



**КОМПЬЮТЕРНОЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЕ
БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В РАЗРАБОТКЕ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ**

Поройков В.В.

**Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАМН,
119121, Москва, Погодинская ул., 10
<http://www.ibmc.msk.ru>**

Russian Section of the Cheminformatics and QSAR Society

<http://195.178.207.233/QSAR/>

Функционирует с 1996 года

С О В Е Т



Арчаков
Александр
Иванович,
академик
РАМН



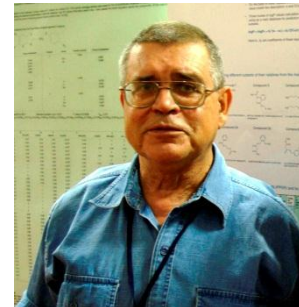
Васильев
Павел
Михайлович,
д.б.н., зам.
председателя



Зефирин
Николай
Серафимович,
академик



Поройков
Владимир
Васильевич,
профессор,
председатель

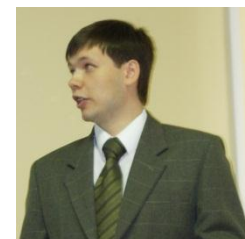
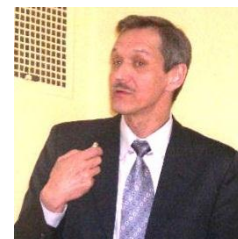
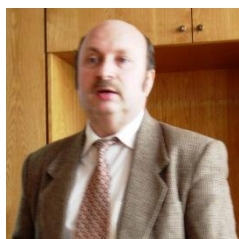


Раевский
Олег
Алексеевич,
профессор



Тарасова
Ольга
Александровна,
к.б.н.,
секретарь

Проводит ежегодные симпозиумы «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств» в рамках Российских национальных конгрессов «Человек и лекарство» (1995-2012 г. г.)





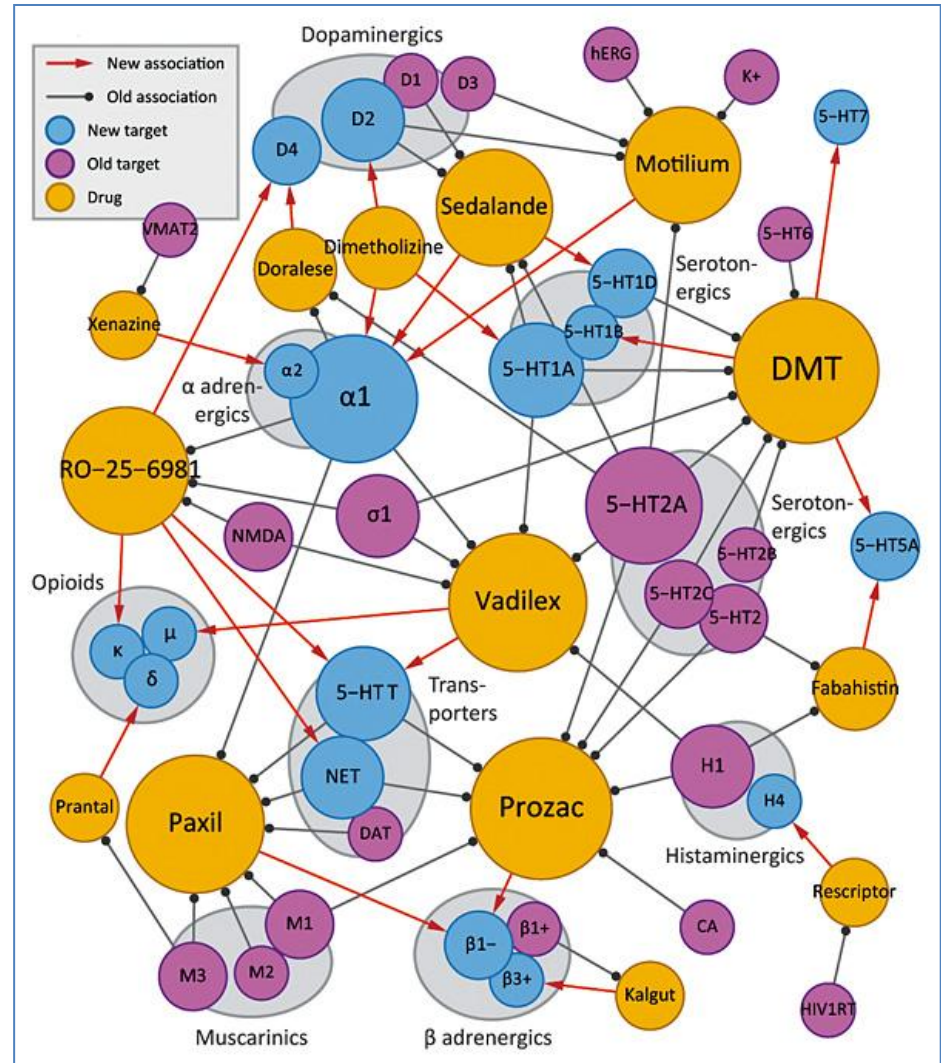
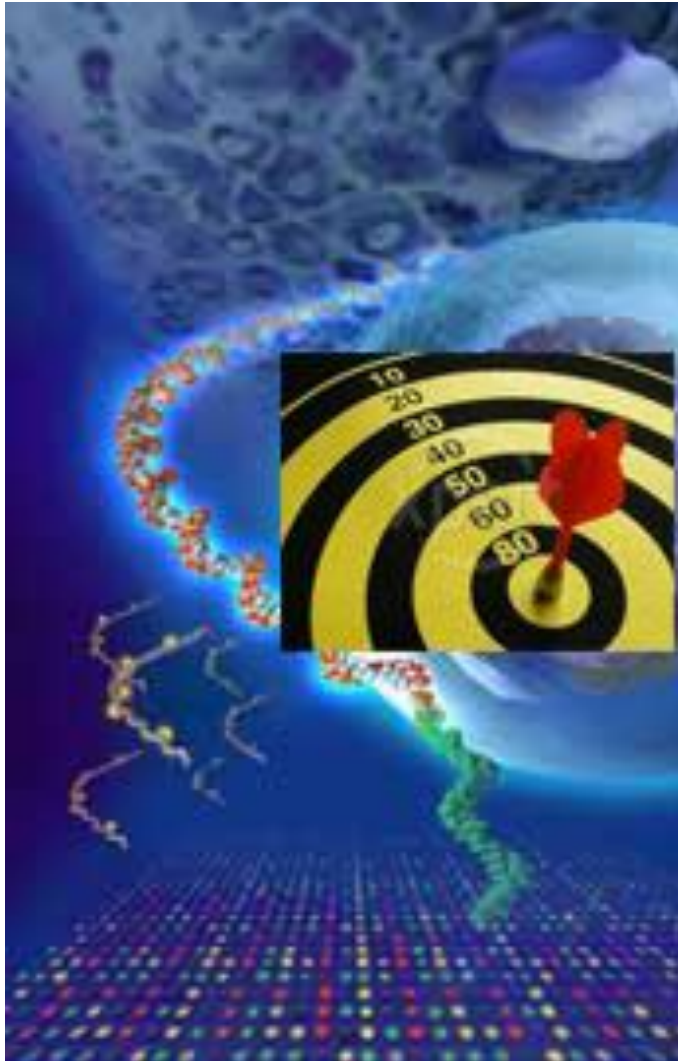
The International Union of Basic and Clinical Pharmacology

The Mission: *Better Medicines through Global Education and Research*

**«Создание более совершенных лекарств
путем глобального образования и
проведения исследований»**

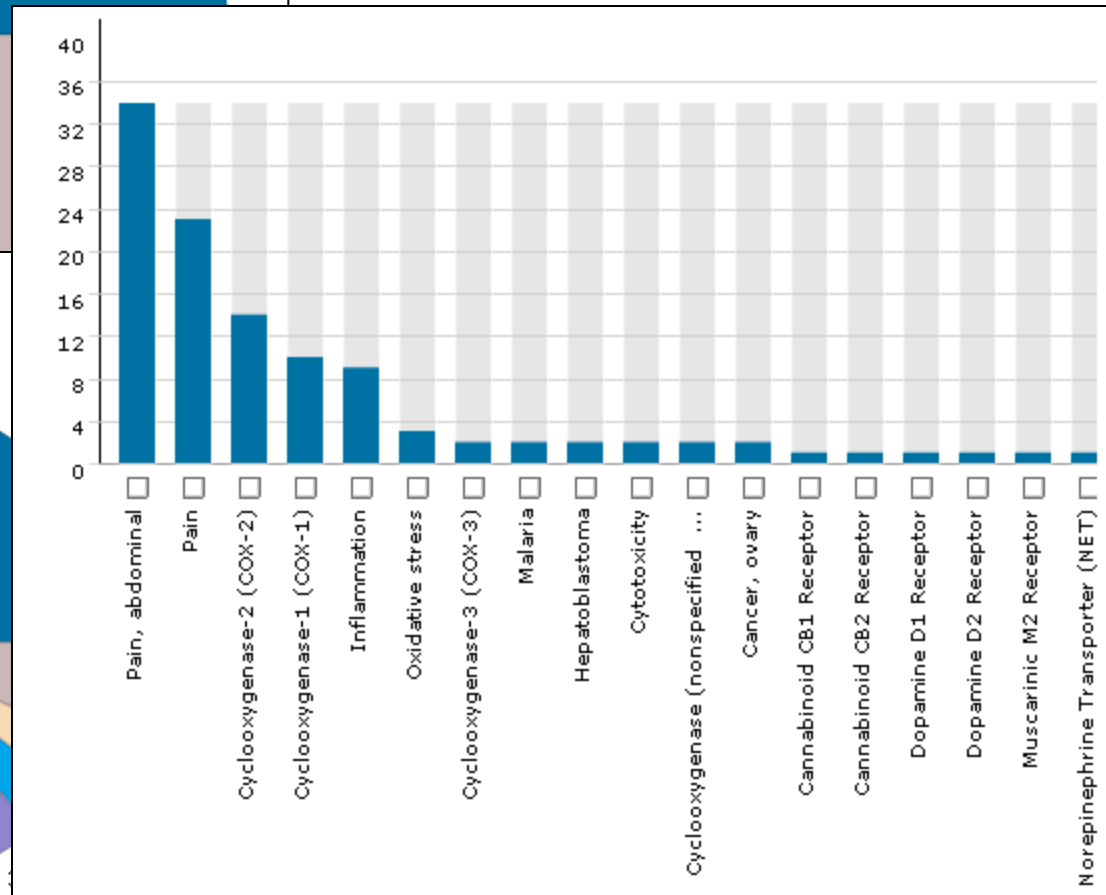
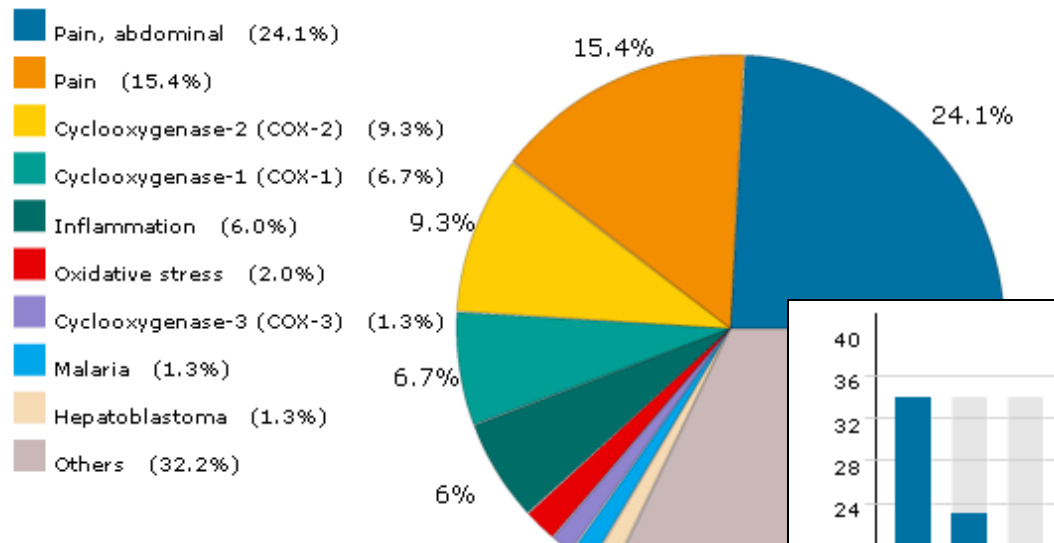
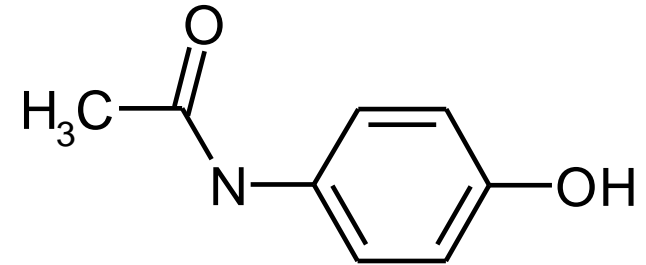
<http://www.iuphar.org/>

Изменение парадигмы в XXI веке : от «магической пули» к полифармакологическому действию лекарств



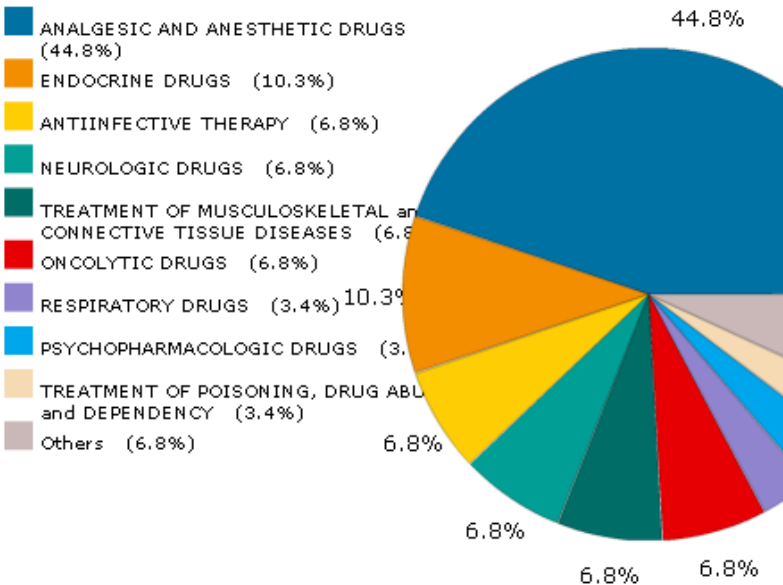
Nature 2009, 462: 175-181.

Фармакологическое исследование ацетаминофена



Major Therapeutic Groups

Query definition not available for this operation.



Примеры препаратов, использование которых прекращено из-за выявления побочных и токсических эффектов

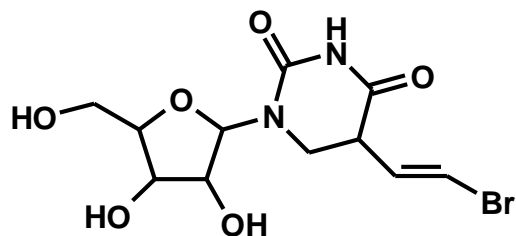
Структура



Действие

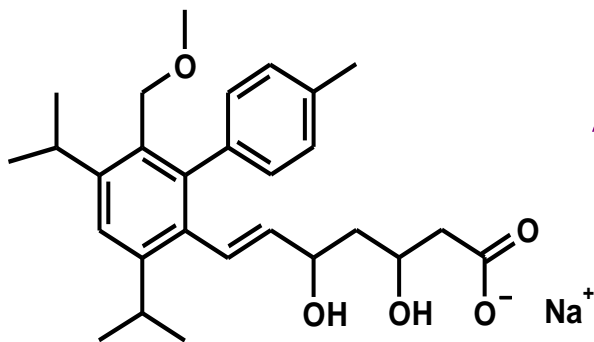


Название



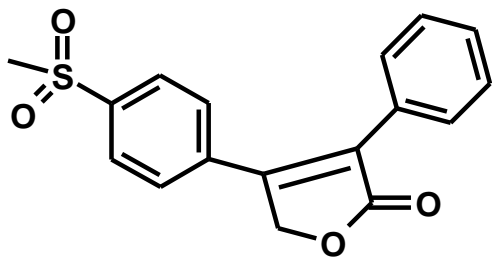
Противовирусное
Противоопухолевое
Нейротоксичность

Соривудин



Антихолестеринемическое
Рабдомиолиз

Байкол



Антиартритное
Противовоспалительное
Ингибитор ЦОГ
Инфаркт миокарда

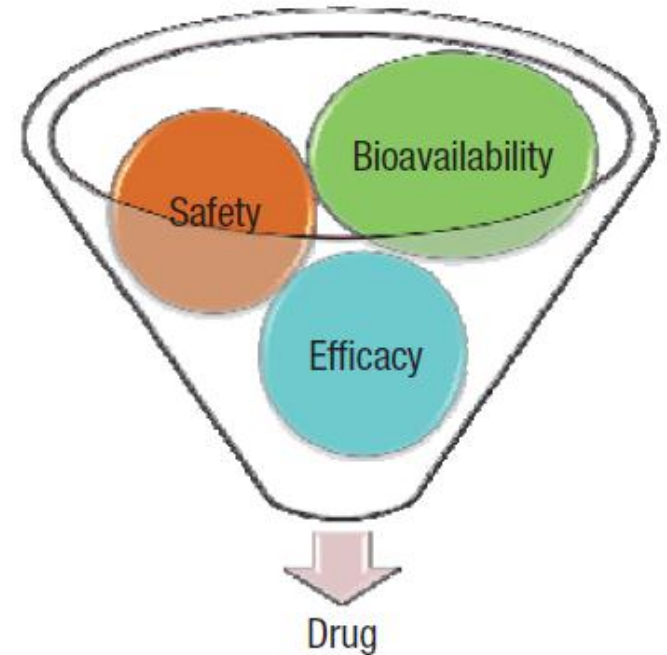
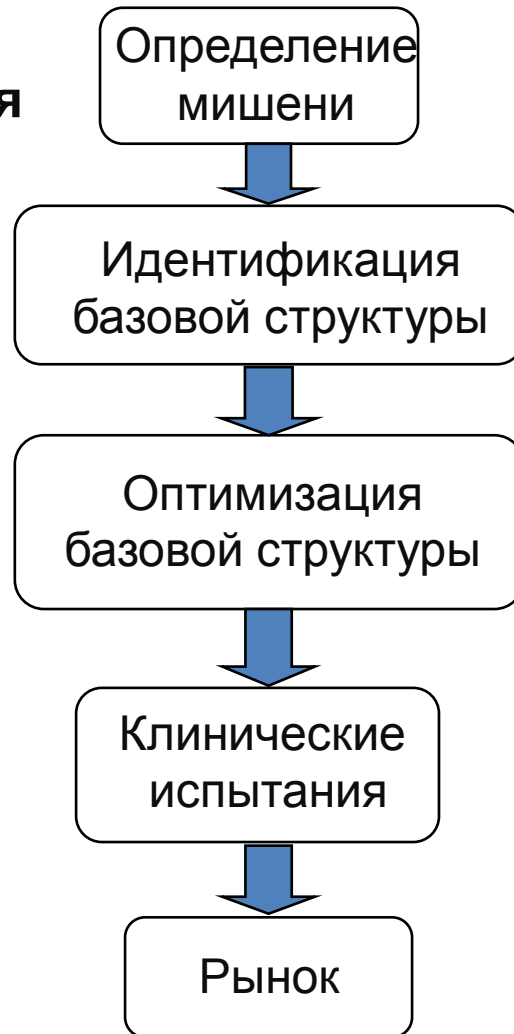
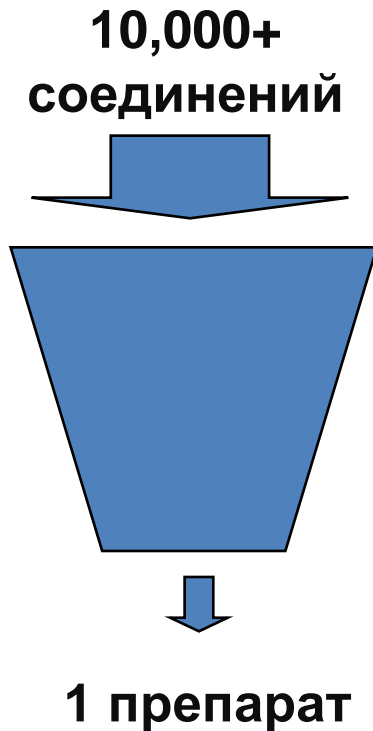
Вайокс

Примеры препаратов, для которых имеется два и более показаний к применению

Название препарата	Первоначальное назначение	Дополнительные показания
Адапален	Дерматологическое средство	Лечение рассеянного склероза
Алпростадил	Антиагрегант	Эректант
Атомоксетин	Лечение Паркинсонизма	Лечение синдрома гиперактивности с нарушением внимания
Ацетазоламид	Диуретик	Противоэпилептическое средство
Ацетилсалициловая кислота	Анальгетик, жаропонижающее средство	Антиагрегант
Букладезин	Кардиостимулятор	Лечение кожных язв
...

Процесс разработки лекарств

В среднем 12-15 лет
и \$ 800 - 1,800 млн
затрат для выведения
препарата на рынок



Причины неудач:

27% - эффективность

20% - токсичность

22% - биодоступность

21% - коммерческие

(DOI: 10.4051 / ibc.2010.2.4.0009)

Как оценить спектр биологической активности лекарственного препарата?

Клинические исследования:

- Риск для здоровья пациентов.

Доклинические исследования:

- Высокие стоимость и продолжительность тестов.

Компьютерное прогнозирование:

- Снижение рисков, стоимости и продолжительности исследования.

Как оценивать биологическую активность химических соединений на ранних стадиях исследований?

Стоимость экспериментального тестирования миллионов химических соединений на тысячи мишеней возрастает мультипликативно.

1 мишень

2 мишени

3 мишени

...



!

Образцы химических соединений могут быть еще не доступны на ранних стадиях.

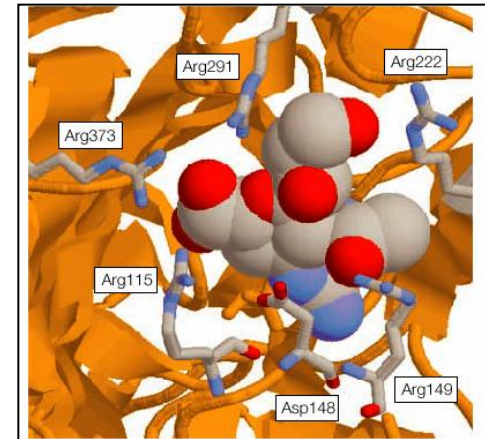
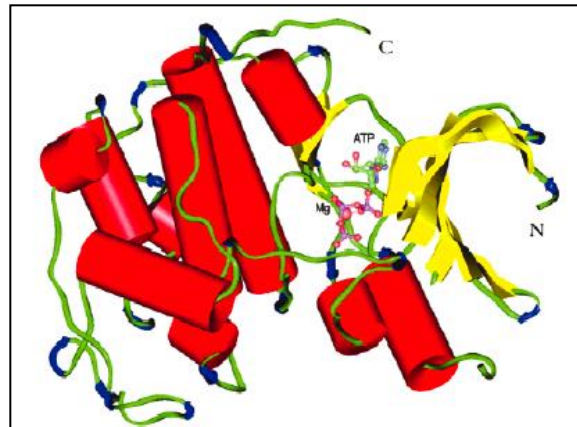
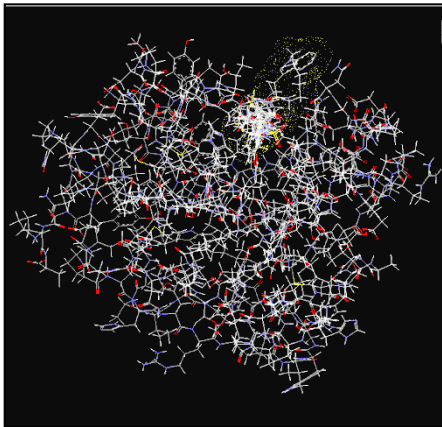


Компьютерное прогнозирование "метод выбора".

Дизайн, основанный на структуре мишени (Target-Based Drug Design)

Предпосылки

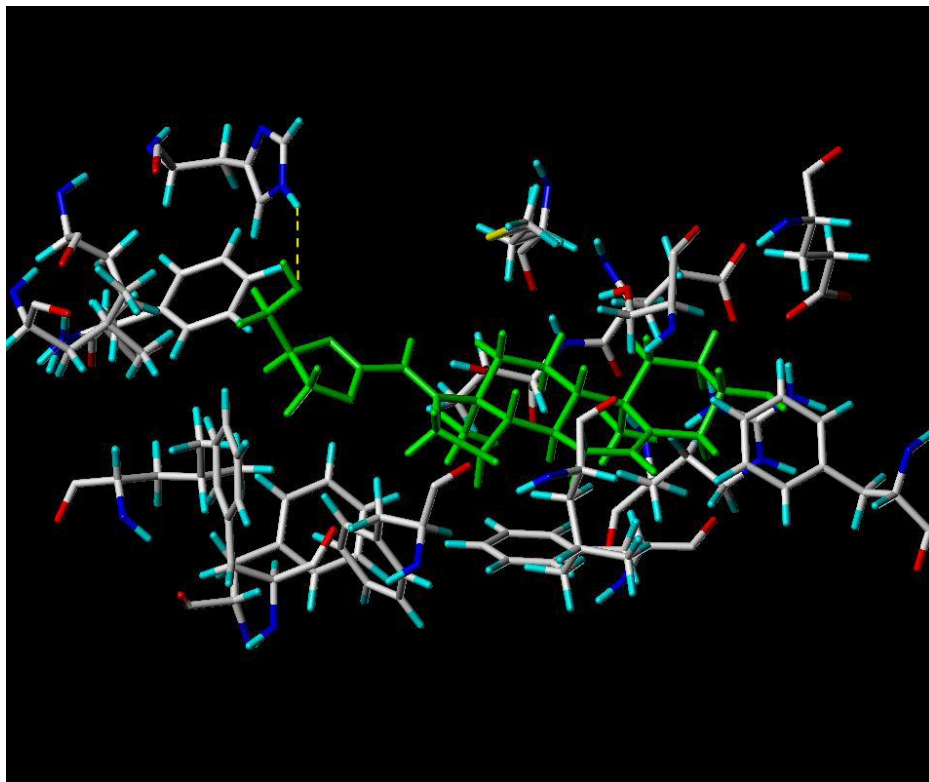
- ✓ Наличие данных о пространственной структуре макромолекулы-мишени (РСА, ЯМР); лучше - также о структуре активного центра (центра связывания).



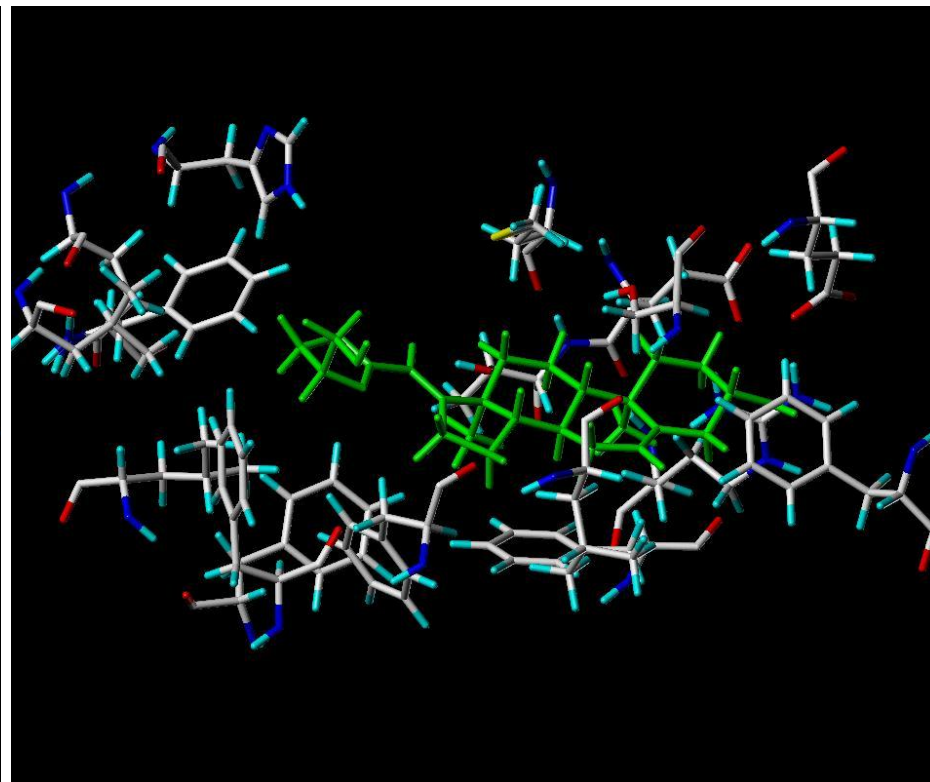
Методы

- ✓ Докинг и оценка энергии связывания.
- ✓ Картирование активного центра и дизайн де-ново.

Докинг двух стереоизомеров производного стероидов к лиганд-связывающему домену ядерного рецептора LXR β



А



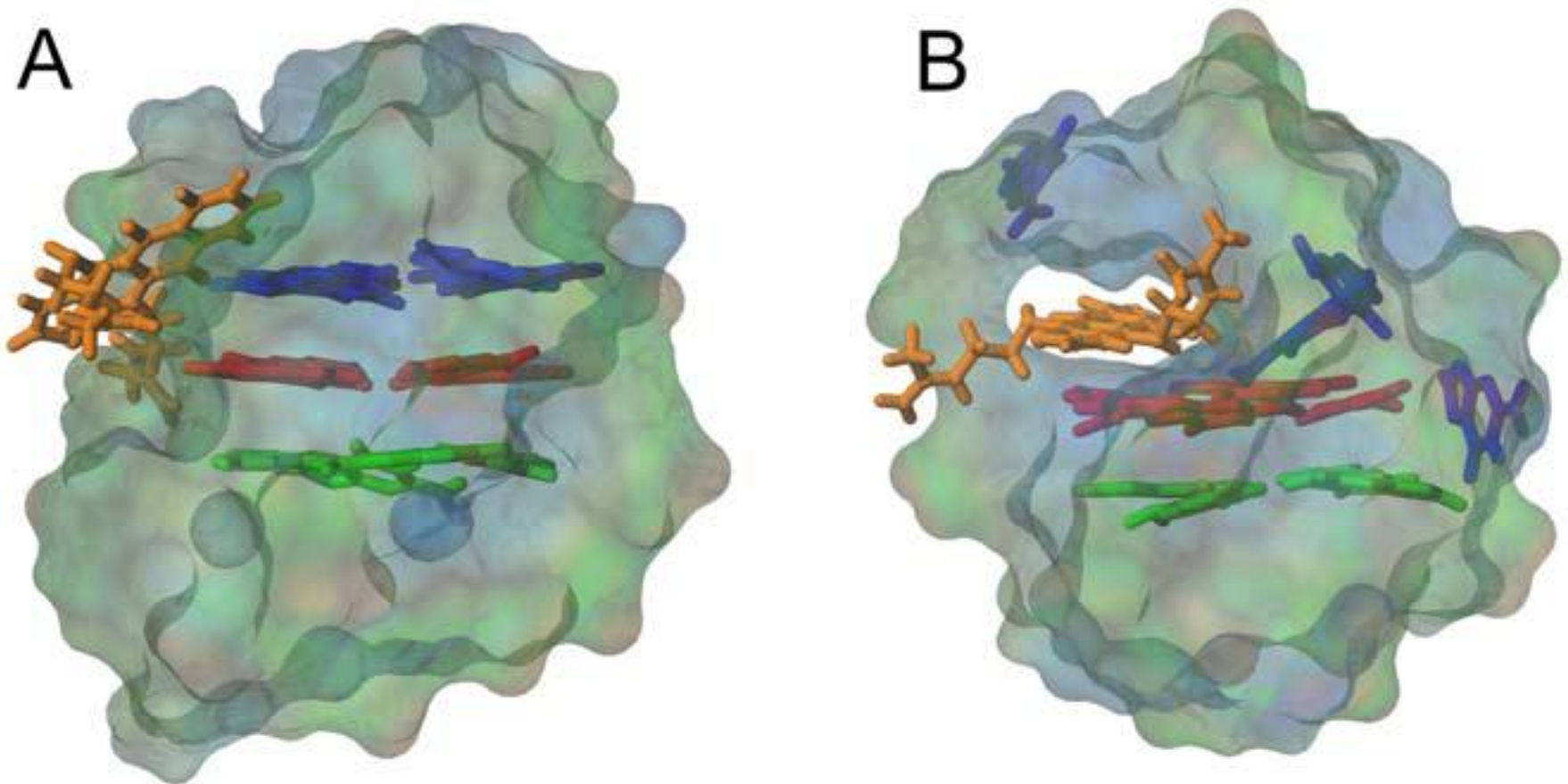
Б

Образование дополнительной водородной связи (А) позволило объяснить наблюдаемые в эксперименте различия в эффективности связывания.

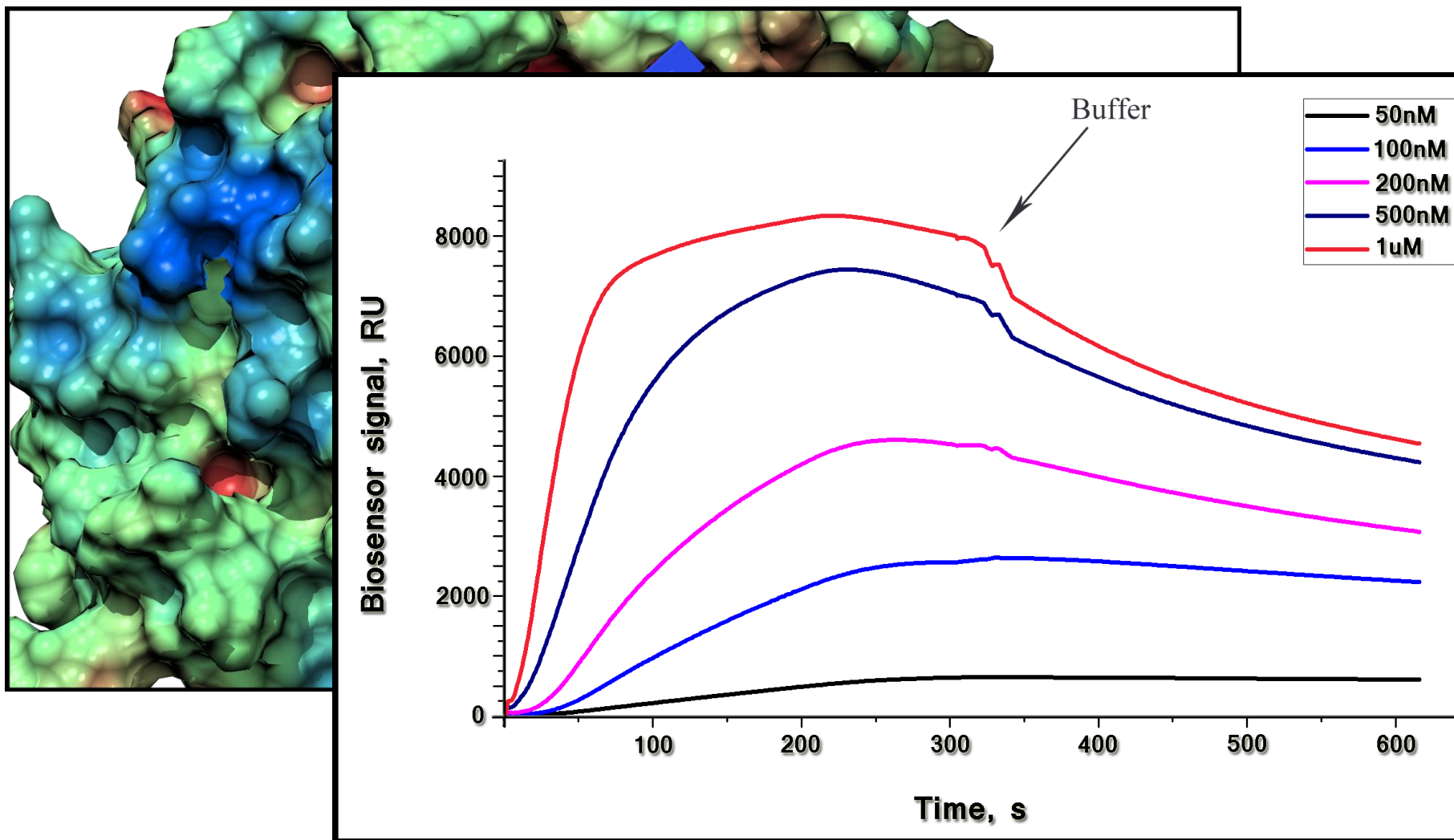
Веселовский А.В. И др., готовится к печати.

Disordering of Human Telomeric G-Quadruplex with Novel Antiproliferative Anthrathiophenedione

Dmitry Kaluzhny^{1*}, Nikolay Ilyinsky², Andrei Shchekotikhin³, Yuri Sinkevich⁴, Philipp O. Tsvetkov¹, Vladimir Tsvetkov⁵, Alexander Veselovsky⁵, Mikhail Livshits¹, Olga Borisova¹, Alexander Shtil⁶, Anna Shchyolkina¹



In silico дизайн высокоселективного аптамера по отношению к цитохрому P450 51A1 ($K_D = 10^{-8}$ M)

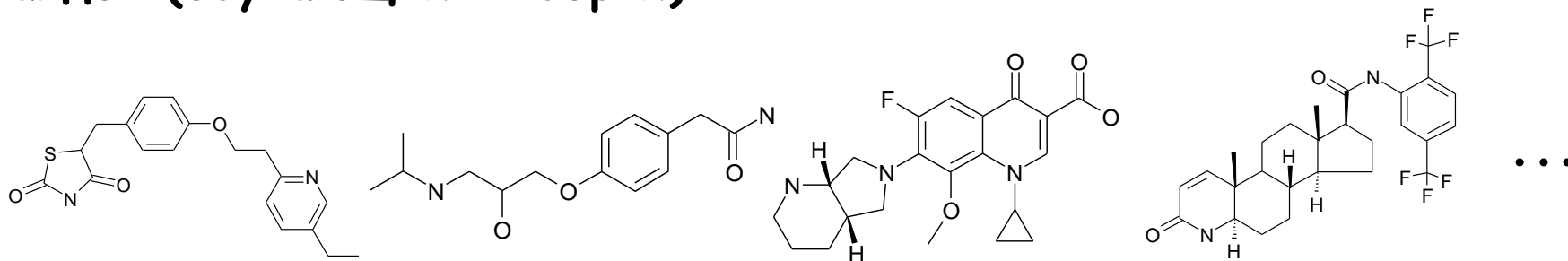


Щербинин Д. С. И др., 2012 (готовится к печати).

Дизайн, основанный на структуре лиганда (Ligand-Based Drug Design)

Предпосылки:

Наличие данных о структуре и биологической активности ряда лигандов (обучающей выборки)



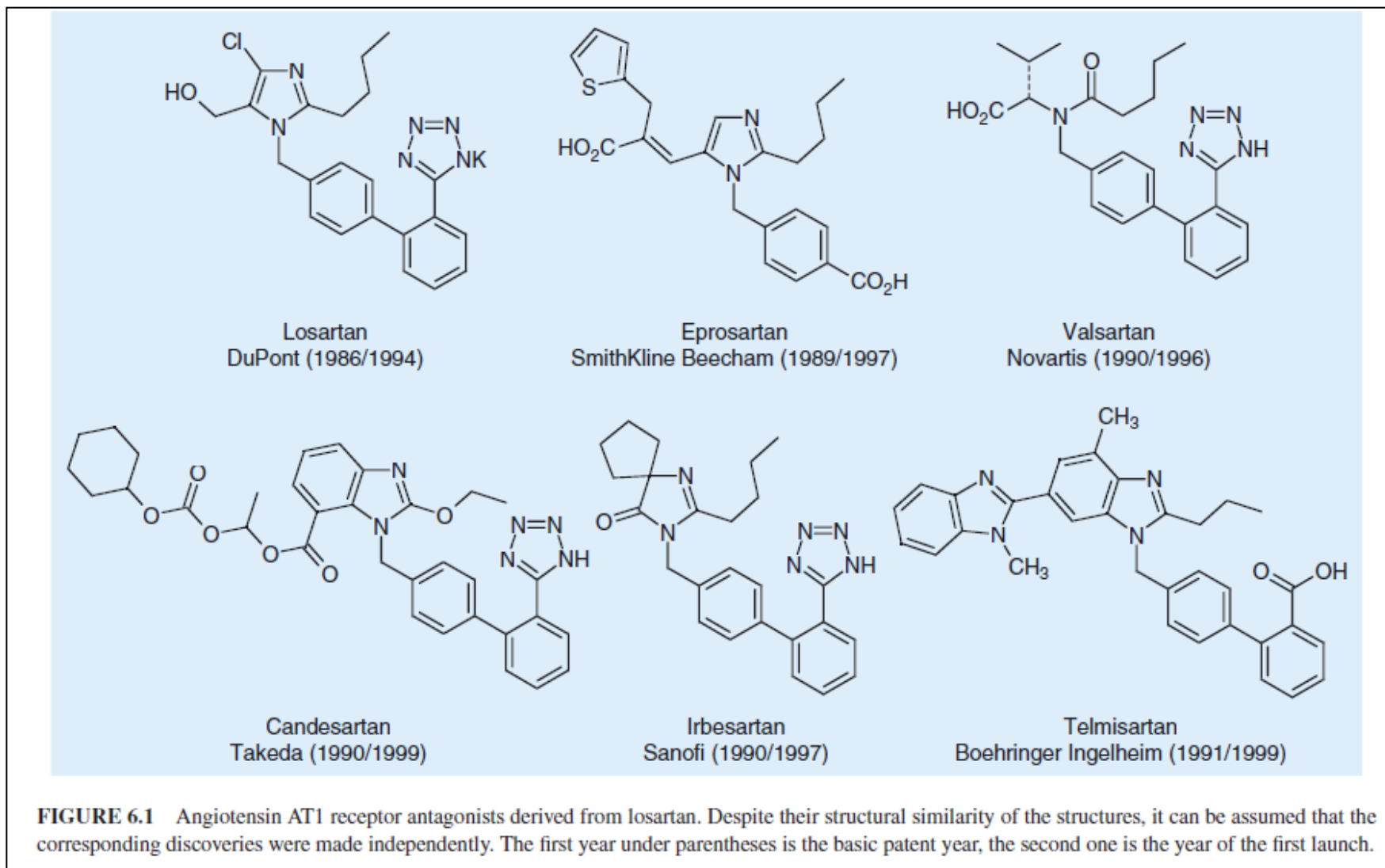
IC₅₀ (μM): 0,1 12 87 0,03 ...

Activity: Active Inactive Inactive Active ...

Методы:

(Quantitative) Structure-Activity Relationships
(Q)SAR, модели фармакофоров, и др.

Принцип сходства: “Me-too-drugs”



Количественные оценки сходства

Tanimoto Coefficient of similarity for Molecules A and B:

$$S_{ab} = \frac{c}{a + b - c}$$

Where:

a = bits set to 1 in A,

b = bits set to 1 in B,

c = number of 1 bits common to both

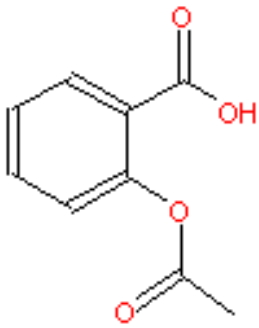
Range is 0 to 1.

Value of 1 does not mean the molecules are identical.

Поиск по сходству в библиотеке ChemNavigator

Simple Sketcher (JME) Query Entry

Please select database collections to search.



Acetylsalicylate

Search Type
Find compounds:

- > 80 % similar to this one
- Containing this as a substructure

Search Options

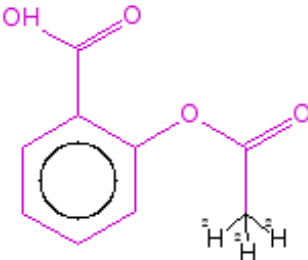
- Include Sample Duplicates
- Allow substitution at all H atoms
- Fill valences with H atoms

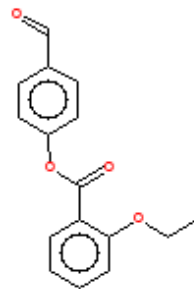
No more than 20 hits

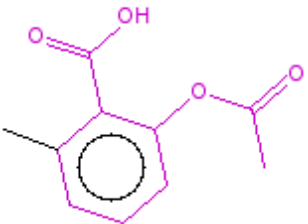
New List name: MyHits

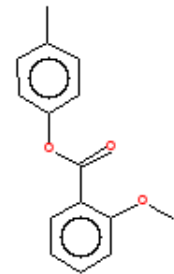
Search

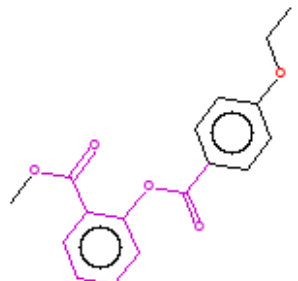
Результаты поиска для ацетилсалициловой кислоты

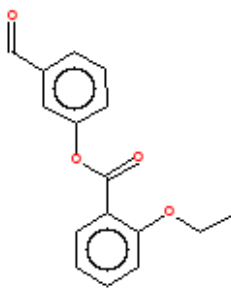
<input type="checkbox"/> #1: CNC-315394159	Structure ID: 180927362
	Collection: Archived Compounds
	Matched by: Similarity: 99%
	Major MW: 183.18
	cLogP: 1.38
	Min Purity: 90
	Shipping Window: 30 Days
	TC=99%

<input type="checkbox"/> #4: CNC-310472239	Structure ID: 69154582
	Collection: Virtual Custom Chemistry
	Matched by: Similarity: 86%
	Major MW: 270.28
	cLogP: 3.72
	Min Purity: 92
	Shipping Window: 60 Days
	TC=86%

<input type="checkbox"/> #2: CNC-315419843	Structure ID: 79937939
	Collection: Archived Compounds
	Matched by: Similarity: 87%
	Major MW: 194.19
	cLogP: 1.86
	Min Purity: 90
	Shipping Window: 30 Days
	TC=87%

<input type="checkbox"/> #5: CNC-308281405	Structure ID: 36090778
	Collection: Aldrich Market Select Screening Compounds
	Matched by: Similarity: 84%
	Major MW: 242.27
	cLogP: 4.12
	Min Purity: 92
	Shipping Window: 14 Days
	TC=84%

<input type="checkbox"/> #3: CNC-310472181	Structure ID: 69154554
	Collection: Virtual Custom Chemistry
	Matched by: Similarity: 86%
	Major MW: 300.31
	cLogP: 4.15
	Min Purity: 92
	Shipping Window: 60 Days
	TC=86%

<input type="checkbox"/> #6: CNC-310472240	Structure ID: 69154583
	Collection: Virtual Custom Chemistry
	Matched by: Similarity: 84%
	Major MW: 270.28
	cLogP: 3.72
	Min Purity: 92
	Shipping Window: 60 Days
	TC=84%

Do Structurally Similar Mo

Yvonne C. Martin,^{*,†} James L. Kofron,
Global Pharmaceutical Research and Devel

Received April 12, 2002

To design diverse combinatorial collection, computational chem already chosen for the combina this report shows that for I screening assays, there is only to an active is itself active. All screening and docking to three compounds occurs not only be similarity calculations but all the target macromolecule in probabilistic nature of library

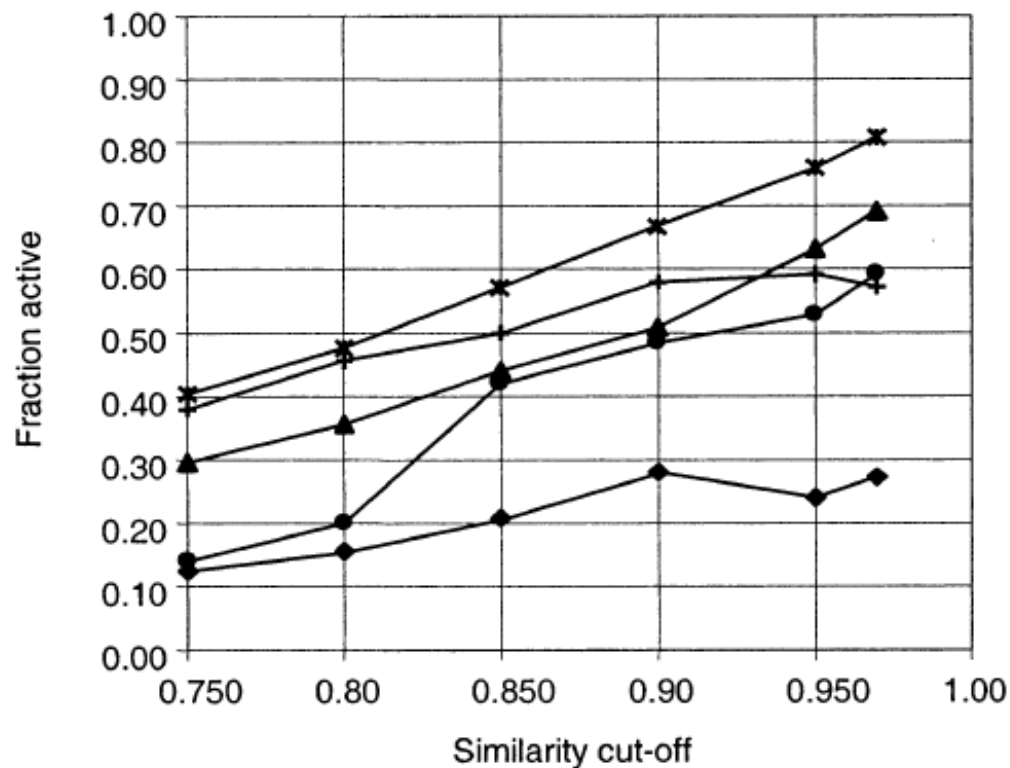


Figure 4. For five selected assays, a comparison of the fraction of similars to a potent active that are themselves active as a function of the similarity threshold used for the searching.

“... вероятность того, что соединение со сходством $TC > 0,85$ по отношению к активным соединениям также будет активным, составляет только 30%”.

PASS: Prediction of Activity Spectra for Substances

PASS - C:\DATABASES\PRESTWICK\prestwick_chemical_library_cured.sdf

File Base Predict View Options Help

Pa > 0.300

C:\Program Files (x86)\PASS 2012 Professional\PASS12.SAR

SAR Base Information

Substances	313345
Descriptors	75875
Activity Types	7527
Selected Activity Types	6400
Average IEP	4.925, %
Prediction	Enabled

1 Cl

8

9

10

11

library_cured.sdf

MNA

> <chemical_name>
Hydrochlorothiazide

> <Prestw_number>
Prestw-9

Activity Description

Cognition disorders treatment

Substance used for cognition disorders treatment. Cognition disorders are disturbances in the mental process related to thinking, reasoning, and judgment.

Effects	Mechanism
0.984	0.000 Saluretic
0.979	0.001 Diuretic
0.969	0.002 Eye irritant
0.957	0.001 Diuretic
0.934	0.003 Skin irritant
0.729	0.005 Antihypertensive
0.618	0.004 Loop diuretic
0.576	0.010 Cognition disorders treatment
0.576	0.018 Potassium sparing diuretic
0.555	0.054 Acute neurologic disorders treatment
0.432	0.012 Antiprotozoal (Coccidial)
0.412	0.005 Anthelmintic (Fasciola)
0.332	0.019 Scleroderma treatment
0.317	0.175 Ovulation inhibitor

33 Substructure Descriptors; 0 new.

154 of 6400 Possible Activities

14 of 464 Possible Pharmacological Effects

40 of 3850 Possible Mechanisms of Action

91 of 321 Possible Toxic and Adverse Effects

0 of 118 Possible Antitargets

3 of 195 Possible Metabolism-Related Actions

9 of 1610 Possible Gene Expression Regulation

2 of 68 Possible Transporters-Related Actions

9/1200

0.576 0.010 Cognition disorders treatment

Метод, реализованный в PASS, описан в многочисленных публикациях:

Filimonov D.A., Poroikov V.V. (2008). Probabilistic Approach in Virtual Screening. In: *Chemoinformatics Approaches to Virtual Screening*. Alexander Varnek and Alexander Tropsha, Eds. RSC Publishing, 182-216.

Филимонов Д.А., Пороиков В.В. (2006). Предсказание спектров биологической активности для органических соединений. *Российский химический журнал*, 50 (2), 66-75.

Poroikov V., Filimonov D. (2005). PASS: Prediction of Biological Activity Spectra for Substances. In: *Predictive Toxicology*. Ed. by Christoph Helma. N.Y.: Taylor & Fransis, 459-478.

<http://pharmaexpert.ru/passonline>

Прогнозирование спектра биологической активности

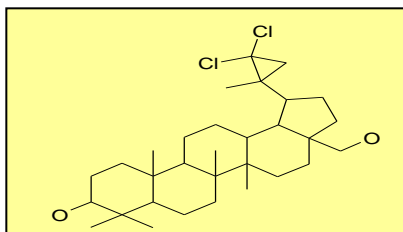
Структура нового соединения



Оценка вероятности наличия конкретного вида биологической активности



Предсказанный спектр биологической активности



Anxiolytic
Sedative
5HT1A Inhibitor
Carcinogen

Pa	Pi	Action:
0.853	0.020	Anxiolytic
0.694	0.035	Sedative



Какие виды биологической активности прогнозирует PASS?

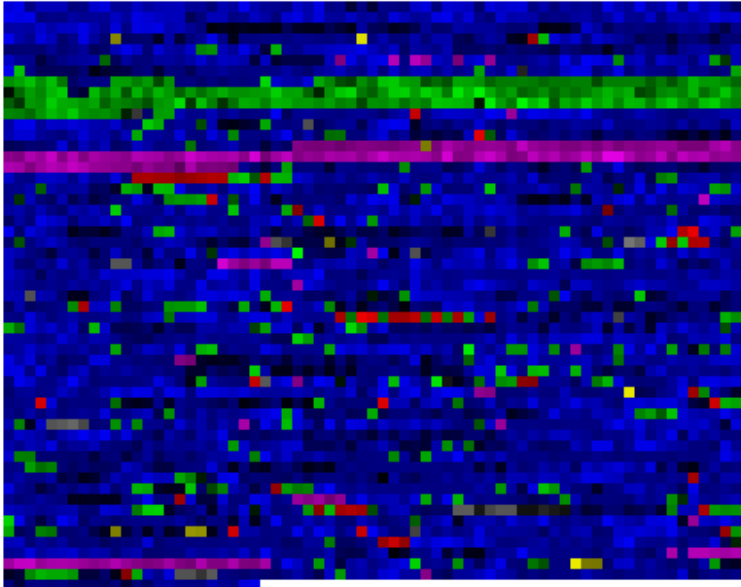
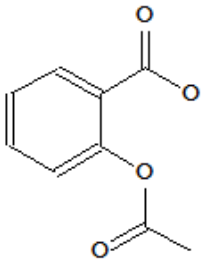
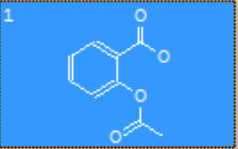
- Противоинфекционное действие (напр., **антилейшманиозное**).
- Фармакотерапевтические эффекты (напр., **анксиолитик**).
- Воздействие на определенный процесс (напр., **блокада апоптоза**).
- Воздействие на определенный рецептор (напр., **агонист 5HT1 рецепторов**).
- Воздействие на определенный фермент (напр., **стимулятор АТФазы**).
- Воздействие на ионные каналы (напр., **блокатор Ca²⁺ каналов**).
- Воздействие на транспортеры (напр., **ингибитор транспорта ГАМК**).
- Взаимодействие с метаболическими ферментами (напр., **субстрат СУР3А4**).
- Воздействие на транскрипцию (напр., **ингибитор транскрипционного фактора Rho**).
- Побочные эффекты, специфическая токсичность (напр., **канцероген**).

Прогнозирование для ацетилсалициловой кислоты

C:\ACTUAL\DATABASES\TEST-MOLECULES\acetylsalicylate.mol

GRAPH | TEXT | MNA

1



No Selected Activity

Chart | General | Effects | Mechanisms | Toxicity | Metabolism | Genes | Transporters

25 Substructure Descriptors; 0 new.
There are 62 known activities.
Drug-Likeness: 0.554

1217 of 3750 Possible Activities
160 of 417 Possible Pharmacological Effects
937 of 3036 Possible Molecular Mechanisms
40 of 55 Possible Side Effects and Toxicity
75 of 196 Possible Metabolism-Related Actions
3 of 11 Possible Gene Expression Regulation
2 of 35 Possible Transporters-Related Actions

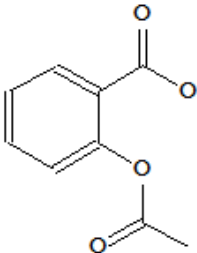
1/1

Результаты прогноза для ацетилсалициловой кислоты

C:\ACTUAL\DATABASES\TEST-MOLECULES\acetylsalicylate.mol

GRAPH | TEXT | MNA

1



No Selected Activity

Chart | General | Effects | Mechanisms | Toxicity | Metabolism | Genes | Transporters

1217 of 3750 Possible Activities at Pa > 0.300

0.956	0.003	Fibrinolytic
0.935	0.013	Transferase stimulant
0.924	0.003	Prolyl aminopeptidase inhibitor
0.921	0.004	Antiseborrheic
0.917	0.005	Alkenylglycerophosphocholine hydrolase inhibitor
0.912	0.005	Chlordecone reductase inhibitor
0.909	0.003	Dehydro-L-gulonate decarboxylase inhibitor
0.907	0.003	Arginine 2-monooxygenase inhibitor
0.910	0.009	Methylenetetrahydrofolate reductase (NADPH) inhibitor
0.904	0.005	Glucose oxidase inhibitor
0.905	0.009	Retinal oxidase inhibitor
0.897	0.003	Antiinflammatory, pancreatic
0.896	0.003	Glutathione thiolesterase inhibitor
0.897	0.004	Monodehydroascorbate reductase (NADH) inhibitor
0.900	0.009	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
0.895	0.004	Phosphatidylethanolamine N-methyltransferase inhibitor
0.893	0.006	Sugar-phosphatase inhibitor
0.889	0.003	Phosphatidylcholine-retinol O-acyltransferase inhibitor
0.888	0.003	NADPH-cytochrome-c2 reductase inhibitor
0.888	0.004	Dextranase inhibitor
0.888	0.004	Arylsulfate sulfotransferase inhibitor
0.884	0.005	Arylacetonitrilase inhibitor
0.879	0.002	Glycerol dehydratase inhibitor
0.879	0.003	Antipyretic


25 Substructure Descriptors: 0 new.
There are 62 known activities.
Drug-Likeness: 0.554

1217 of 3750 Possible Activities
160 of 417 Possible Pharmacological Effects
937 of 3036 Possible Molecular Mechanisms
40 of 55 Possible Side Effects and Toxicity
75 of 196 Possible Metabolism-Related Actions
3 of 11 Possible Gene Expression Regulation
2 of 35 Possible Transporters-Related Actions

1/1

PharmaExpert – программа для анализа результатов прогноза PASS

Prediction & Interpretation - D:\ManDrug2010\CTDDR2010\Curcumin_SA.SDF. 1/1



Save TXT Save SD Clipboard Exclude

Pa Pi Types of Activities Pa-Pi descending

Pa	Pi	Types of Activities
0.948	0.001	Preneoplastic conditions treatment
0.940	0.005	Mucositis treatment
0.936	0.003	Feruloyl esterase inhibitor
0.923	0.005	Retinal oxidase inhibitor
0.912	0.003	Glutathione S transferase substrate
0.898	0.002	Beta-carotene 15,15'-monooxygenase inhibitor
0.894	0.002	Histone acetyltransferase inhibitor
0.891	0.003	CYP1A inhibitor
0.886	0.014	NADH dehydrogenase (ubiquinone) inhibitor
0.872	0.003	Monophenol monooxygenase inhibitor
0.883	0.015	Membrane integrity agonist

Pa Pi AutoID

Effect Mechanisms Toxicity Metabolism Transport Gene Expression

- Antiinflammatory 0.567 0.035
 - Antiinflammatory, intestinal 0.841 0.004
 - Membrane integrity agonist 0.883 0.015
 - Reductant 0.841 0.004
 - Free radical scavenger 0.754 0.003
 - Membrane permeability inhibitor 0.716 0.034
 - Antacid 0.693 0.016
 - Transferase inhibitor 0.545 0.129
 - Antineoplastic (lung cancer) 0.570 0.064
 - Radioprotector 0.571 0.021
 - Membrane integrity agonist 0.883 0.015
 - Free radical scavenger 0.754 0.003
 - Membrane permeability inhibitor 0.716 0.034

Tabata Y, Takano K, Ito T, Iinuma M, Yoshimoto T, Miura H, Kitao Y, Ogawa S, Hori O. Am J Physiol Cell Physiol. 2007 Jul;293(1):C411-8

(-)-limonene 6-monooxygenase inhibitor Drug-likeness >0 New Descriptors >= 0

Search Delete Clear Load Include Save

rs, 0 new; 148 Possible activities.

Information

Activities	7645
Synonyms	11726
Mechanisms	5708
Effects	665
Toxicity	990
Metabolism	326
Gene Expression	75
Transporters	69
Relationships	8022
All Terms	19371

PharmaExpert: Отбор лигандов, действующих на многие мишени

PharmaExpert

File Tools View Help

Pa > 0.100

Prediction & Interpretation - G:\work\Net2Drug\Last_report\twenty-structures-analogs-mol-2_PASS.SDF, 4/20

1 2 3 4 5 6 7

Save TXT Save SD Clipboard Exclude

Pa Pi Types of Activities Pa-Pi descending

0.681 0.003 Myc inhibitor
 0.323 0.005 Mcl-1 antagonist
 0.331 0.140 Kinase inhibitor
 0.162 0.022 Bcl2 antagonist
 0.291 0.237 Interferon alpha agonist
 0.145 0.094 Bcl-xL inhibitor
 0.255 0.215 Transforming growth factor agonist
 0.110 0.087 Interleukin 2 antagonist

Effect Mechanisms Toxicity Metabolism Transport Gene Expression

Pa Pi AutoID

Number of selected compounds:

AutoID 4: > <DRUG_LIKENESS> 0.359; 52 Substructure descriptors, 2 new; 8 Possible activities.

Multitargeted actions

Effects Number of targets 3 Run Load Save

(N-acetylneuraminyl)-galactosylglucosylceramide N-acetylgalactosaminyltransferase inhibitor
 3 Beta-hydroxy-delta 5-steroid dehydrogenase inhibitor
 5 Lipoxygenase inhibitor
 5-Alpha-reductase inhibitor
 ABCA1 expression enhancer
 Abl kinase inhibitor
 Acetylcholine nicotinic antagonist
 ADAM10 endopeptidase inhibitor
 Adenosine A3 receptor agonist
 Adenylylate cyclase inhibitor
 ADP ribose polymerase 1 inhibitor
 ADP ribose polymerase inhibitor
 Aggrecanase inhibitor
 AICAR transformylase inhibitor
 Alkylphospholipid
 Aminopeptidase microsomal inhibitor
 Aminopeptidase N inhibitor
 AMPA receptor antagonist
 Androgen antagonist
 Aromatase inhibitor
 Aspartate carbamoyltransferase inhibitor
 ATM kinase inhibitor
 ATPase (Vacuolar H+) inhibitor

No	Pa	Number	Activity type	Activity type
1	0.146	2	Bcl2 antagonist	Bcl-xL inhibitor
2	0.227	1	Bcl2 antagonist	Cyclin-dependent kinase 9 inhibitor
3	0.291	1	Bcl2 antagonist	Interferon alpha agonist
4	0.121	3	Bcl2 antagonist	Interleukin 2 antagonist
5	0.364	3	Bcl2 antagonist	Kinase inhibitor
6	0.323	3	Bcl2 antagonist	Mcl-1 antagonist
7	0.706	3	Bcl2 antagonist	Myc inhibitor
8	0.255	1	Bcl2 antagonist	Transforming growth factor agonist
9	0.227	1	Bcl-xL inhibitor	Cyclin-dependent kinase 9 inhibitor
10	0.291	1	Bcl-xL inhibitor	Interferon alpha agonist
11	0.110	2	Bcl-xL inhibitor	Interleukin 2 antagonist
12	0.331	2	Bcl-xL inhibitor	Kinase inhibitor
13	0.323	2	Bcl-xL inhibitor	Mcl-1 antagonist
14	0.681	2	Bcl-xL inhibitor	Myc inhibitor
15	0.255	1	Bcl-xL inhibitor	Transforming growth factor agonist
16	0.582	1	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor	Cyclin-dependent kinase 4 inhibitor
17	0.167	1	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor	Gelatinase inhibitor
18	0.303	1	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor	Guanylate cyclase stimulant
19	0.404	2	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor	Kinase inhibitor
20	0.676	2	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor	Myc inhibitor
21	0.284	1	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor	Neuropeptide antagonist
22	0.303	1	Cyclin-dependent kinase 4 inhibitor	Guanylate cyclase stimulant

PASS Biological Activity Spectrum Predictions in the Enhanced Open NCI Database Browser

Vladimir V. Poroikov,[‡] Dmitrii A. Filimonov,[‡] Wolf-Dietrich Ihlenfeldt,[#] Tatyana A. Glorizova,[‡] Alexey A. Lagunin,[‡] Yulia V. Borodina,[‡] Alla V. Stepanchikova,[‡] and Marc C. Nicklaus^{*†}

Laboratory of Structure-Function Based Drug Design, V.N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry of the Russian Academy of Medical Sciences, 10 Pogodinskaya Street, Moscow 119121, Russia, Computer Chemistry Center and Institute for Organic Chemistry, University of Erlangen-Nürnberg, Nögelsbachstrasse 25, D-91052 Erlangen, Germany, and Laboratory of Medicinal Chemistry, Center for Cancer Research, National Cancer Institute, National Institutes of Health, NCI-Frederick, 376 Boyles Street, Frederick, Maryland 21702

2870

J. Med. Chem. 2004, 47, 2870–2876

Design of New Cognition Enhancers: From Computer Prediction to Synthesis and Biological Evaluation

Athina A. Geronikaki,^{*†} John C. Dearden,[‡] Dmitrii Filimonov,[§] Irina Galaeva,^{||} Taissia L. Garibova,^{||} Tatiana Glorizova,[§] Valentina Krajneva,^{||} Alexey Lagunin,[§] Fluur Z. Macaev,[‡] Guenadij Molodavkin,^{||} Vladimir V. Poroikov,[§] Serghei I. Pogrebnoi,[‡] Felix Shepeli,[‡] Tatiana A. Voronina,^{||} Maria Tsitlakidou,[†] and Liudmila Vlad[‡]

School of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Chemistry, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece.

3326

J. Med. Chem. 2003, 46, 3326–3332

Computer-Aided Selection of Potential Antihypertensive Compounds with Dual Mechanism of Action

Alexey A. Lagunin,^{*} Oleg A. Gomazkov, Dmitrii A. Filimonov, Tatyana A. Gureeva, Elvira A. Dilakyan, Elena V. Kugaevskaya, Yulia E. Elisseeva, Nina I. Solovyeva, and Vladimir V. Poroikov

Institute of Biomedical Chemistry of Russian Academy of Medical Sciences, Pogodinskaya Street, 10, Moscow 119121, Russia

J. Med. Chem. 2008, 51, 1601–1609

Computer-Aided Discovery of Anti-Inflammatory Thiazolidinones with Dual Cyclooxygenase/Lipoxygenase Inhibition

Athina A. Geronikaki,[†] Alexey A. Lagunin,^{*‡} Dimitra I. Hadjipavlou-Litina,[†] Phaedra T. Eleftheriou,[†] Dmitrii A. Filimonov,[‡] Vladimir V. Poroikov,[‡] Intekhab Alam,[§] and Anil K. Saxena[§]

European Journal of Medicinal Chemistry 47 (2012) 111–124

Contents lists available at SciVerse ScienceDirect

European Journal of Medicinal Chemistry

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ejmech>



Original article

Fragment-based design, docking, synthesis, biological evaluation and structure–activity relationships of 2-benzo/benzisothiazolimino-5-arylidene-4-



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Bioorganic & Medicinal Chemistry 12 (2004) 6559–6568

Bioorganic & Medicinal Chemistry

Design, synthesis, computational and biological evaluation of new anxiolytics

Athina Geronikaki,^{a,*} Eugeni Babaev,^b John Dearden,^c Wim Dehaen,^d Dmitrii Filimonov,^e Irina Galaeva,^f Valentina Krajneva,^f Alexey Lagunin,^e Fluur Macaev,^g Guenadij Molodavkin,^f Vladimir Poroikov,^e Serghei Pogrebnoi,^g Victor Saloutin,^h Alla Stepanchikova,^e Eugenia Stingaci,^g Natalia Tkach,^b Liudmila Vlad^g and Tatiana Voronina^f

Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol. 42, No. 5, 2006

SYNTHESIS AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF ETHYNYLTHIAZOLES

A. Geronikaki¹, S. Vasilevsky², D. Hadjipavlou-Litina¹, A. Lagunin, and B. V. Poroikov³

A series of acetylene derivatives of thiazole using the Sonogashira cross-coupling method was synthesized and evaluated *in vivo* for their anti-inflammatory activity. Four compounds exhibited good anti-inflammatory activity and two inhibited soybean lipoxygenase.



Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

European Journal of Medicinal Chemistry 44 (2009) 473–481

EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY

<http://www.elsevier.com/locate/ejmech>

Original article

Evaluation of the local anaesthetic activity of 3-aminobenzo[d]isothiazole derivatives using the rat sciatic nerve model

Athina Geronikaki^{a,*}, Paola Vicini^b, Nikos Dabarakis^c, Alexey Lagunin^d, Vladimir Poroikov^d, John Dearden^e, Hassan Modarresi^e, Mark Hewitt^e, George Theophilidis^f

Current Pharmaceutical Design, 2010, 16, 1703–1717

1703

Multi-Targeted Natural Products Evaluation Based on Biological Activity Prediction with PASS

Alexey Lagunin, Dmitry Filimonov and Vladimir Poroikov^{*}

Institute of Biomedical Chemistry of Rus. Acad. Med. Sci., 10, Pogodinskaya Str., Moscow, 119121, Russia

Abstract: Natural products found a wide use in folk medicine. Presently, when routine development of new drugs faced a considerable challenge, they become an inspiration and valuable source in drugs discovery. Rather complex and diverse chemical structures of natural compounds provide a basis for modulation of different biological targets. Natural compounds exhibit a multitargeted action that may lead to additive/synergistic or antagonistic effects. Rational design of more safe and potent pharmaceuticals requires an estimation of probable multiple actions of natural products. Our software PASS can perform such estimation. It predicts with reasonable accuracy over 3500 pharmacotherapeutic effects, mechanisms of action, interaction with the metabolic system, and specific toxicity for drug-like molecules on the basis of their structural formulae. We analyzed PASS predictions utilizing PharmaExpert, which performs selection of compounds with multiple mechanisms of action, analysis of activity-activity relationships and drug-drug interactions. The paper describes an

Веб-сервис PASS Online

PHARMAEXPERT
PREDICTIVE SERVICES

» [Home](#) | » [Definition](#) | » [Products](#) | » [Services](#) | » [FAQ](#) | » [Contacts](#)

PASS online


Better solutions for your research and development

It is easy to use

GO >

Get more information
about **biological potential** of your
compounds.

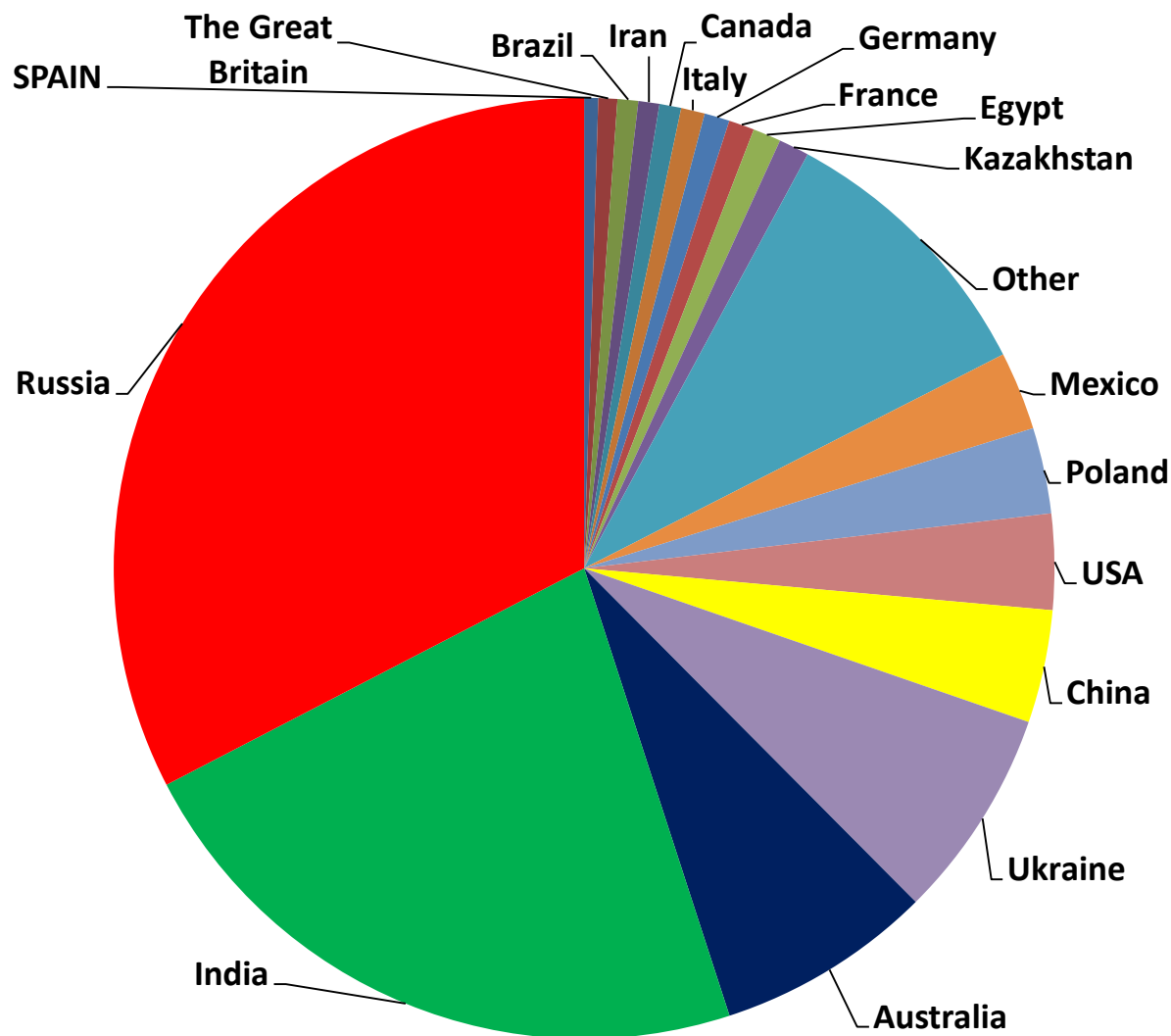
PASS Online predicts over 3500 kinds of biological activity,

News 

29 Mar In silico finding of multitargeted pharmacological agents. Oral presentation of Vladimir Poroikov "Computer-aided approaches to virtual screening and rational design of multitargeted drugs" at the 11th Conference in Computational

<http://pharmaexpert.ru/passonline>

**Использование веб-сервиса PASS Online
с 01.07.2003 по 01.09.2012
(89 стран, 8992 пользователей, 292612 прогнозов)**



Свыше 40 публикаций, подтверждающих предсказания PASS Online для разнообразных веществ и различных видов активности

European Journal of Medicinal Chemistry 44 (2009) 2975–2984



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Medicinal Chemistry

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ejmec>



Original article

Synthesis and in vitro trichomonocidal, giardicidal and amebicidal activity of *N*-acetamide(sulfonamide)-2-methyl-4-nitro-1*H*-imidazoles[☆]

Emanuel Hernández-Núñez^a, Hugo Tlahuext^b, Rosa Moo-Puc^c, Héctor Torres-Gómez^a, Reyna Reyes-Martínez^b, Roberto Cedillo-Rivera^c, Carlos Nava-Zuazo^a, Gabriel Navarrete-Vazquez^{a,*}

^a Facultad de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos 62209, Mexico

^b Centro de Investigaciones Químicas, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos 62209, Mexico

^c Unidad Interinstitucional de Investigación Médica, IMSS-Facultad de Medicina, UADY, Mérida, Yucatán 97000, Mexico

OMICS A Journal of Integrative Biology

Volume 9, Number 2, 2005

© Mary Ann Liebert, Inc.

The Tropical Biominer Project: Mining Old Sources for New Drugs

FRANÇOIS ARTIGUENAVE,^{2,4} ANDRÉ LINS,¹ WESLEY DIAS MACIEL,¹
ANTONIO CELSO CALDEIRA JUNIOR,¹ CARLA NACIF-COELHO,⁴
MARIA MARGARIDA RIBEIRO DE SOUZA LINHARES,⁴
GUILHERME CORREA DE OLIVEIRA,² LUIS HUMBERTO REZENDE BARBOSA,¹
JÚLIO CÉSAR DIAS LOPES,³ and CLAUDIONOR NUNES COELHO JUNIOR¹

Available online at www.sciencedirect.com



ELSEVIER

SCIENCE @ DIRECT®

Experimental Parasitology 106 (2004) 67–74

Experimental
Parasitology

www.elsevier.com/locate/yexpr

In vitro activity of the β -carboline alkaloids harmame, harmine, and harmaline toward parasites of the species *Leishmania infantum*

C. Di Giorgio,^{a,*} F. Delmas,^a E. Ollivier,^b R. Elias,^b G. Balansard,^b and P. Timon-David^a

^a Laboratoire de Parasitologie, Hygiène et Zoologie Faculté de Pharmacie, 27 Bd. Jean Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France

^b Laboratoire de Pharmacognosie Faculté de Pharmacie, 27 Bd. Jean Moulin, 13385 Marseille cedex 05, France

Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Bioorganic &
Medicinal
Chemistry
Letters

Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters xxx (2005) xxx–xxx

Quinazolines revisited: search for novel anxiolytic and GABAergic agents

R. K. Goel,^{a,*} Vipin Kumar^b and M. P. Mahajan^{b,*}

^a Department of Pharmaceutical Sciences, Guru Nanak Dev University, Amritsar 143 005, India

^b Department of Applied Chemistry, Guru Nanak Dev University, Amritsar 143 005, India

European Journal of Medicinal Chemistry 44 (2009) 2499–2467



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Medicinal Chemistry

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ejmec>



Original article

Photo-inducible cytotoxic and clastogenic activities of 3,6-di-substituted acridines obtained by acylation of proflavine

Yohann Benchabane^b, Carole Di Giorgio^{a,*}, Gérard Boyer^b, Anne-Sophie Sabatier^a, Diane Allegro^c, Vincent Peyrot^c, Michel De Méo^a

^a Laboratoire de Biogéochimie et Métabolisme Environnemental (EA 2794, FR 3098 – BCCOREV), Université Aix-Marseille, Faculté de Pharmacie, 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille, Cedex 05, France

^b Laboratoire MIT, case 552, (15m2 – UMR 6263) – Université Paul Cézanne, Faculté St Jérôme, 13387 Marseille, Cedex 20, France

^c CRO2 (M2RM-031) – Université Aix-Marseille, Faculté de Pharmacie, 27 Bd Jean Moulin, 13385 Marseille, Cedex 05, France

Ethnobotanical Leaflets

Volume 2008, Issue 1

2008

Article 29

Phytochemical Investigation and Pharmacological Studies of the Flowers of *Pithecellobium Dulce*

P. G. R. Chandran^{*}

S. Balaji[†]

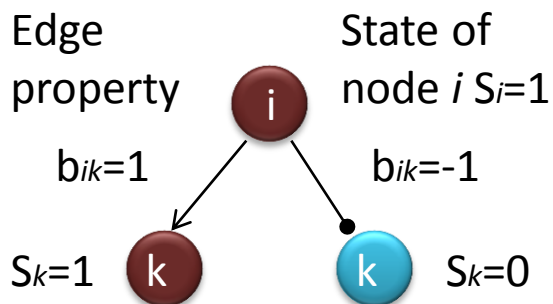
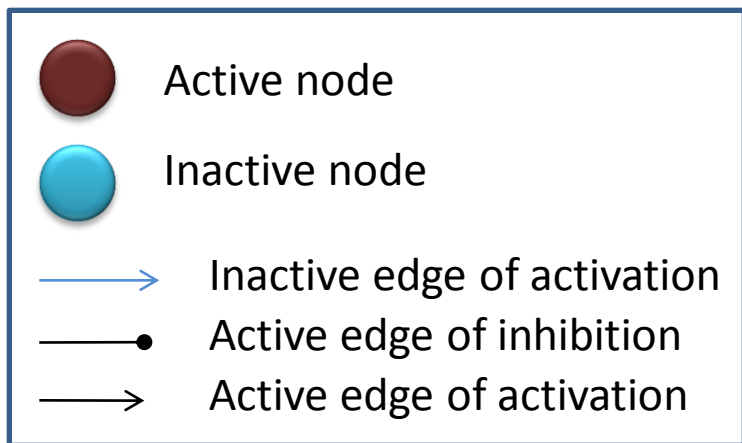
Пример совместного поиска фармакологических веществ

Европейский проект FP6 № 037590 (Net2Drug)

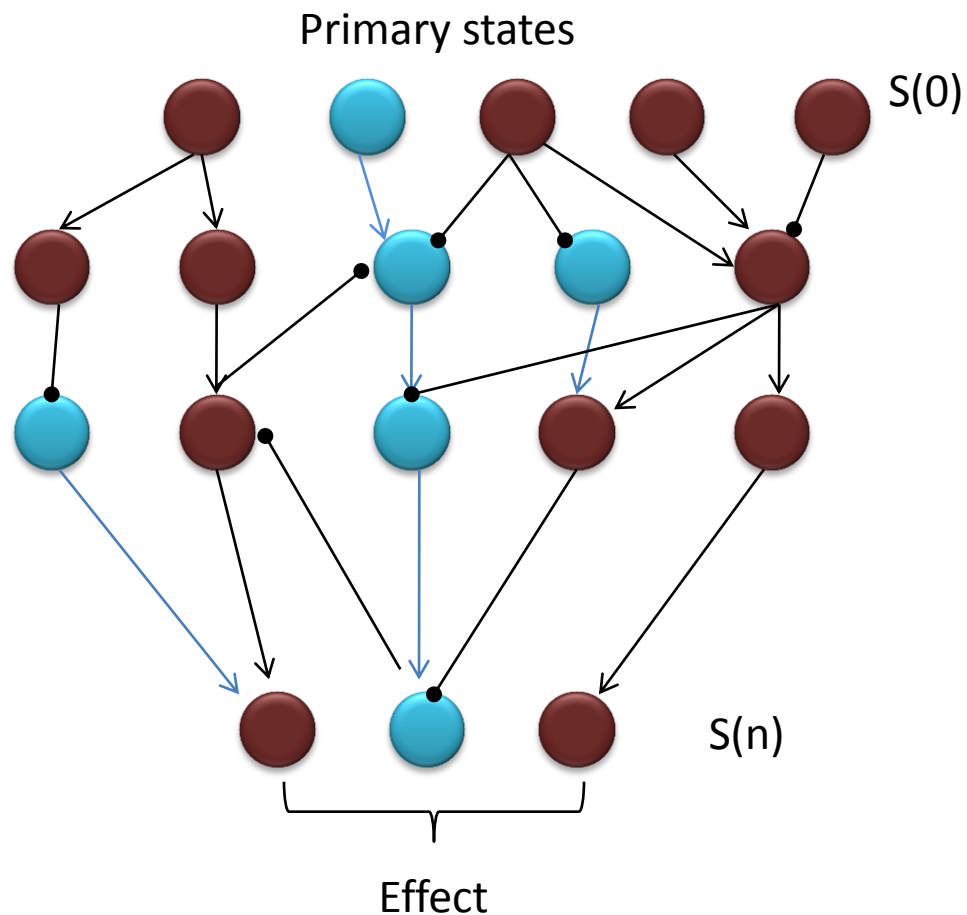


9 групп исследователей из 8 стран

Дихотомическое моделирование регуляторных сигнальных сетей



$$F_i(S_1, S_2, \dots, S_n) = \Theta(a_i + \sum_k S_k b_{ki})$$



Исходные данные для моделирования

Microarray data for breast cancer

Cyclonet database

<http://cyclonet.biouml.org>

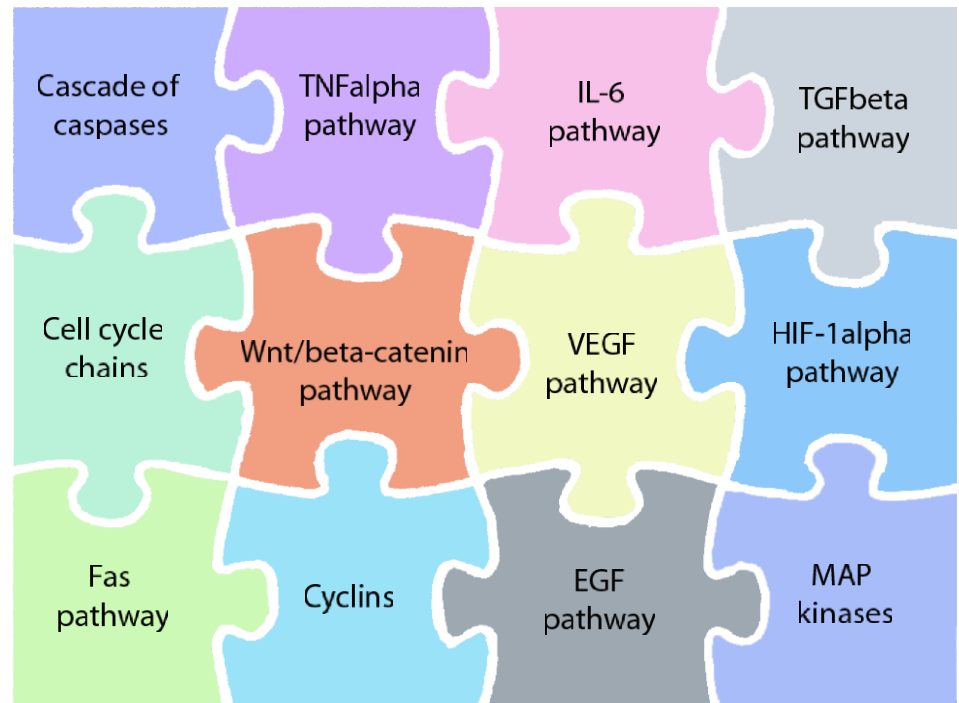
- HER2/neu-positive breast carcinomas
- Ductal carcinoma
- Invasive ductal carcinoma and/or a nodal metastasis
- Generalized breast cancer

Regulatory network

TRANSPATH® database

<http://www.biobase.de>

Fragment: 2336 edges and 1405 nodes



БД TRANSPATH (<http://www.biobase.com>)

Алгоритм выявления противоопухолевых мишеней



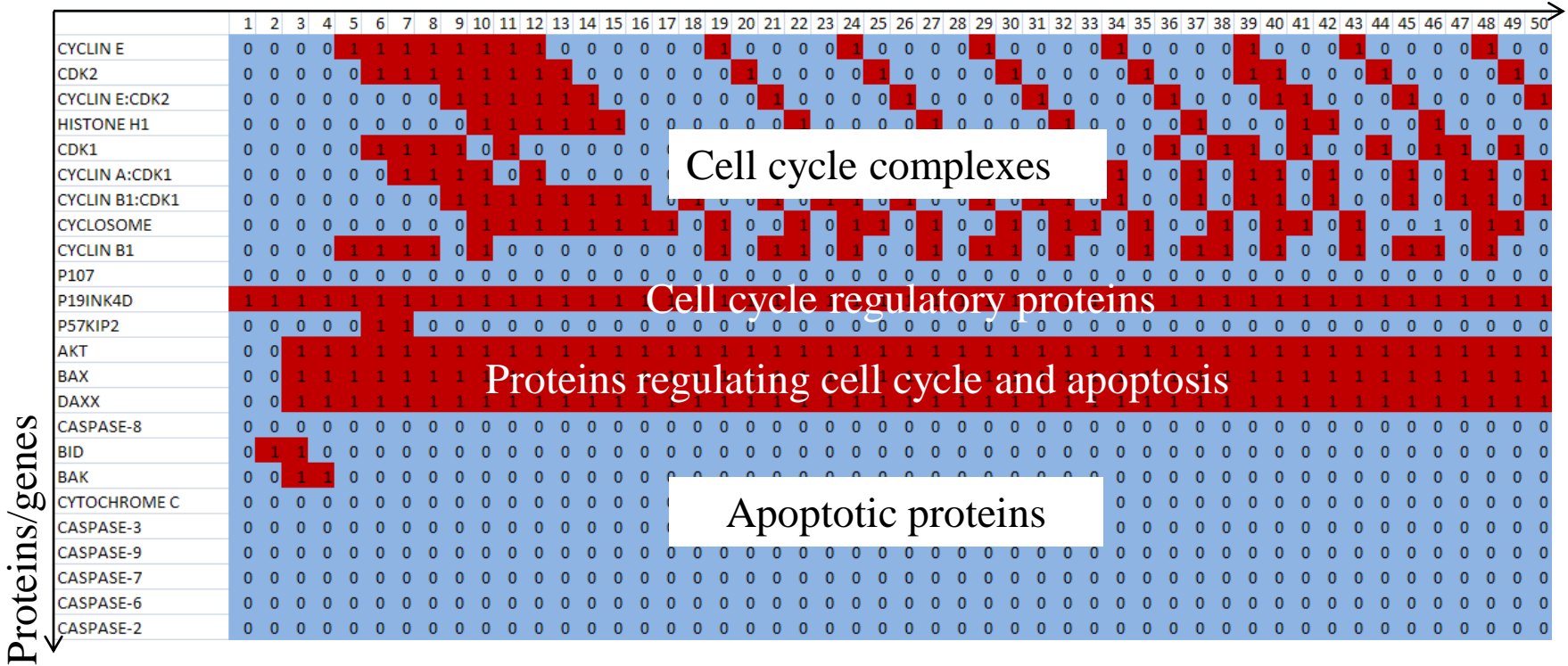
Моделирование патологических процессов

- Inactive
- Active

Generalized breast cancer



Time steps



Cell cycle complexes

Cell cycle regulatory proteins

Proteins regulating cell cycle and apoptosis

Apoptotic proteins

Proteins/genes

Идентифицированные молекулярные мишени

Effect	Mechanism	HER2/neu positive breast carcinomas,	Ductal carcinoma	Invasive ductal carcinoma and/or a nodal metastasis	Generalized breast cancer
Cell cycle arrest	Cyclin D1:CDK4, Cyclin D1:CDK6 (G1 phase)	CYCD1, CYCLIN D1			
	Cyclin E:CDK2 (G1/S phase), Cyclin A:CDK2 (S phase)	CYCE, CYCLIN E, CDK2, PLK1, AKT-1			
		SYK	N/A	SRC	N/A
Cyclin B:CDK1 (G2/M phase)	SYK	N/A	N/A	N/A	
Induction of apoptosis	Cytochrome C	BCL-2			
		N/A	N/A	RAF-1, GRB-2, PKC, RACK1	Alpha5 Beta1 Fibronectin receptor, Fibronectin
	Caspase-3	MKK4, PI3K, MKK6, P38ALPHA, CRKL, HPK1			
N/A		N/A	VEGF-A, VEGFR-2, HIF-1ALPHA	N/A	

Выявленные двойные и тройные комбинации мишеней для терапии рака молочной железы

No	Number of compounds	Activity type	Activity type	Activity type
1	4	Bcl2 antagonist	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor	
2	10	Bcl2 antagonist	Myc inhibitor	
3	10	Bcl2 antagonist	Phosphatidylinositol 3-kinase beta inhibitor	
4	3	Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor	Myc inhibitor	
5	7	Hypoxia inducible factor 1 alpha inhibitor	Myc inhibitor	
6	10	Hypoxia inducible factor 1 alpha inhibitor	Phosphatidylinositol 3-kinase beta inhibitor	
7	10	Myc inhibitor	Phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor	
8	10	Bcl2 antagonist	Myc inhibitor	Phosphatidylinositol 3-kinase beta inhibitor

Поиск веществ, действующих на несколько мишеней, в БД ChemNavigator

Прогноз PASS противоопухолевых видов активности был получен для 24 млн химических соединений из БД ChemNavigator (<http://chemanavigator.com>).

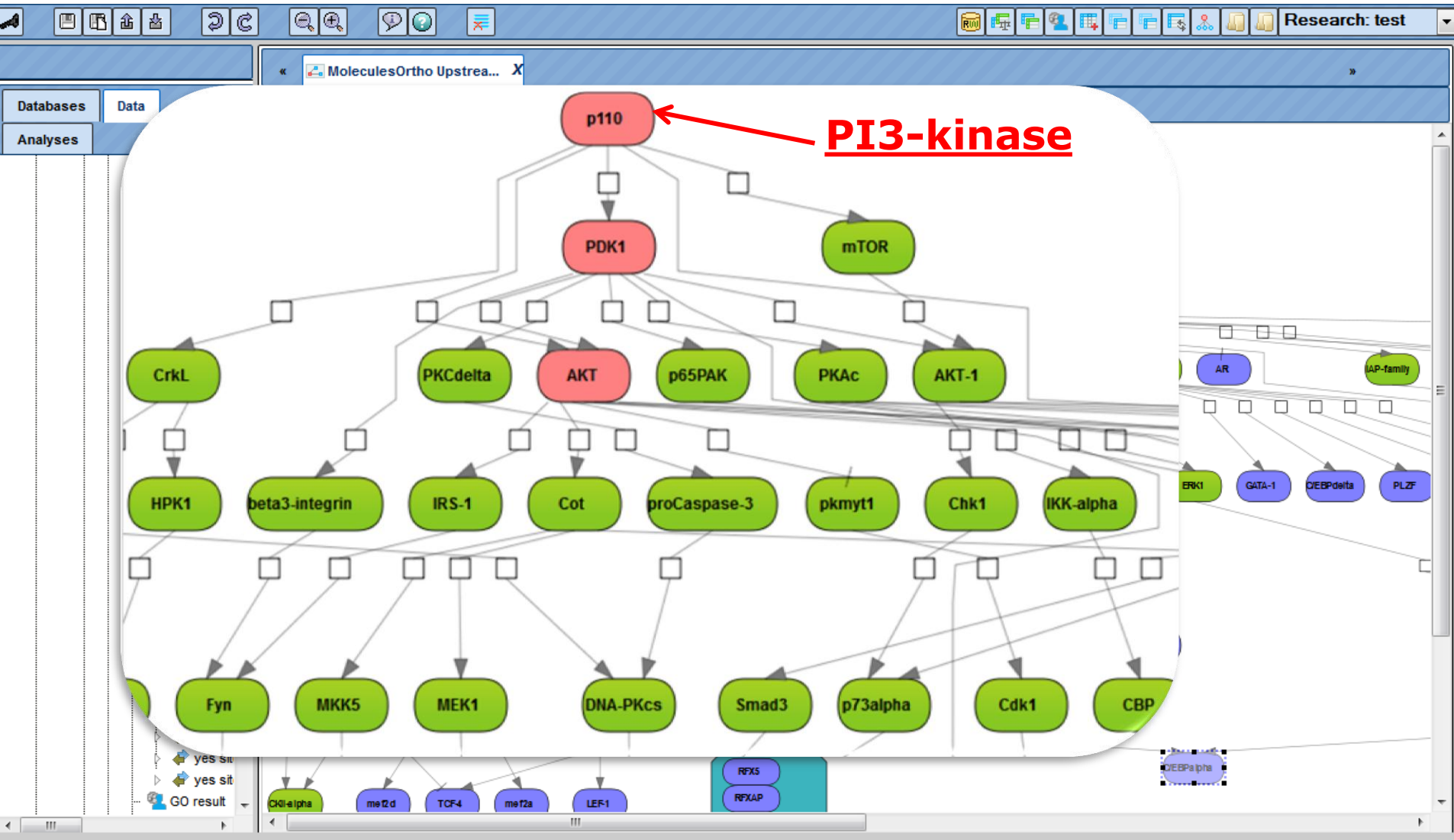
Около 335 тыс. химических соединений было идентифицировано, как вероятные противоопухолевые агенты с вероятностью $P_a > 50\%$.

Было выявлено около 6,5 тыс. веществ, потенциально взаимодействующих с двумя и тремя мишенями (23 и 4 комбинации, соответственно).

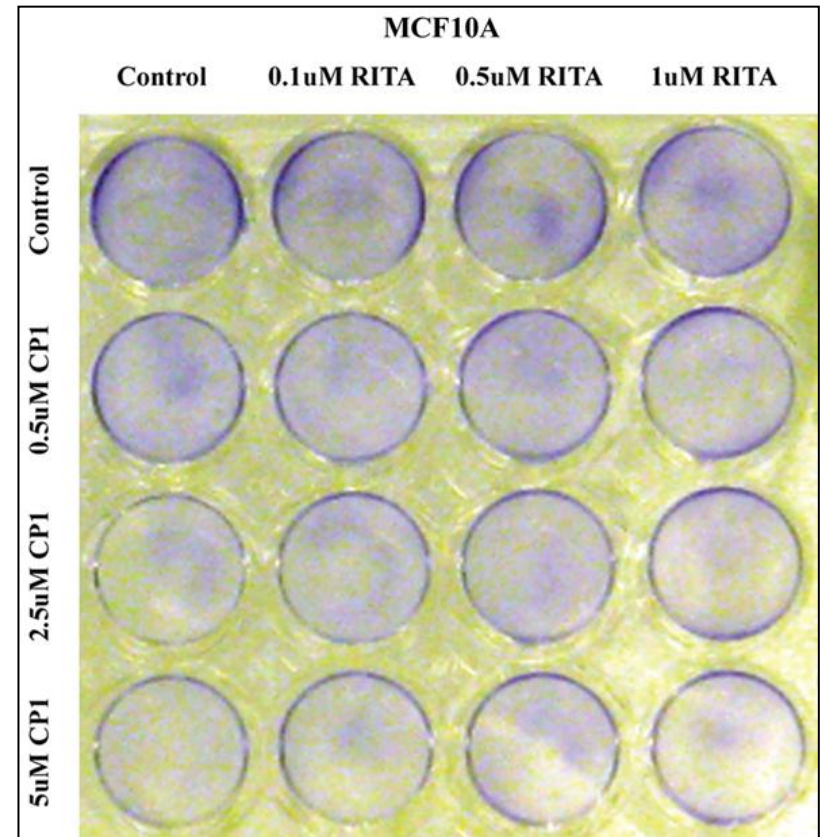
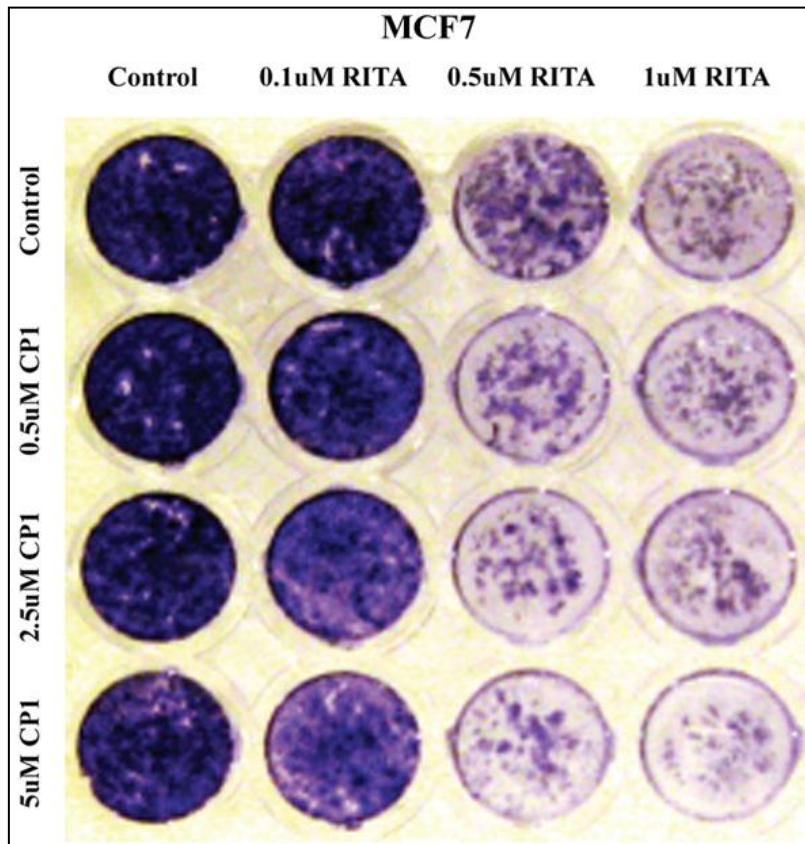
С помощью программы NetFlowEx было проанализировано, как блокада двойных или тройных комбинаций мишеней влияет на поведение регуляторной сети.

Было отобрано 64 соединения, 15 соединений было приобретено и протестировано на клеточных линиях в Karolinska Institute (Швеция), 2 – оказались активными по отношению к раку молочной железы и меланоме.

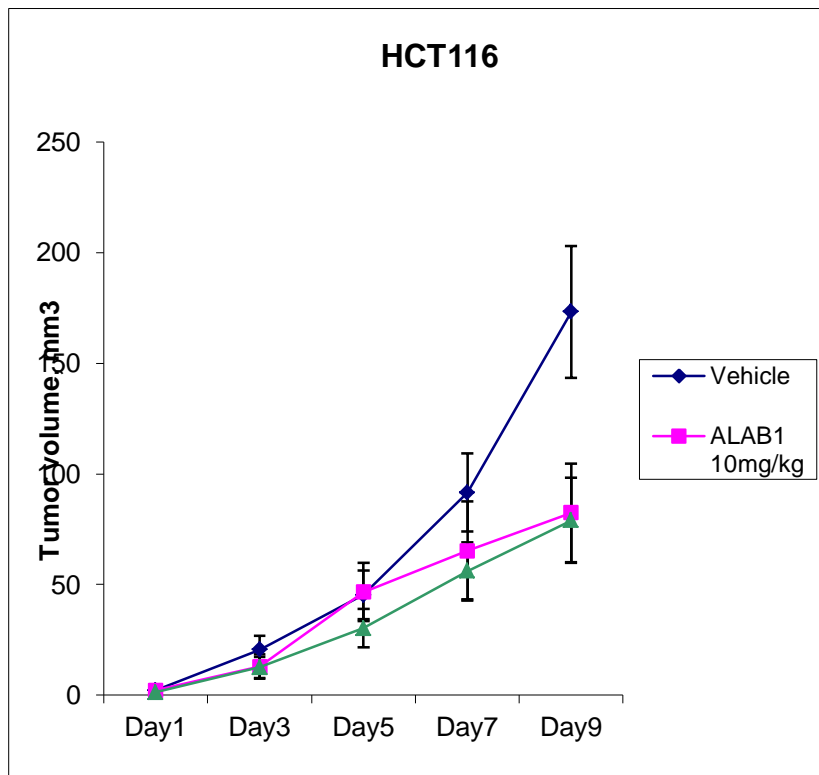
Молекулярные механизмы действия Rita и потенциальные мишени для найденного нами соединения ALab-1



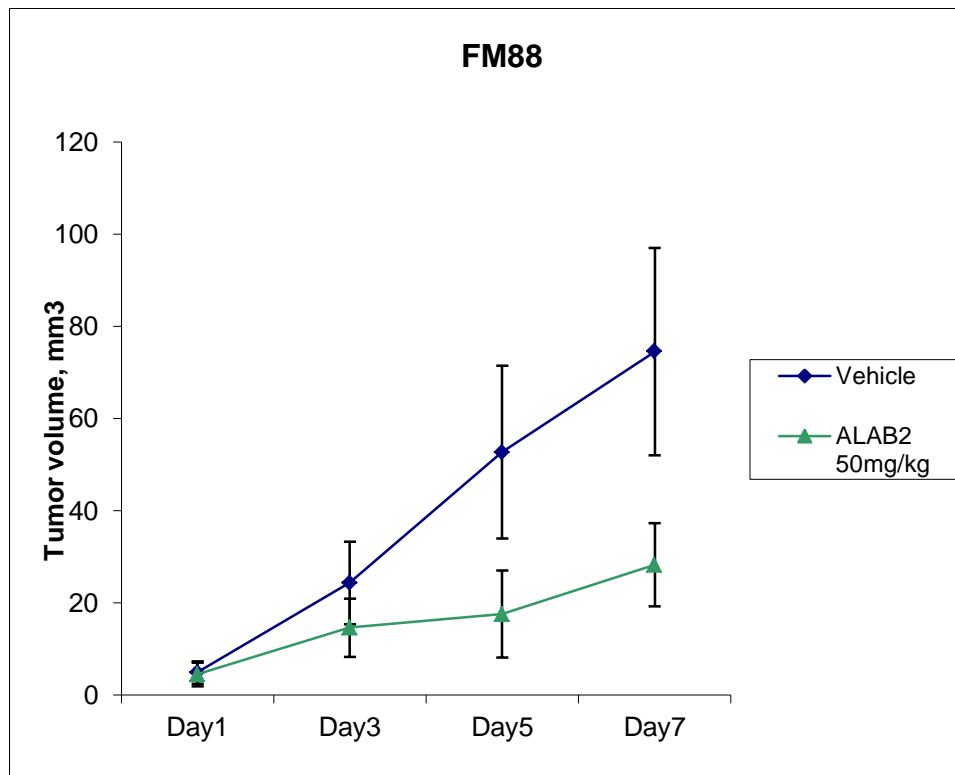
Синергизм действия соединения CPI и Rita наблюдался для нескольких клеточных линий рака молочной железы, но не наблюдался для не трансформированных клеточных линий эпителия млекопитающих



Вещества ALAB-1 и ALAB-2 подавляют рост человеческих опухолей, трансплантированных мышам



ALab-1 (Colon cancer)



ALab-2 (Melanoma)

DRUG REPOSITIONING: IDENTIFYING AND DEVELOPING NEW USES FOR EXISTING DRUGS

Ted T. Ashburn and Karl B. Thor

Biopharmaceutical companies attempting to increase productivity through novel discovery technologies have fallen short of achieving the desired results. Repositioning existing drugs for new indications could deliver the productivity increases that the industry needs, while shifting the locus of production to biotechnology companies. More and more companies are turning to existing pharmacopoeia for repositioning candidates, and the number of repositioning stories is increasing.

The biopharmaceutical industry has a problem: output has not kept pace with the enormous increases in pharma R&D spending (FIG. 1)¹. This gap in productivity exists even though pharma companies have invested

Pharmaceuticals), which could include extended-release niacin for cardiovascular disease (Bristol-Myers Squibb), and plus glyburide for diabetes; at

INSIGHT

THE VALUE OF DRUG REPOSITIONING IN THE CURRENT PHARMACEUTICAL MARKET

MEETING REPORT

DRUG REPOSITIONING SUMMIT: FINDING NEW ROUTES TO SUCCESS

Highlights from the
Cambridge Healthtech
Institute's Third Annual
Drug Repositioning
Summit, held October
6-7, 2008, in Boston

Drug Discovery Today • Volume 16, Numbers 7/8 • April 2011

REVIEWS



ELSEVIER

REVIEWS • KEYNOTE REVIEW

In silico repositioning of approved drugs for rare and neglected diseases

Sean Ekins^{1,2,3,4}, Antony J. Williams⁵,
Matthew D. Krasowski⁶ and Joel S. Freundlich⁷

Sean Ekins
Sean Ekins is Principal
Consultant for Collaborations



Invest New Drugs
DOI 10.1007/s10637-010-9422-6

PLOS COMPUTATIONAL BIOLOGY

PRECLINICAL STUDIES

OPEN ACCESS Freely available online

Drug Discovery Using Chemical Systems Biology: Repositioning the Safe Medicine Comtan to Treat Drug and Extensively Drug Resistant Tuberculosis

Sarah L. Kinnings^{1,2,3}, Nina Liu^{2,3}, Nancy Buchmeier^{3,4}, Peter J. Tonge², Lei Xie^{4*}, Philip E. Bourne⁵

1 Department of Biology, University of York, York, United Kingdom, 2 Institute of Chemical Biology & Drug Discovery, Department of Chemistry, Stony Brook University, Stony Brook, New York, United States of America, 3 Department of Chemistry and Biochemistry, University of California San Diego, La Jolla, California, United States of America, 4 San Diego Supercomputer Center, University of California San Diego, La Jolla, California, United States of America, 5 Skaggs School of Pharmaceutical Sciences, University of California San Diego, La Jolla, California, United States of America

Abstract

The rise of multi-drug resistant (MDR) and extensively drug resistant (XDR) tuberculosis around the world, including industrialized nations, poses a great threat to human health and defines a need to develop new, effective and inexpensive anti-tubercular agents. Previously we developed a chemical systems biology approach to identify off-targets of pharmaceuticals on a proteome-wide scale. In this paper we further demonstrate the value of this approach through the discovery that existing commercially available drugs, prescribed for the treatment of Parkinson's disease, have the potential to treat MDR and XDR tuberculosis. These drugs, entacapone and tolcapone, are predicted to bind to the enzyme inhA and

A novel activity from an old compound: Manzamine A reduces the metastatic potential of AsPC-1 pancreatic cancer cells and sensitizes them to TRAIL-induced apoptosis

Esther A. Guzmán • Jacob D. Johnson •
Patricia A. Linley • Sarath E. Gunasekera •
Amy E. Wright

Received: 5 November 2009 / Accepted: 11 March 2010
© Springer Science+Business Media, LLC 2010

Abstract Purpose: Pancreatic cancer is the fourth leading cause of cancer death in the United States, and new drugs to treat the disease are needed. Pancreatic cancer cells are highly metastatic and exhibit resistance to apoptosis. Small

Introduction

Pancreatic cancer is the fourth leading cause of cancer death in the United States, accounting for about ten percent

TOP 200 MEDICINES: CAN NEW ACTIONS BE DISCOVERED THROUGH COMPUTER-AIDED PREDICTION?*

V. POROIKOV^{a,b,†}, D. AKIMOV^b, E. SHABELNIKOVA^b
and D. FILIMONOV^a

^a*Institute of Biomedical Chemistry of the Russian Academy of Medical Sciences,
10, Pogodinskaya Street, Moscow, 119832, Russia;* ^b*Medical and Biological
Faculty of the Russian State Medical University, 1, Ostrovityanova Street,
Moscow, 117869, Russia*

(Received 30 June 2000; In final form 31 March 2001)

Computer-aided prediction of the biological activity spectra by the program PASS was applied to a set of 130 pharmaceuticals from the list of the Top 200 medicines. The known pharmacological effects were found in the predicted activity spectra in 93.2% of cases. Additionally, the probability of some supplementary effects was also predicted to be significant, including angiogenesis inhibition, bone formation stimulation, possible use in cognition disorders treatment, multiple sclerosis treatment, *etc.* These predictions, if confirmed experimentally, may become a cause for a new application of pharmaceuticals from the Top 200 list. Most of known side and toxic effects were also predicted by PASS. PASS predictions at earlier R&D stages may thus provide a basis for finding new “leads” among already launched drugs and may help direct more attention to those particular effects of pharmaceuticals in clinical use which become apparent only in a small part of the population and require additional precautions.

Keywords: Biological activity spectra; Top 200 medicines; Side effect; Toxicity; Computer-aided prediction; PASS

Выявление новых активностей у известных лекарств

Example: Top 200 Pharmaceuticals
(132 different drug-like substances):

Acetaminophen/Codeine
Albuterol; Albuterol Aerosol

Alendronate; Fosamax

Allopurinol

Alprazolam

Amitriptyline

. . .

Verapamil

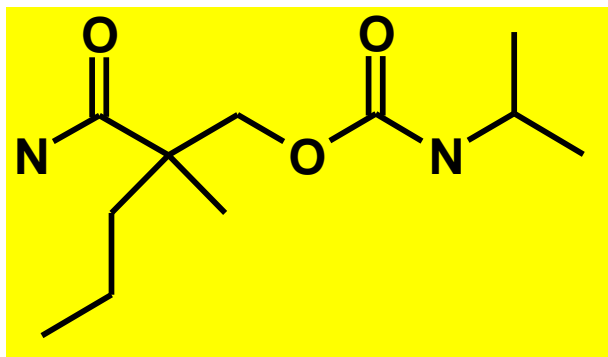
Warfarin; Coumadin

Zafirlukast; Accolate

Zolpidem; Ambien

93% известных
фармакологических
эффектов и 83%
побочных и
токсических
эффектов были
успешно
предсказаны PASS.

Новые активности прогнозировались во многих случаях, например, для каризопродола:



**Известная
активность:
Skeletal muscle
relaxant**

**Предсказанная
активность:**

**Angiogenesis
inhibitor
($P\alpha=0.569$)**

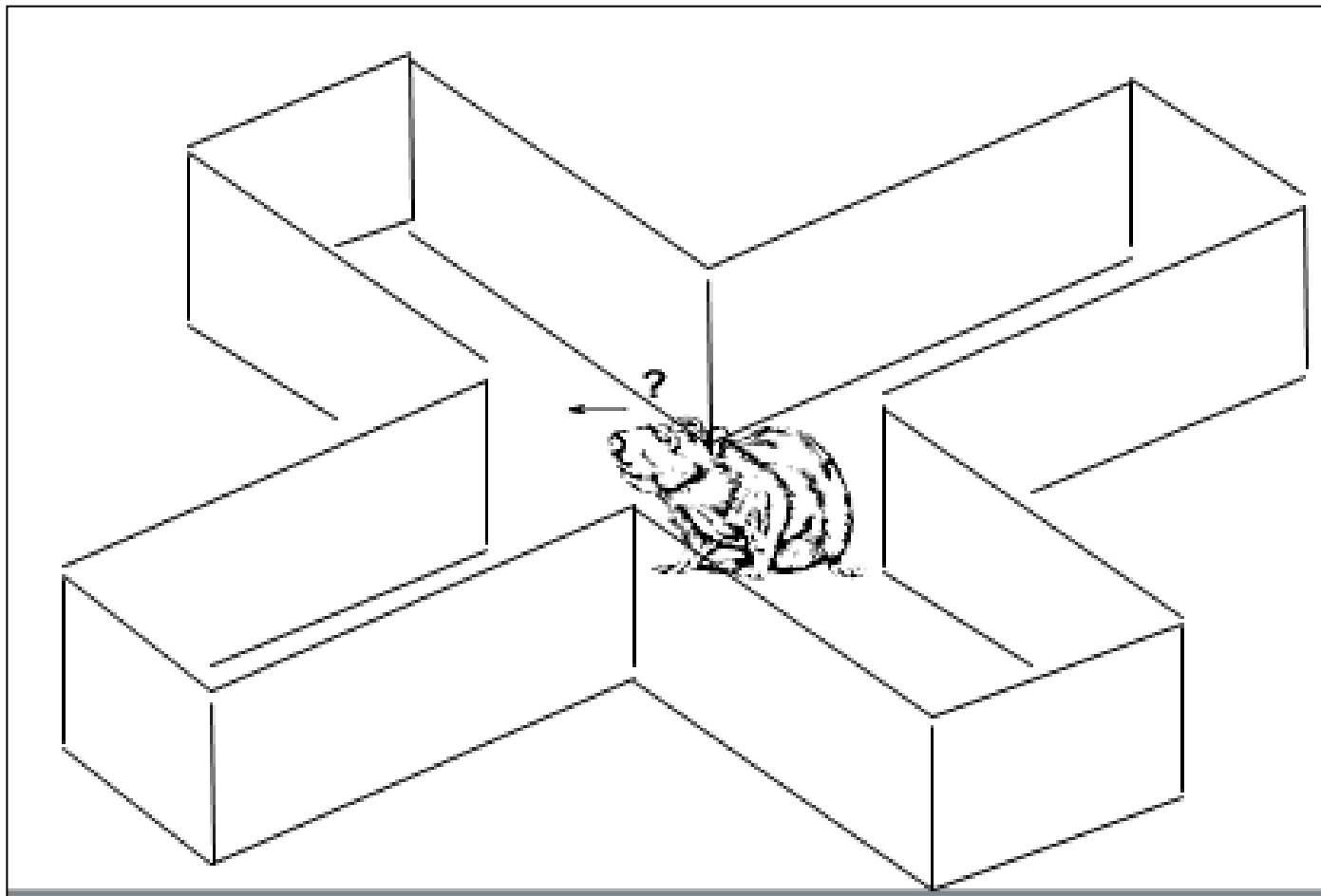
**Multiple sclerosis
treatment
($P\alpha=0.549$)**

Компьютерный прогноз ноотропной активности

Название препарата	Ноотропный эффект, %	A1, %	A2, %	A3, %	A4, %	A5, %	A6, %
Каптоприл	44,6	-	-	-	-	81,7	-
Эналаприл	65,5	37,8	50,9	-	-	50,6	
Лизиноприл	61,8	33,6	-	-	44,2	56,0	-
Периндоприл	60,9	33,4	-	37,2	35,3	39,5	
Квинаприл	65,1	38,3	-	37,0	-	42,9	
Рамиприл	63,3	38,6	36,9	40,9	-	37,3	
Моноприл	30,9	-	-	-	70,7	63,2	31,3
Пирацетам	81,7	43,3	42,5	-	38,6	34,2	-
Амлодипин	-	-	-	-	-	-	-
Гидрохлоротиазид	-	-	-	-	-	-	63,2

Примечание. В таблице приведены значения Pa, превышающие 30%, для каждого вида активности: A1 - Acetylcholine M2 receptor agonist; A2 - Acetylcholine release stimulant; A3 - 5 Hydroxytryptamine release stimulant; A4 - GABA receptor antagonist; A5 - X-Pro dipeptidase inhibitor; A6 - Glutamate receptor agonist.

Экспресс-оценка типов фармакологического действия проводилась в закрытом крестообразном лабиринте



Р.М. Салимов, Журн. высш. нервн. деят., 38 (3), 569-571 (1988).

Влияние периндоприла на показатели исследовательского поведения мышей в крестообразном лабиринте

	Контроль			1 мг/кг			4 мг/кг			8 мг/кг		
	N	M	SEM	N	M	SEM	N	M	SEM	N	M	SEM
F_PtrN	14	5,2	0,2	14	5,6	0,5	14	5,1	0,4	13	5,2	0,5
S_PtrN	10	5,8	0,5	11	4,5*	0,2	14	5,2	0,3	12	5,8	0,4
PatrIN	14	1,9	0,2	14	2,1	0,2	14	2,1	0,1	14	1,9	0,2
F_ChTm	14	23,7	8,7	14	11,9	2,0	14	9,9	2,1	14	10,7	3,0
F_GITm	14	24,6	2,1	14	22,4	2,9	14	33,2	5,9	14	21,3	3,2
T_ChTm	14	76,0	14,9	14	47,6*	3,1	14	54,2*	5,3	14	42,4*	2,5
T_GITm	14	160,1	8,6	14	152,4	8,3	14	167,6	16,1	14	158,8	16,8
R_TrnN	14	5,9	0,7	14	3,3*	0,8	14	4,1	0,7	14	3,9	0,7
L_TrnN	14	2,7	0,5	14	4,4*	0,9	14	2,9	0,6	14	3,3	0,3
rl_Ind	14	0,7	0,1	14	0,5	0,1	14	0,6	0,1	14	0,5	0,1
S_VisN	14	4,8	0,8	14	4,5	1,0	14	4,7	0,6	14	5,4	0,8

* - статистически значимое отличие от контроля (p<0,05)

Результаты изучения показателей поведения патрулирования

Периндоприл в дозе 1 мг/кг вызывал статистически значимое улучшение показателей поведения патрулирования лабиринта. В этой же дозе он также изменял показатели двигательной асимметрии и по этим двум показателям его эффект сходен с эффектом пирацетама в дозе 300 мг/кг. Кроме того, периндоприл в дозах 1, 4 и 8 мг/кг вызывал укорочение времени пребывания в центре лабиринта при переходе из тупика в тупик, и по этому показателю он напоминает действие тимолептических средств.

Квинаприл в дозе 10 мг/кг вызывал статистически значимое улучшение показателей поведения патрулирования лабиринта и уменьшал число стереотипных визитов.

Моноприл в дозе 10 мг/кг также вызывал статистически значимое улучшение показателей поведения патрулирования лабиринта.

NOOTROPIC ACTION OF SOME ANTIHYPERTENSIVE DRUGS: COMPUTATIONAL PREDICTION AND EXPERIMENTAL TESTING

Kryzhanovsky S.A., Salimov R.M.
Institute of Pharmacology of Rus. Acad. Med. Sci.
Bldg. 8, Baltiyskaya Str., Moscow, 125315

Lagunin A.A., Filimonov D.A., Glorizova T.A., Poroikov V.V.
Institute of Biomedical Chemistry of Rus. Acad. Med. Sci.
Bldg. 10, Pogodinskaya Str., Moscow, 119121

On the basis of computational prediction of biological activity spectra using computer program PASS several antihypertensive drugs belonging to the group of ACE inhibitors have been selected for testing of nootropic activity. Experiments were conducted on mice by the test of spontaneous orientation (patrolling behavior) in the cross-maze. It was found that perindopril in dose of 1 mg/kg, and quinapril and monopril in doses of 10 mg/kg improved the patrolling behavior in the maze. This effect is similar to the effects of standard nootropic drugs piracetam and meclofenoxate (in doses of 300 and 120 mg / kg, respectively). The observed nootropic effect of some ACE inhibitors are likely to be unrelated to their antihypertensive effect, since the nootropic action took place only at relatively low doses of perindopril, quinapril and monopril and was not observed with further increase in dose. Identification of nootropic action of the commonly used in clinical practice antihypertensive drugs lead to new clinical applications with regard to the relevant individual peculiarities of patients.

БД по взаимодействию ксенобиотиков с цитохромами P450

2051 запись

- структурные формулы веществ;
- тип взаимодействия: субстрат, ингибитор, индуктор;
- ссылки на первоисточники.

The screenshot shows a database record for a chemical compound. The interface includes a menu bar (File, Edit, Options, Object, Database, List, Window, Help) and a toolbar with buttons for Forms, Query, Browse, and Update. The record is identified as '13 of 2051' with a search domain of 'All'. The 'STRUCTURE' field displays a chemical structure of a quinoline derivative with a methoxy group and a side chain. The 'ACTIVITY' field lists the following interactions: CYP1A1 inducer, CYP1A2 substrate, CYP2D6 inhibitor, CYP3A4 inhibitor, and CYP3A4 substrate. The 'LIT_REF' field contains the following references:

Langchang, K.N.; Karbwang, J.; Beck, D.J. Primaquine Metabolism by Human Liver Microsomes: Effect of Other Antimalarial Drugs. *Biochem. Pharmacol.* 1992, 44, 587-590.

(a) Zhao, X.J.; Ishizaki, T. Metabolic Interactions of Selected Antimalarial and Non-antimalarial Drugs with the Major Pathway (3-Hydroxylation) of Quinine in Human Liver Microsomes. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1997, 44, 505-511. (b) Zhao, X.J.; Ishizaki, T. The In Vitro Hepatic Metabolism of Quinine in Mice, Rats and Dogs: Comparison with Human Liver Microsomes. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997, 283, 1168-1176.

(a) Adedoyin, A.; Mauro, K.; Frye, R.; Porter, J.; Branch, R.A. Selective Modulation of Specific Metabolizing Activities by Chloroquine. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995, 57, 150 (P460). (b) Masimirembwa, C.M.; Hasler, J.A.; Johansson, I. Inhibitory Effects of Antiparasitic Drugs on Cytochrome P4502D6. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1995, 48, 35-38. (c) Adedoyin, A.; Frye, R.F.; Mauro, K.; Branch, R.A. Chloroquine Modulation of Specific Metabolizing Enzymes Activities: Investigation with Selective Five Drug Cocktail. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998, 46, 215-219.

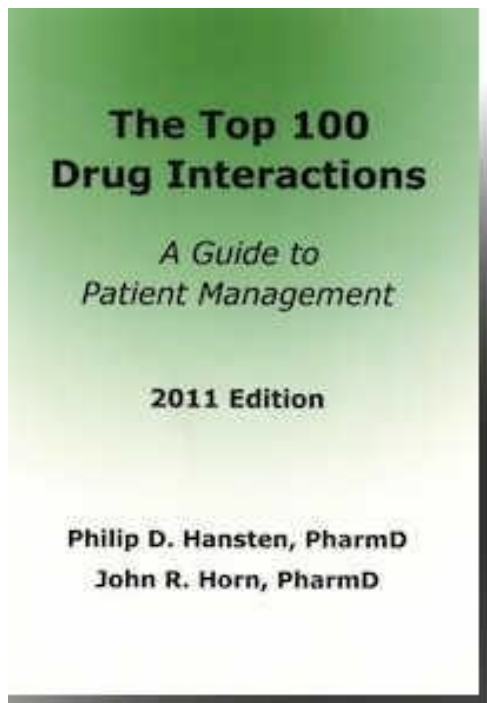
Fontane, F.; Delescluse, C.; de Sousa, G.; Lesca, P.; Rahmani, R. Cytochrome 1A1 Induction by Primaquine in Human Hepatocytes and HepG2 Cells: Absence of Binding to the Aryl Hydrocarbon Receptor. *Biochem. Pharmacol.* 1999, 57, 255-262.

Тип взаимодействия	Кол-во молекул	Тип взаимодействия	Кол-во молекул	Тип взаимодействия	Кол-во молекул
CYP1A2 субстрат	650	CYP1A2 ингибитор	127	CYP1A2 индуктор	24
CYP2C19 субстрат	406	CYP2C19 ингибитор	84	CYP2C19 индуктор	8
CYP2C9 субстрат	499	CYP2C9 ингибитор	143	CYP2C9 индуктор	24
CYP2D6 субстрат	592	CYP2D6 ингибитор	178	CYP2D6 индуктор	8
CYP3A4 субстрат	1103	CYP3A4 ингибитор	225	CYP3A4 индуктор	71

Точность прогноза с помощью PASS взаимодействия лекарств с цитохромами P450

Тип взаимодействия (число соединений)	IAP, %
CYP1A2 субстрат (650)	77
CYP2C19 субстрат (406)	78
CYP2C9 субстрат (499)	75
CYP2D6 substrate (592)	79
CYP3A4 substrate (1103)	75
Средняя точность прогноза для субстратов	77
CYP1A2 ингибитор (127)	77
CYP2C19 ингибитор (84)	74
CYP2C9 ингибитор (143)	79
CYP2D6 ингибитор (178)	80
CYP3A4 ингибитор (225)	72
Средняя точность прогноза для ингибиторов	76
CYP1A2 индуктор (24)	83
CYP2C9 индуктор (24)	69
CYP3A4 индуктор (71)	77
Средняя точность прогноза для индукторов	77
Средняя точность прогноза для 14 типов взаимодействия	77

«The Top 100 Drug Interaction 2010 H&H Publications»



- Руководство для практикующих врачей
- Содержит описание комбинаций лекарственных средств, приводящих к межлекарственным взаимодействиям 1-го, 2-го и 3-го классов
- Содержит табличную информацию о субстратах, ингибиторах и индукторах цитохромов P450 1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4

Pimozide – субстрат CYP3A4

Ингибиторы CYP3A4, обуславливающие 1-й класс межлекарственного взаимодействия:

Amiodarone	Indinavir
Amprenavir	Ketoconazole
Aprepitant	Nefazodone
Atazanavir	Nelfinavir
Clarithromycin	Paroxetine
Conivaptan	Posaconazole
Cyclosporine	Quinupristin
Darunavir	Ritonavir
Delavirdine	Saquinavir
Diltiazem	Sertraline
Erythromycin	Telithromycin
Fluconazole	Troleandomycin
Fluvoxamine	Verapamil
	Voriconazole

(Hansten P. et al., 2010)

<http://hanstenandhorn.com/>

Прогнозирование 1-го класса межлекарственного взаимодействия

Тиоридазин – субстрат 2D6, ингибитор 2D6

Название	Активность
Тиоридазин	Субстрат 2D6, ингибитор 2D6
Амиодарон	Ингибитор 2D6
Дронедарон	Ингибитор 2D6
Пропафенон	Ингибитор 2D6, субстрат 2D6
Хинидин	Ингибитор 2D6
Ранолазин	Ингибитор 2D6

Из 8 активностей 7 предсказаны верно, 1 активность не предсказана. Побочные эффекты Тиоридазина связаны с пролонгацией QT – интервала. Аккумуляция Пропафенона приводит к множественным токсическим эффектам: агранулоцитозу, аллергическим реакциям и т.д.

Варфарин – субстрат 2C9

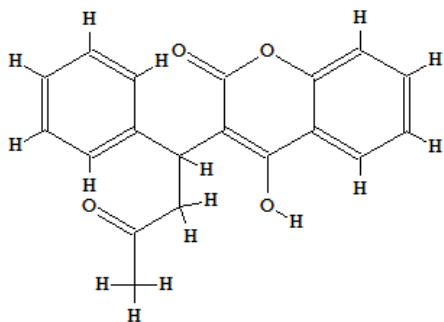
Название	Активность
Варфарин	Субстрат 2C9
Алкоголь	Ингибитор 2C9
Азапропазон	Ингибитор 2C9
Сульфипиразон	Ингибитор 2C9

Все 4 активности предсказаны верно. Побочное действие обусловлено нарушением систем свертывания крови.

Метаболизм непрямых антикоагулянтов (ингибиторов витамин К эпоксидредуктазы)

Влияние полиморфизма гена CYP2C9
(Кукес В.Г. с сотр., 2011)

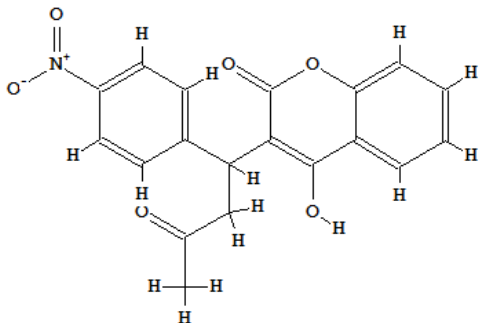
Варфарин



Основной путь
биотрансформации
CYP2C9

+

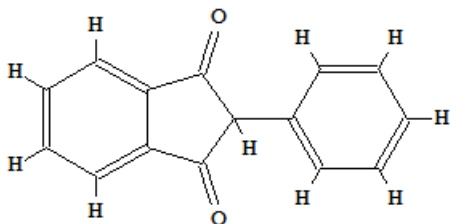
Аценокумарол



Основной путь
биотрансформации
CYP2C9

+

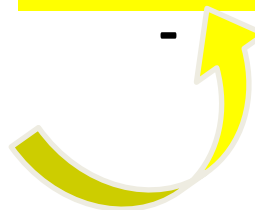
Фенилин



Основной путь
биотрансформации?

-

Компьютерный прогноз: Основной путь биотрансформации - CYP1A2; полиморфизм по гену CYP2C9 не влияет на метаболизм препарата в организме.



Резюме

- 1. Компьютерное прогнозирование биологической активности и метаболизма лекарств может быть осуществлено с точностью 77-95%.**
- 2. Результаты компьютерного прогноза могут использоваться для оценки спектра биологической активности препарата, что позволяет планировать экспериментальное тестирование новых фармакологических веществ.**
- 3. На основе компьютерного прогноза могут быть идентифицированы новые показания для известных лекарственных препаратов.**
- 4. Компьютерное прогнозирование позволяет оценивать взаимодействие лекарств как на уровне фармакодинамики, так и на уровне фармакокинетики.**

Благодарности

ИБМХ РАМН

Филимонов Д.А.

Лагунин А.А.

Глориезова Т.А.

Веселовский А.В.

Захаров А.В.

Гомазков О.А.

Степанчикова А.В.

Дмитриев А.В.

Дружиловский Д.А.

Рудик А.В.

Тарасова О.А.

Коборова О.Н.

Иванов С.М.

Институт фармакологии РАМН

Воронина Т.А.

Салимов Р.М.

Крыжановский С.А.

NCI-Frederick, USA

Marc Nicklaus

**Aristotelian University of
Thessaloniki, Greece**

Athina Geronikaki, PhD

Karolinska Institute, Sweden

Galina Selivanova

GeneXplain GmbH, Germany

Alexander Kel

For financial support: RFBR (03-07-90282, 05-07-90123, 06-03-08077, 12-07-00597 and 12-04-91445-NIH_a), CRDF (RC1-2064), INTAS (00-0711, 03-55-5218), ISTC (3197, 3777), FP6 (LSHB-CT-2007-037590), FP7 (200787).

Копии публикаций?

<http://scipeople.ru/users/5310286/>

Вопросы? Предложения?

Владимир Васильевич Поройков

Институт биомедицинской химии РАМН

Погодинская ул., 10

Москва, 119121

Тел.: +7 499 246-09-20

Факс: +7 499 245-08-57

Эл. почта: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru
newpass2001@yahoo.com

20th EuroQSAR

Understanding Chemical-Biological Interactions

**20-th European Symposium
on Quantitative Structure-Activity Relationships**

**Saint-Petersburg, Russia
August 31 –
September 4, 2014**