

ДМИТРИЕВ А.В., РУДИК А.В., ЛАГУНИН А.А., ФИЛИМОНОВ Д.А., ПОРОЙКОВ В.В.  
ИБМХ; РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

## **ПРОГНОЗ ПОЛОЖЕНИЯ РЕАКЦИЙ ПЕРВОЙ И ВТОРОЙ ФАЗЫ МЕТАБОЛИЗМА КСЕНОБИОТИКОВ**

**Цель:** разработка метода прогноза положения реакций, происходящих в ходе первой и второй фазы метаболизма ксенобиотиков.

**Материалы и методы:** информация о метаболизме ксенобиотиков чрезвычайно важна, поскольку токсичность, биологическая активность, биодоступность и другие свойства метаболитов могут значительно отличаться от таковых у исходных веществ, поэтому прогноз положения реакций первой и второй фазы метаболизма ксенобиотиков является актуальной и важной задачей. В ходе работы создана обучающая выборка, содержащая данные о более чем 4500 биотрансформациях, определенных в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, катализируемых наиболее важными с точки зрения метаболизма лекарств ферментами первой и второй фазы метаболизма лекарств. 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. Для описания структур использовались MNA (Multilevel Neighborhood of Atom) и LMNA (Labeled MNA) дескрипторы. Методы прогноза основаны на алгоритме программы PASS. Была проведена валидация метода с использованием тестовой выборки субстратов изучаемых ферментов, которые подвергаются данным реакциям.

**Результаты:** разработан и реализован метод, позволяющий прогнозировать положения большинства реакций первой и второй фазы метаболизма ксенобиотиков со средней точностью более 0,9.

**Выводы:** разработан компьютерный метод прогноза положения реакций первой и второй фазы метаболизма ксенобиотиков. На основе данного метода создан веб-ресурс (<http://www.way2drug.com/PT/>). Работа поддержана грантом Российского Научного Фонда №14-15-00449.