

НЕЙРОСЕТЕВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ И АНАЛИЗУ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И ТОКСИЧНОСТИ ОРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Радченко Е.В., Палюлин В.А.

*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
Химический факультет, 119991, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 3
e mail: genie@qsar.chem.msu.ru*

Фармакокинетические свойства и токсичность потенциальных лекарств и других органических соединений (ADMET-свойства: всасывание, распределение, метаболическое изменение, выведение, токсичность) оказывают решающее влияние на их эффективность, фармакологический профиль, протокол введения и безопасность. Их оптимизация является важной частью поиска и разработки лекарств, а возможность прогнозирования этих свойств для новых структур и выявления конкретных структурных особенностей, ответственных за их увеличение или уменьшение, позволяет значительно улучшить скорость и эффективность разработки, а также свести к минимуму риск нежелательного действия.

Мы разработали общую методологию прогнозирования ADMET-параметров, опирающуюся на применение искусственных нейронных сетей и фрагментных дескрипторов к обширным выборкам экспериментальных данных. Оптимальная производительность и предсказательная способность моделей достигаются благодаря использованию глубокого обучения на базе GPU и двойного перекрестного контроля при построении моделей. Полученные модели часто превосходят ранее опубликованные в литературе по точности прогнозирования и области применимости. Для удобства направленной оптимизации ADMET с учетом влияния всех фрагментных дескрипторов строится наглядная карта, представляющая части молекулы, вносящие положительный или отрицательный вклад в прогнозируемое свойство.

Эти модели реализованы в рамках интегрированной онлайн-службы, которая доступна через Интернет (<http://qsar.chem.msu.ru/admet/>) и обеспечивает удобное прогнозирование и анализ таких важных свойств, как липофильность, проникновение через гематоэнцефалический барьер, всасывание в кишечнике человека, hERG-опосредованная кардиотоксичность, мутагенность в тесте Эймса, токсичность в отношении водных организмов и др. Эта интегрированная система прогнозирования может найти применение в ходе исследований в различных областях медицинской химии, фармакологии и токсикологии.

Работа частично поддержана Российским научным фондом (грант 17-15-01455).