



美国 CompuDrug 公司软件包 Pallas 功能介绍

COMPUDRUG INTERNATIONAL, INC.

Ruby HAO （郝艳丽）



专业致力于化合物 ADME/Tox 预测——Pallas

在传统的药物设计流程中，对于候选化合物，最关心的往往是对特定靶点的活性以及对于相关靶点的选择性。至于这个化合物能否在肠道中溶解，能否通过肠道的黏膜细胞进入循环系统，能否通过屏蔽异型生物质的肝脏，能否通过血液循环到达有效部位等问题，人们知之甚少。此外，化合物是否能够在体内对靶点保持足够长的药效而不被肝脏和肾脏降解或排出也是值得关注的问题。对于一个先导化合物或候选药物分子而言，除了它的活性以外，其药代动力学特征和毒性（ADME/Tox）也是决定它是否能成为一个成功药物的关键因素。据美国 FDA 等权威机构统计，不良的生物利用度和毒性特征在药物研发失败中所占的比例超过 50%。可见，尽量在药物研制的早期对其药代动力学和毒性特征进行比较全面的评估显得尤为重要。

但是，到目前为止，药代动力学特征的高通量筛选还仅仅局限于少数几种药代动力学特征。在实验实现高通量筛选存在困难的情况下，发展有效的药代动力学特征和毒性理论预测及高通量筛选模型具有非常重要的意义。

Pallas 软件是美国 CompuDrug 公司（<http://www.compudrug.com>）开发的专门用于预测化合物吸收、分布、代谢、排泄和毒性（ADME/Tox）特征的基于知识的专家系统软件。其中包括用于预测吸收、分布和排泄特征参数的模块：pKalc, PrologP, PrologD, Rule of 5, TPSA；用于预测代谢产物的模块：MetabolExpert, MEXAlert, RetroMEX；用于预测毒性特征的模块：HazardExpert, ToxAlert, Cytotoxicity。

Pallas 软件中模块的原理及应用

pKalc

概念

pKa 是用来评估酸性或碱性化合物失去或得到质子能力的。

原理

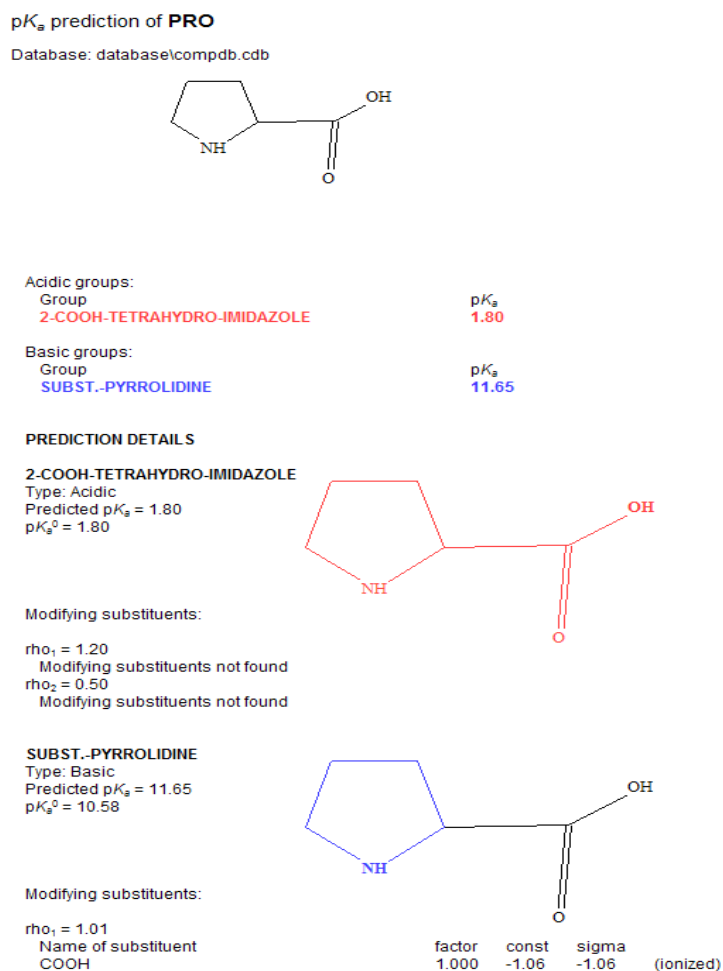
Pallas 中的 pKalc 可以准确地计算有机化合物的 pKa 值（酸碱电离常数的负对数），误差范围为 0.25pKa 范围内。可对任何的有机化合物进行计算，包括芳香酸、异芳香酸和小肽。考虑 Hammett-Taft 电子、立体和其它效应，基于扩展的近 1000 个方程式，使 pKa 值被广泛

应用起来。

应用方案

在化合物合成前，预测酸性和碱性化合物的 pK_a 值。

实例抓图



PrologP

概念

脂水分配系数是构效关系研究中一个重要的物理化学参数；同时，脂水分配系数在药代动力学研究中也具有非常重要的地位。许多药代动力学特征，包括水溶性、脑血穿透以及肠吸收等都与脂水分配系数有着非常密切的关系。因此，脂水分配系数被认为是一个非常重要的药代动力学特征。当实验测定药物的亲脂性很困难或不可能时，它具有更显著的意义。

原理

PrologP 计算 $\lg P$ 时采用了三种算法。其中两种模型是线性的：一种是基于 Rekker 法的片断加和法，另一种是 Ghose-Crippen 法的原子加和法，第三种方法是基于神经网络的模型。根据不同模型得到的最优结果可作进一步选择。

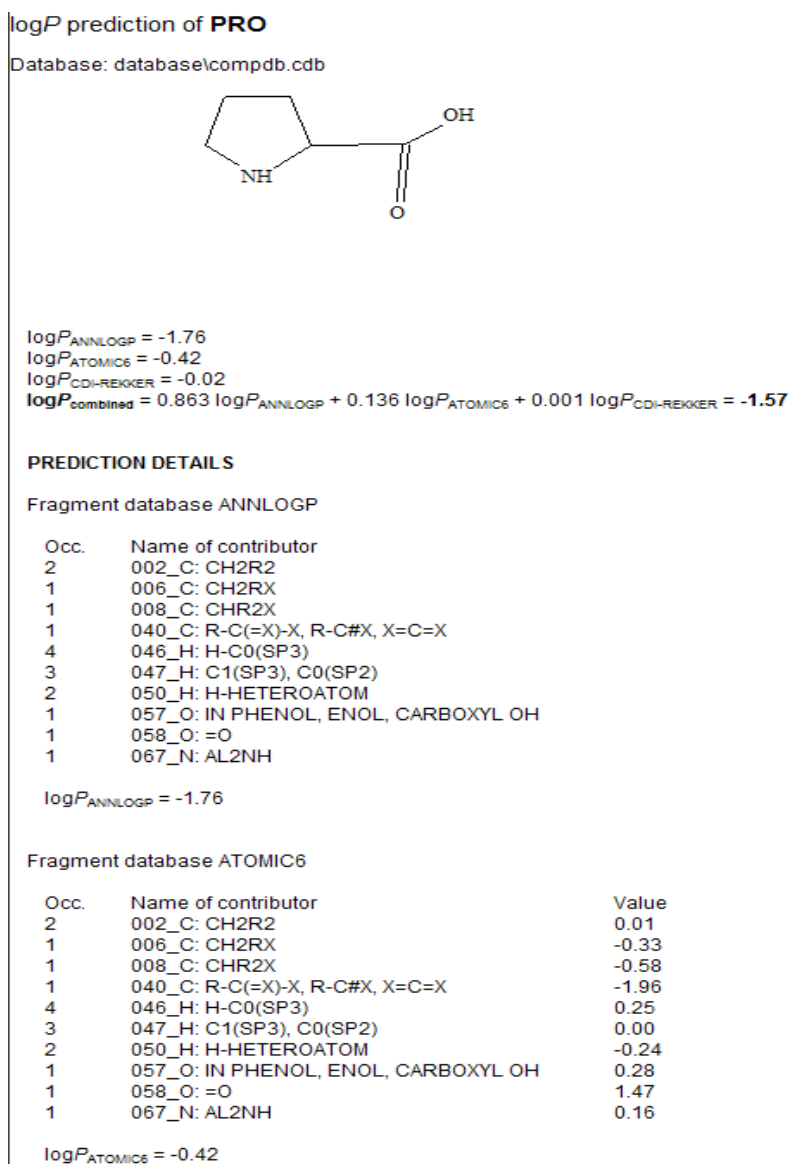
应用方案

在合成化合物之前、组合化学的差异计算中、QSAR 中，预测 logP 值；

预测脑血分配系数，例如采用 Kaliszan 方程： $\lg BB = -0.088 + 0.272 \Delta \lg P - 0.00112 M_m$

预测水溶性，例如采用 Hansch 方程： $\lg S = -1.339 \lg P + 0.987$ ；Yalkowsky 方程： $\lg S = 0.5 - \lg P - 0.01(t_m - 25)$

实例抓图



PrologD

概念

lgD 被称为真实意义上的脂水分配系数，它考虑了化合物电离，即考虑了所有实际存在的结构。

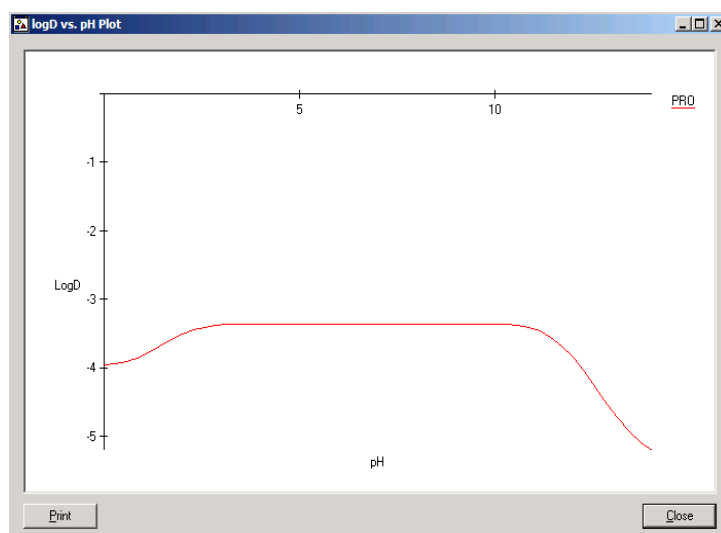
原理

Pallas 软件中的 PrologD 的计算结果可以解释全部可能的解离基团的相互作用(J. Pharm. Sci., 86(7): 865-871, 1997 和 J. Pharm. Sci., 86(10): 1173-1179, 1997)。其结果以易于解释的图形来显示 logP 随 pH 值的变化。

应用方案

在合成化合物之前、组合化学的差异计算中、QSAR 中，预测 logD 值。

实例抓图



Rule of 5

概念

1997 年，Lipinski 对 2287 药物分子的结构特征进行了分析，这 2287 个分子基本上通过了一期临床实验。分析结果表明，如果一个药物具有好的吸收和穿透特性，应该符合“五规则 (Rule of 5)”。这个规则已被广泛用于数据库的初筛中。

原理

Lipinski 五规则的内容如下：

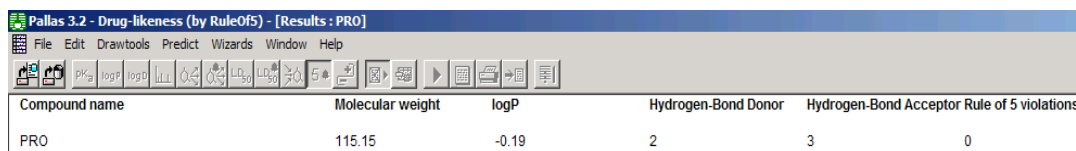
- ①氢键给体数目小于 5；
- ②氢键受体数目小于 10；
- ③相对分子质量小于 500；
- ④脂水分配系数小于 5。

如果化合物分子违背上述五规则中的两条，则该化合物不易在人体内吸收和分布。

应用方案

在合成化合物之前，可以高通量预测 rule of 5 值；

实例抓图



Compound name	Molecular weight	logP	Hydrogen-Bond Donor	Hydrogen-Bond Acceptor	Rule of 5 violations
PRO	115.15	-0.19	2	3	0

TPSA

概念

分子极性表面积（PSA）是一个描述与分子被动传输通过膜相关的概念，它可以预测人体肠吸收、Caco-2 单层渗透性和血-脑屏障渗透。为了简化极性表面的计算，Ertl 等提出了拓扑极性表面积（TPSA）的概念（J Med Chem. 2000 Oct 5, 43(20): 3714-7）。它的基本假设是分子中每种相同原子或基团类型对极性表面积的贡献都是相似的，整个分子的 TPSA 就是所有原子或基团贡献的加和。TPSA 的基本思想和脂水分配系数以及水溶性计算中的加和法基本相似。

原理

TPSA 是基于规则的专家系统，计算的参数是基于已有极性片段数据库的。这些片段的贡献是通过对来自于世界药品库 34810 个药物单个构象 3D PAS 的最小二乘法拟合来确定的。

实际上 TPSA 提供的结果和经典的 3D PSA 的结果是一致的，而计算的速度较经典的快 2 到 3 个数量级。

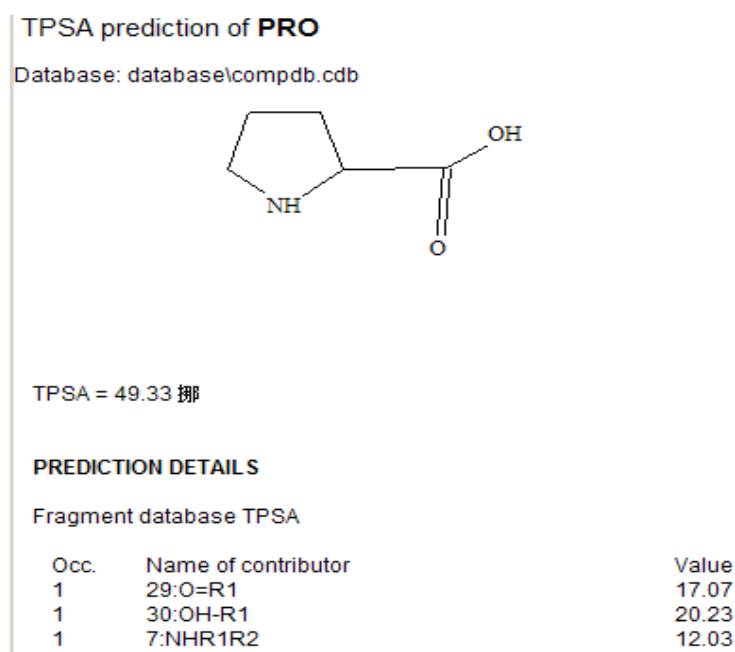
应用方案

在合成化合物之前，可以高通量预测 TPSA 值；

预测脑血分配系数，例如采用 Kelder 方程： $\lg BB = 1.33 - 0.032 \text{TPSA}$ ；Clark 方程： $\lg BB = 0.55 - 0.016 \text{TPSA}$

预测肠通透性，例如：对 Stenberg 等人发表的 14 个化合物， $\text{PSA}_d < 60 \text{\AA}^2$ 时，分子能够被完全吸收； $\text{PSA}_d > 140 \text{\AA}^2$ 时，分子的通透性很差； PSA_d 在 $60 \sim 140 \text{\AA}^2$ 之间时，分子的通透性随极性表面积的增加而逐渐减小。

实例抓图



MetabolExpert

概念

在药物研发过程或药物管理研究阶段，代谢产物的预测是一个非常重要的环节。

原理

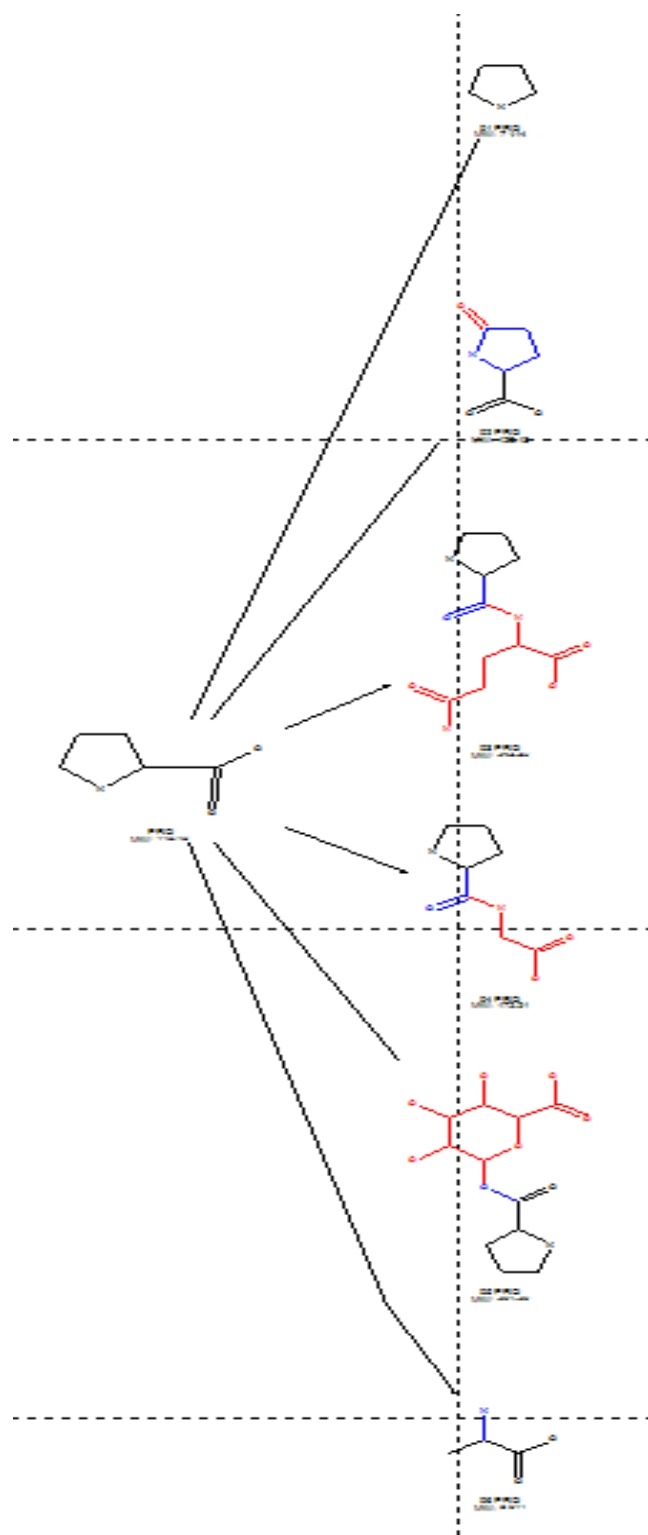
Pallas 软件中的 MetabolExpert 是一个独一无二的预测代谢物结构的工具，它可以预测人体内、植物体内或光降解下的各级 I 相和 II 相代谢产物。MetabolExpert 是一个基于规则的开放系统，也就是说，化学家、代谢研究人员、药物管理专家或者环境管理专家基于代谢结构预测的数据能够理解、扩展、修饰或优化结果。

应用方案

在化合物合成前，可以预测人体内、植物体内或光降解下的各级 I 相和 II 相代谢产物；

在化合物合成前，结合毒性预测专家系统 HazardExpert 预测化合物代谢产物的特征毒性。

实例抓图



MEXAlert

概念

首过效应是指药物在消化道和肝脏中发生的生物转化作用，部分药物被代谢，使最终进入人体循环的原形药物量减少的现象。在化合物合成前考虑代谢问题是非常必要的，可以排除强烈的首过效应或产生有毒代谢物的代谢途径。

原理

Pallas 软件中的 MexAlert 是基于首过效应数据库对化合物首过效应进行预测的模块，界面适合高通量筛选。

应用方案

在化合物合成前，可以高通量预测人体内首过代谢途径和类型。

实例抓图

Compound name	Alert	Count	Reactions
PRO	Probable	3	F22_CONJUGATION WITH GLUTAMINE F23_CONJUGATION WITH GLYCINE F27_FORMATION OF O-GLUCURONIDE II.

RetroMex

概念

新陈代谢过程常常会降低药物的药效，但是有些药物代谢产物的药效要比原来的药物药效更强，这种药物就叫做前药。软药就是在完成一定的疗效之后，可以在体内降解成预期的没有毒性和活性的代谢产物的化合物。

RetroMex 就是主要用于前药和软药设计的。

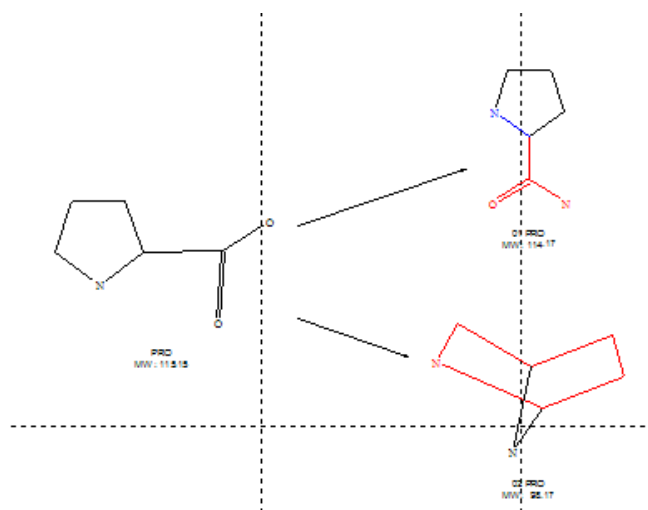
原理

Pallas 软件中的 RetroMex 适用于药物设计，默认的数据库是哺乳动物的基础反应类型。这种预测是基于代谢物的反相表达，通过优先性规则选择出来。

应用方案

对先导化合物（比如生物利用度很低时），预测其前物或软药。

实例抓图



HazardExpert

概念

与其它专家系统相比，Pallas 软件中的 HazardExpert 具有一个与众不同的特点。即在用户输入目标化合物时，不但要求输入具体的结构信息，而且要求指定物种、剂量、暴露途径、持续给药时间等参数。通过各类性质描述符（如 $\lg P$ 、 pK_a ）的计算，配合适当的 QSAR 模型，系统可以模拟分子在生物体内的生物利用度和生物蓄积毒。因此，能够比较全面地评估目标化合物在生物体内的毒性作用。

原理

HazardExpert 使用毒效团模型对未知化合物进行毒性预测。毒效团模型主要通过分析已知的 QSAR 模型、美国 EPA 以及 ITC（Interagency Testing Committee）发表的专题文献得到。HazardExpert 将获取的毒效团结构存储在知识库中，该知识库还包括可能对毒效团活性具有调控作用的结构片段。一旦目标结构中的毒效团被识别出来，系统将根据已有的规则对化合物可能的毒性进行预测，包括致畸、致癌、致突变、致敏、眼刺激、神经毒性和免疫毒性 7 种特征毒性。

HazardExpert 对毒性效应的预测是非常准确的，并且它是一个基于规则的开放性的体系结构，也就是说，化学家、毒性学家、药物管理专家或者环境管理人员基于毒性评估的数据能够理解、扩展、修饰或优化结果。

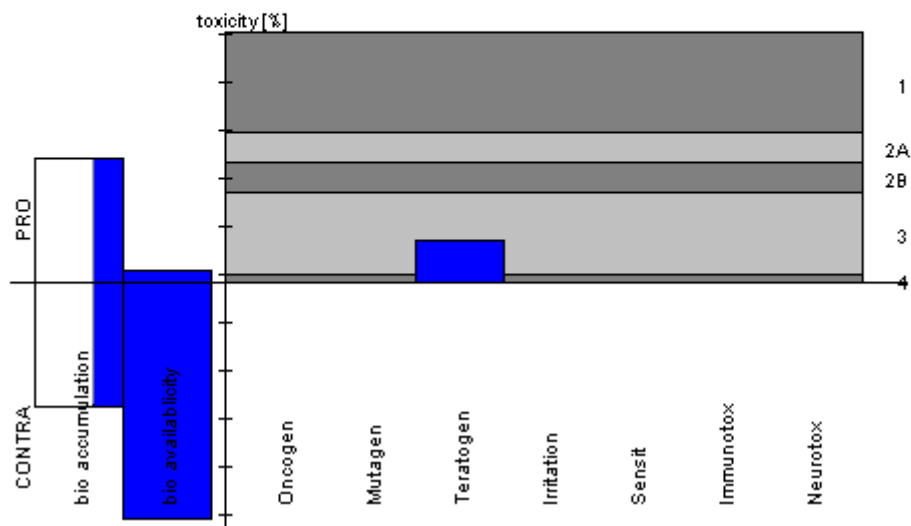
应用方案

在化合物合成前，预测其人类、土壤无脊椎动物、鸟类和鱼类口服和吸入可能存在的七种特征毒性；

结合代谢专家预测模块 MetabolExpert，预测化合物代谢产物的毒性。

实例抓图

Compound Name: PRO
Fragment Name: T_HAR_HAT_HAT08
Species : Mammals(oral)
Duration: Single
Dosage : Medium
logP: -1.71
pKaa: 1.80
pKab: 11.65



ToxAlert

概念

ToxAlert 是一个不可或缺的高通量筛选毒性的工具，在药物设计早期它辅助快速鉴定出有毒的候选药物。

原理

Pallas 软件中的 ToxAlert 采用与 HazardExpert 相同的知识库预测化合物在人体口服给药时的 7 种特征毒性。

应用方案

在化合物合成前，高通量预测其人体口服时的 7 种特征毒性。

实例抓图

HazardExpert Alert Results						
Compound name	Toxicity	Overall tox.	Oncogen.	Mutagen.	Teratogen.	Irritation
PRO	Highly probable	71	0	71	17	0

Cytotoxicity

概念

细胞毒性是指扰乱细胞生长、分化及发挥功能的重要组分或在染色体分裂前某些阶段中扰乱其活动。对细胞具有毒性的药物称为细胞毒性药。在新药开发过程中，排除细胞毒性化合物可以帮助我们降低药物研发的费用。

原理

Cytotoxicity 使用由 30000 个差异性较大的分子组成的集合，这些化合物来源于 19 不同的合成库，采用一种基于人工神经网络的非线性方法高准确率地预测细胞毒性。

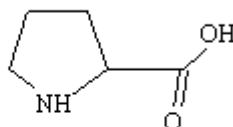
应用方案

在合成化合物之前，可以快速预测细胞毒性值。

实例抓图

Cytotoxicity prediction of **PRO**

Database: databaselcompdb.cdb



Cytotoxicity: not probable

Cytotoxicity index = 0.03

PREDICTION DETAILS

Fragment database: Cytotoxicity2006

Occ.	Name of contributor
2	002_C: CH2R2
1	006_C: CH2RX
1	008_C: CHR2X
1	040_C: R-C(=X)-X, R-C#X, X=C=X
4	046_H: H-C0(SP3)
3	047_H: C1(SP3), C0(SP2)
2	050_H: H-HETEROATOM
1	057_O: IN PHENOL, ENOL, CARBOXYL OH
1	058_O: =O
1	067_N: AL2NH

硬件要求:

主机处理器: 奔 3 以上

操作系统: Windows、UNIX/Linux 和 Web

其它: USB 接口