекте соединений. Полученная выборка содержала 96763 соединения, из которых 11248 соединений являлись мутагенами, и 3864 соединения проявляли репродуктивный эффект, включающий эмбриотоксичность и тератогенность. Остальные соединения в данной выборке считаются не проявляющими данных эффектов. Экспериментальные исследования канцерогенности химических соединений на людях невозможны, поэтому для оценки риска канцерогенности химических соединений используются результаты, полученные в экспериментах на животных. Одним из общепризнанных тестов является двухлетний тест на канцерогенность на грызунах. В этом тесте в основном используются мыши и крысы. В течение многих лет результаты таких исследований собирались в базе данных Carcinogenic Potency Database (CPDB), поддерживаемой Калифорнийским Университетом. В настоящее время они доступны на веб-сайте EPA Distributed Structure-Searchable Toxicity (DSSTox) Public Database Network [21]. Эти данные содержат структурные формулы протестированных соединений и информацию о том, в каких органах развиваются опухоли под действием данных соединений с учетом видовой специфичности и пола животных. После их анализа в обучающих выборках была оставлена информация только о нормализованных в соответствии с описанной выше процедурой органических соединениях. При этом канцерогенность, специфичная для органа, связанная с видом и полом животных, рассматривается как особый тип биологической активности, описывающий действие соединения [22].

Обучающие выборки, содержащие информацию по острой токсичности

На основе базы данных BIOVIA MDL Toxicity Database были созданы 2 выборки соединений (в соответствии с типом введения), острая токсичность (LD_{50}) которых была исследована на крысах при внутривенном и пероральном введении. Если соединение имело несколько экспериментальных значений, то использовалось медианное значение.

Обучающие выборки для генерации метаболитов

Обучающие выборки для прогноза реакций метаболизма

Мы отобрали более 7000 реакций, наблюдающихся в организме человека или препаратах, изготовленных из человеческих тканей. Данные реакции катализируются различными ферментами и принадлежат к 19 классам биотрансформации: алифатическое и ароматическое гидроксилирование, гидроксилирование по атому азота, метилирование, окисление по атомам азота, серы и углерода, деалкилирование по атомам азота и кислорода, эпоксидирование, гидрогенизация и дегидрогенизация, гидролиз, конъюгация с глутатионом, глюкуронирование по атомам азота и кислорода, ацетилирование по атому азота, сульфатирование по атому кислорода, фосфорилирование по атому кислорода. Субстраты данных реакций использовались для создания обучающей выборки для прогноза того, какому классу биотрансформации будут подвергаться соединения в организме человека.

Обучающие выборки для прогноза положения реакций метаболизма

Для прогноза положения реакции в структуре молекул субстратов для каждого из 19 классов реакций мы отобрали положительные примеры – мы сгенерировали структуры, в которых были отмечены атомы, изменяющиеся в ходе реакции. В качестве отрицательных примеров, необходимых для построения прогноза, были использованы структуры субстратов, в которых были отмечены все атомы, которые не изменяются в ходе той или иной реакции.

Преобразование структур, используемых для описания реакций и генерации метаболитов

В веб-приложении используются три типа преобразований структуры субстрата, описывающих реакции: (1) добавление фрагмента к определённому атому, (2) удаление фрагмента и (3) замена фрагмента. Добавление фрагмента характерно для реакций гидроксилирования, в которых происходит внедрение атома кислорода; глюкуронирования, в которых происходит добавление глюкуронида, и т.д. Удаление фрагмента используется для реакций деалкилирования.

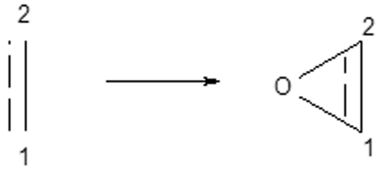
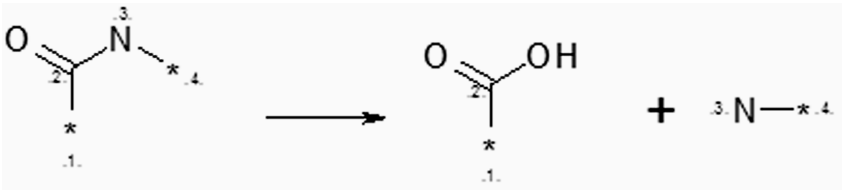
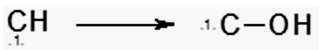
Замена фрагмента используется в реакциях эпоксидирования, дегидрогенирования и гидролиза. В таблице 1 представлены примеры нескольких используемых в приложении MetaTox преобразований структур и соответствующих им реакций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Описанные выше выборки были использованы для обучения программы PASS или программы GUSAR, после чего полученные модели были интегрированы в свободно доступное веб-приложение MetaTox. Полный перечень моделей с соответствующей им средней точностью прогноза, полученной при пятикратной перекрёстной проверке (5-fold cross-validation (CV)), представлен в таблице 2.

Обучающая выборка, содержащая информацию о классах биотрансформации более 7000 соединений, была использована в обучении программы PASS, в результате чего стало возможным прогнозировать классы реакций биотрансформации, которым потенциально может подвергаться соединение в организме человека. Следующим шагом при построении метаболического пути является определение в молекуле субстрата атомов, с которыми произойдут изменения в ходе биотрансформации, относящейся к спрогнозированному на предыдущем этапе классу: (1) атомов, к которым может быть добавлен структурный фрагмент (например, кислород при гидроксилировании), (2) атомов, у которых произойдёт отрыв структурного фрагмента (например, деалкилирование), (3) атомов, у которых

Таблица 1. Примеры описания структурных изменений для реакций биотрансформации

Структурные изменения	Название реакции
	Эпоксидирование
	Гидролиз
	Гидроксилирование

Примечание: * - любой химический элемент или группа атомов. На схеме преобразования структур представлено атом-атомное отображение соответствия между атомами реагентов и продуктов.

Таблица 2. Характеристики моделей прогноза метаболизма и токсичности

	P/G*	Ncomp*	Средняя точность прогноза, 5-fold CV
Прогноз реакций метаболизма	PASS	7852	0,89
Прогноз положений реакций метаболизма	PASS	9925	0,94
Прогноз острой токсичности, LD_{50} (крысы, внутривенное введение)	GUSAR	2445	R^2_{test} = 0,65, $RMSE_{test}$ = 0,542 на тестовой выборке (565 соединений)
Прогноз острой токсичности, LD_{50} (крысы, пероральное введение)	GUSAR	9960	R^2_{test} = 0,54, $RMSE_{test}$ = 0,551 на тестовой выборке (2156 соединений)
Прогноз побочных эффектов:			
Инфаркт миокарда	PASS	92	0,85
Аритмия	PASS	177	0,77
Сердечная недостаточность	PASS	83	0,85
Гепатотоксичность	PASS	181	0,71
Нефротоксичность	PASS	98	0,82
Прогноз органоспецифичной канцерогенности у крыс	PASS	1011	0,79
Прогноз мутагенности	PASS	11248	0,88
Прогноз репродуктивной токсичности	PASS	3864	0,81

Примечание: P/G – программа, используемая для построения модели и выполнения прогноза, N_{comp} – общее количество соединений в обучающей выборке (GUSAR) или количество положительных примеров в обучающей выборке (PASS).

происходит изменение фрагмента (например, замена двойной связи на трёхчленный эпоксидный цикл при эпоксидировании). Этот прогноз основан на модели, построенной с использованием программы PASS и LMNA дескрипторов [16]. На третьем шаге для каждого метаболита рассчитывается оценка вероятности его образования [14].

Спрогнозировать метаболиты для интересующего соединения можно посредством веб-приложения MetaTox (http://way2drug.com/mg). Химический редактор Marvin JS используется для визуализации и ввода структурной формулы. Предсказание метаболитов может быть выполнено для низкомолекулярных соединений, содержащих как минимум три атома углерода. На сайте пользователь может выбрать следующие параметры для генерации: Value (cut-off) – будут показаны только метаболиты, у которых вероятность образования выше заданного порога (по умолчанию порог не задан), Layer count – количество выполненных генераций, Reaction – выбор реакций, продукты которых будут показаны (по умолчанию заданы все реакции).

После нажатия кнопки “Predict metabolite for drawn structure” пользователь получает результат генерации метаболического пути. На каждом уровне сгенерированные структуры сортируются в порядке убывания вероятности их образования. Пользователь может модифицировать сгенерированный метаболический путь посредством добавления новых структур или удаления полученных метаболитов.

Для исходного соединения и метаболитов методом GUSAR рассчитывается острая токсичность – LD_{50} при внутривенном и пероральном введении для крыс. Исходному соединению и сгенерированным метаболитам присваивается цветовая маркировка в соответствии с предсказанными для них при помощи GUSAR значениями токсичности (перед цветной маркировкой стоят символы: “i” – класс токсичности для внутривенного введения; “o” – для перорального), в соответствии с классами классификации токсических эффектов, разработанной ранее российскими исследователями [23]. Расчётное значение острой токсичности LD_{50} можно узнать, нажав на символ “i” на зелёном фоне, расположенный рядом со структурной формулой.

Для каждого соединения, включённого в построенный путь метаболизма, можно получить результат прогноза мутагенности, побочных эффектов и канцерогенности. Для этого нужно нажать на соответствующий символ (знак “внимание, опасность!” на оранжевом фоне), расположенный рядом со структурной формулой. Все модели для прогноза данных свойств были построены программой PASS, которая была обучена с использованием упомянутых выше выборок.

Для иллюстрации работы MetaTox рассмотрим прогноз пути метаболизма для диклофенака и изониазида. На рисунке 1 представлен результат прогноза метаболического пути для диклофенака со следующими параметрами прогноза: cut-off 0,9975, для генерации метаболитов выбраны все реакции, кроме глутатионирования и N-гидроксилирования. Сгенерированный путь метаболизма почти полностью повторяет известные пути метаболизма диклофенака [24], а также схему, представленную для диклофенака в базе данных (БД) ChEMBL (рис. 2). В прогнозе присутствуют также продукты реакции глюкуронирования, которые, несмотря на то, что являются экспериментально подтверждёнными, не присутствуют в схемах ChEMBL. Необходимо

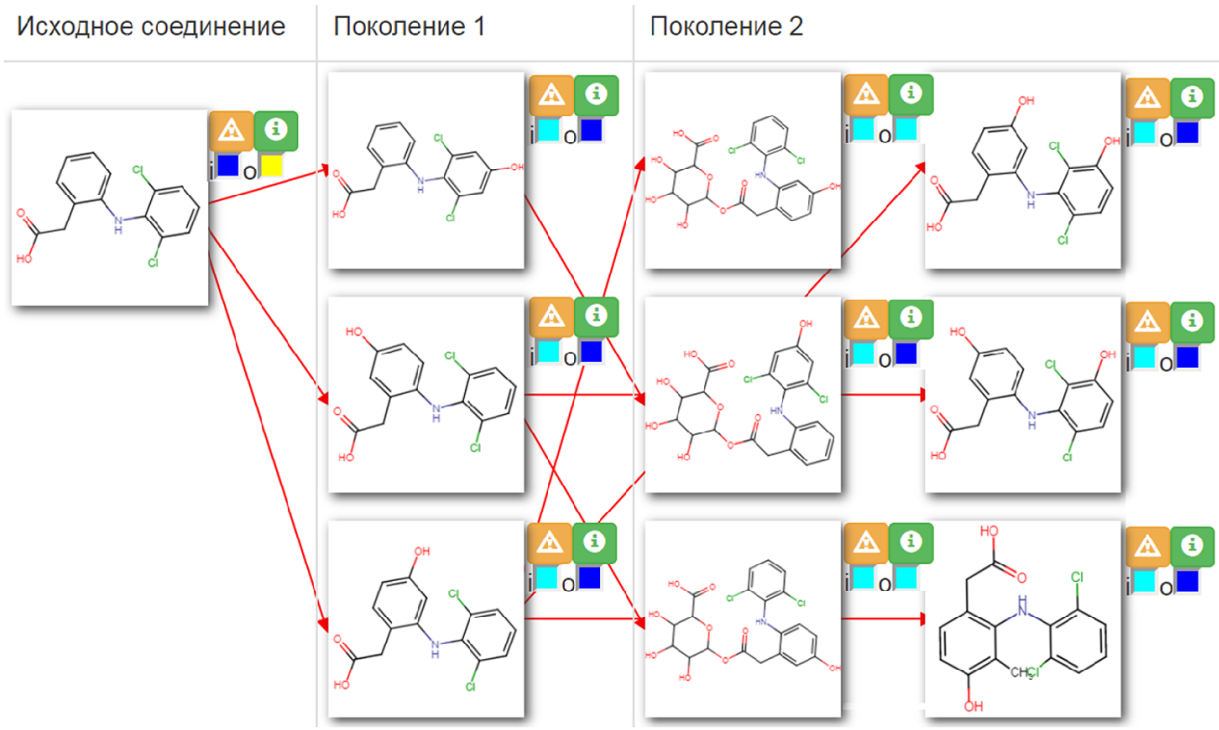


Рисунок 1. Сгенерированный метаболический путь для диклофенака.

заметить, что при меньшем пороге cut-off и при выборе всех реакций генерируется много ложноположительных метаболитов.

Следующий пример, иллюстрирующий работу приложения MetaTox, – это изониазид (см. схему на рис. 3). В данном случае прогноз метаболического пути отражает лишь часть известных метаболитов (см. рис. 4) даже при отсутствии установленных пороговых значений. Это вызвано, прежде всего, неполнотой обучающей выборки, которая не содержит полный спектр классов реакций, которым подвергается изониазид.

Однако сгенерированный метаболический путь почти полностью совпадает с представленным в книге Reactive Drug Metabolites [25] путём метаболизма изониазида, приводящим к образованию токсичных продуктов. По сравнению с метаболическим путём, представленным в данной книге, можно заметить, что программой MetaTox не был сгенерирован только один метаболит – ацетилгидразин. Это объясняется тем, что данная молекула содержит только два атома углерода, что является ограничением для использования программы PASS.

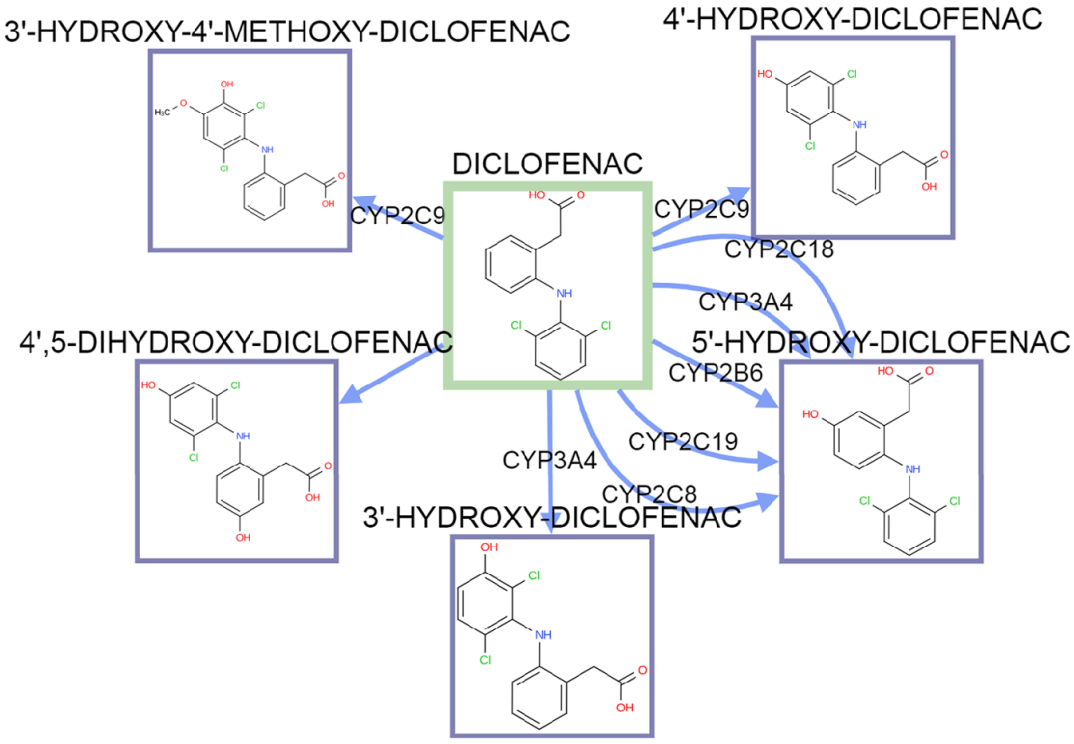


Рисунок 2. Схема метаболизма диклофенака, представленная в БД ChEMBL.

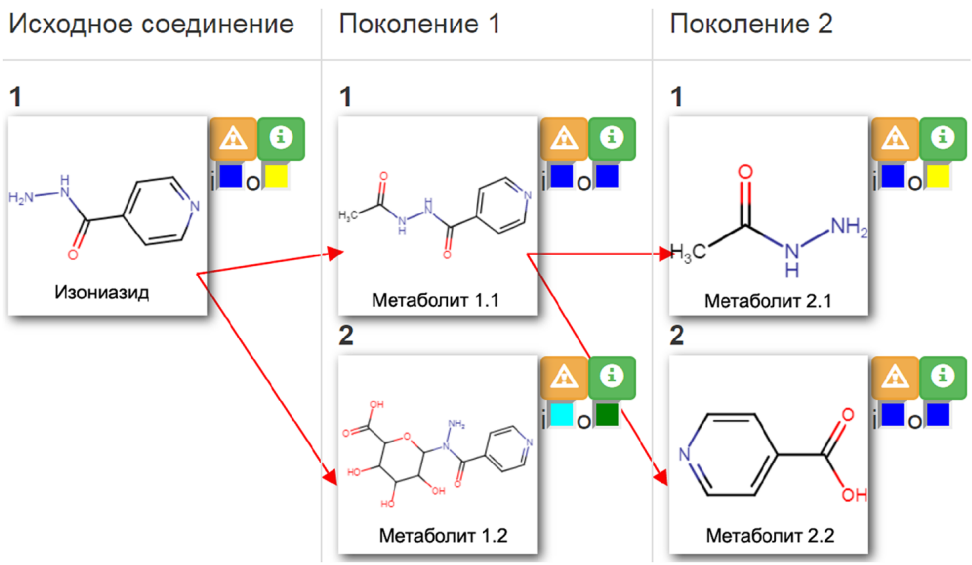


Рисунок 3. Сгенерированный метаболический путь для изониазида.

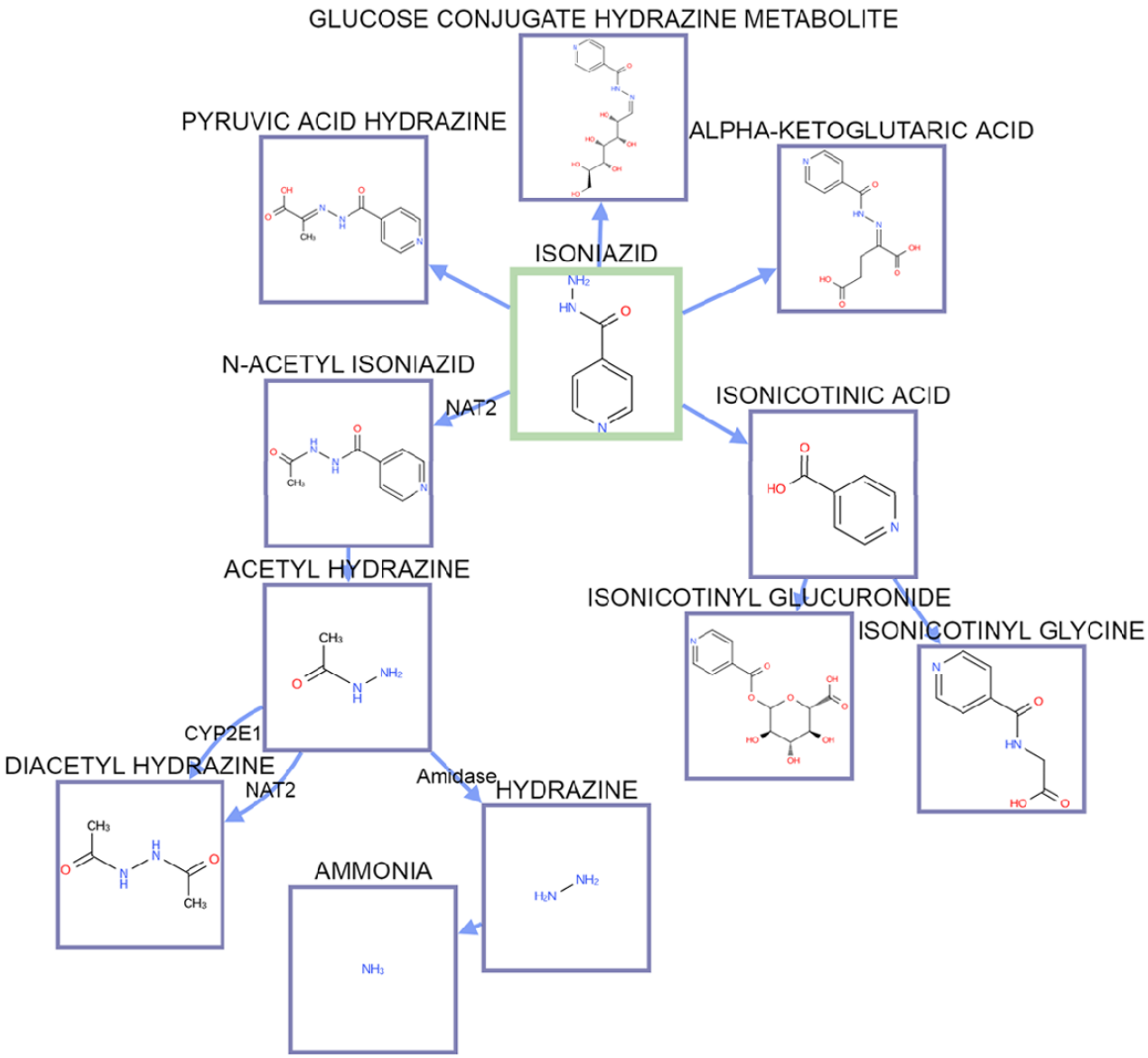


Рисунок 4. Схема метаболизма изониазида, представленная в БД ChEMBL.

Как видно из представленных примеров, MetaTox генерирует основные метаболические пути, однако, есть реакции, которые ограниченно или совсем не представлены в MetaTox. Это, как правило, реакции затрагивающие изменения множества атомов и приводящие к сложным перестройкам в структуре соединения.

Рассмотрим второй аспект функционала приложения MetaTox – прогноз токсичности на примере изониазида и его потенциальных метаболитов. Наиболее токсичными предполагаются метаболиты второго уровня (табл. 3). Вероятность проявления побочных эффектов и канцерогенности, в основном, у изониазида выше, чем у метаболитов. Лишь в некоторых случаях показано увеличение вероятности проявления побочных эффектов, в частности у изоникотиновой кислоты существенно увеличивается вероятность проявления рака щитовидной железы у самок мышей. Именно определение метаболитов, которые по прогнозу более токсичны, должно иметь приоритетное значение при экспериментальных исследованиях новых лекарственных соединений.

Таким образом, веб-приложение MetaTox может быть использовано как для прогноза метаболизма соединений, так и для оценки изменения в ходе биотрансформации острой и хронической токсичности, канцерогенности и проявления побочных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Информация о метаболизме лекарственных веществ в организме чрезвычайно важна, поскольку их токсичность, биологическая активность, биодоступность и другие свойства могут значительно отличаться от таковых у исходных веществ. Иногда в ходе биотрансформации появляются

Таблица 3. Прогнозируемые значения токсичности для изониазида и его метаболитов

	Tox_{iv}	Tox_{oral}	$Pred_{cancer}$		
Изониазид	108	283	0,950 0,866 0,811 0,628	0,004 0,004 0,019 0,042	Carcinogenic, male mice, lung Carcinogenic, female mice, lung Carcinogenic, female mice, hematopoietic system Carcinogenic, female rats, mammary gland
Метаболиты первого уровня					
Метаболит 1.1	117	838	0,925 0,764 0,527	0,004 0,008 0,184	Carcinogenic, male mice, lung Carcinogenic, female mice, lung Carcinogenic, female mice, hematopoietic system
Метаболит 1.2	62	n/a	0,761 0,657 0,610	0,013 0,033 0,115	Carcinogenic, male mice, lung Carcinogenic, female mice, lung Carcinogenic, female mice, hematopoietic system
Метаболиты второго уровня					
Метаболит 2.1	34	127	нет прогноза, так как в структуре содержится менее трёх атомов углерода (ограничение PASS)		
Метаболит 2.2 (isonicotinic acid)	51	865	0,534	0,211	Carcinogenic, female mice, thyroid gland

Примечание: Tox_{iv} и Tox_{oral} – прогнозируемая острая токсичность (LD_{50}, мг/кг) для крыс при внутривенном и при пероральном способах введения. n/a – нет результата прогноза, так как соединение лежит за пределами "Applicability Domain". $Pred_{cancer}$ – прогноз вероятности появления опухоли в определенном органе у разных видов животных. Представлены результаты в виде "Pa" (вероятность проявления данной опухоли), "Pi" (вероятность непроявления данной опухоли), "вид опухоли". Показаны результаты для Pa > 0,5.

химические соединения, более биологически активные, чем исходные, нередко наблюдается изменение биологической активности или образование токсических метаболитов. Созданное нами веб-приложение MetaTox позволяет как прогнозировать вероятные метаболиты, так и оценивать острую и хроническую токсичность и побочные эффекты. В основе генерации и прогноза лежат ранее созданные методы PASS и GUSAR.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа была поддержана грантом РНФ №14-15-00449.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Testa B., Jenner P*. (1976) in Drug metabolism: chemical and biochemical aspects (Ed. H. Oelschläger). Marcel Dekker Inc., New York, 1976.
2. *Benedetti M.S., Whomsley R., Poggesi I., Cawello W., Mathy F.X., Delporte M.L., Papeleu P., Watelet J.B.* (2009) Drug Metab. Rev., **41**(3), 344-390.
3. *Liu W., Shi J., Zhu L., Dong L., Luo F., Zhao M., Wang Y., Hu M., Lu L., Liu Z.* (2015) Drug Des Devel Ther., **9**, 5771-5783.
4. *Li X., Kamenecka T.M., Cameron M.D.* (2010) Drug Metab. Dispos., **38**(7), 1238-1245.
5. *van Eij S., Zh, Z., Cupit, J., Gierula M., Götz C., Fritsche E., Edwards R.J.* (2012) PLoS One, **7**(7), e41721.
6. Safety Testing of Drug Metabolites Guidance for Industry (2016) FDA. URL: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/... /Guidances/ucm079266.pdf
7. *Bezhentsev V.M., Tarasova O.A., Dmitriev A.V., Rudik A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V*. (2016) Russ. Chem. Rev., **85**(8), 854-879.
8. *Kirchmair J., Williamson M.J., Tyzack J.D., Tan L., Bond P.J., Bender A., Glen R.C.* (2012) J. Chem. Inf. Model., **52**(3), 617-648.
9. *Singh S.B., Shen L.Q., Walker M.J., Sheridan R.P.* (2003) J. Med. Chem., **46**(8), 1330-1336.
10. *Kirchmair J., Göller A.H., Lang D., Kunze J., Testa B., Wilson I.D., Glen R.C., Schneider G*. (2015) Nat. Rev. Drug Discov., **14**(6), 387-404.
11. *Wang B., Yang L.-P., Zhang X.-Z., Huang S.-Q., Bartlam M., Zhou S.-F.* (2009) Drug Metab. Rev., **41**(4), 573-643.
12. *Sliwoski G., Kothiwale S., Meiler J., Lowe E.W.* (2014) Pharmacol. Rev., **66**(1), 334-395.
13. *Ivanov S.M., Lagunin A.A., Poroikov V.V.* (2016) Drug Discov. Today, **21**(1), 58-71.
14. *Rudik A.V., Bezhentsev V.M., Dmitriev A.V., Druzhilovskiy D.S., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V.* (2017) J. Chem. Inf. Model., **57**(4), 638-642.
15. *Rudik A.V., Dmitriev A.V., Bezhentsev V.M., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V.* (2017) SAR QSAR Environ. Res., **28**(10), 833-842.
16. *Rudik A., Dmitriev A., Lagunin A., Filimonov D., Poroikov V.* (2015) Bioinformatics, **31**(12), 2046-2048.
17. *Ivanov S.M., Lagunin A.A., Rudik A.V., Filimonov D.A., Poroikov V.V.* (2018) J. Chem. Inf. Model., **58**(1), DOI: 10.1021/acs.jcim.7b00568
18. *Kuhn M., Letunic I., Jensen L.J., Bork P.* (2016) Nucl. Acids Res., **44**(D1), D1075-D1079.
19. *Chen M., Bisgin H., Tong L., Hong H., Fang H., Borlak J., Tong W.* (2014) Biomarkers Med, **8**(2), 201-213.
20. *Fourches D., Muratov E., Tropsha A*. (2015) Nat. Chem. Biol., **11**(8), 535.

21. URL: ftp://ftp.epa.gov/dsstoxftp/DSSTox_Archive_20150930/CPDBAS_DownloadFiles/
22. *Lagunin A., Rudik A., Druzhilovsky D., Filimonov D., Poroikov V*. (2018) Bioinformatics, **34**(4), 710-712.
23. *Berezovskaya I.V.* (2003) Pharm. Chem. J., **37**(3), 139-141.
24. *Boelsterli U.A.* (2003) Toxicol. Appl. Pharmacol., **192**(3), 307-322.
25. *Kalgutkar A.S., Dalvi D., Obach R.S., Smith D.A.* (2012) Reactive Drug Metabolites (Mannhold R., Kubinyi H., Folkers G., eds.), Willey-VCH.

Поступила в редакцию: 02. 12. 2018.
После доработки: 10. 12. 2018.
Принята к печати: 15. 12. 2018.

XENOBIOTIC TOXICITY PREDICTION COMBINED WITH XENOBIOTIC METABOLISM PREDICTION IN THE HUMAN BODY

A.V. Rudik[1]*, A.V. Dmitriev[1], A.A. Lagunin[1,2], S.M. Ivanov[1,2], D.A. Filimonov[1], V.V. Poroikov[1]

[1]Institute of Biomedical Chemistry,
10 Pogodinskaya str, Moscow, 119121 Russia; *e-mail: rudik_anastassia@mail.ru
[2]Medico-biological faculty, Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU),
1 Ostrovityanova str., Moscow, 117997 Russia

The majority of xenobiotics undergo a number of chemical reactions known as biotransformation in human body. The biological activity, toxicity, and other properties of the metabolites may significantly differ from those of the parent compound. Not only xenobiotic itself and its final metabolites produced in large quantities, but the intermediate and final metabolites that are formed in trace quantities, can cause undesirable effects. We have developed a freely available web resource MetaTox (http://www.way2drug.com/mg/) for integral assessment of xenobiotics toxicity taking into account their metabolism in the humans. The generation of the metabolite structures is based on the reaction fragments. The estimates of the probability of the reaction of a certain class and the probability of site of biotransformation are used at the generation of the xenobiotic metabolism pathways. The web resource MetaTox allows researchers to assess the metabolism of compounds in the humans and to obtain assessment of their acute, chronic toxicity, and adverse effects.

Key words: biotransformation; metabolism; prediction; toxicity; PASS; web-resource MetaTox