

Н.А. Зефирова и О.Н. Зефирова: У нас возник вопрос по Вашей презентации (на конгрессе Человек и Лекарство), который касается результатов прогноза мутагенности. Учитывается ли в используемых для этого программах возможность соединений интеркалировать в молекулу ДНК? Так, производные изображенного на слайде 7 бензимидазола, вполне могут быть такими интеркаляторами, поэтому интересно, какая для них мутагенность предсказывается?

П.М. Васильев: Здравствуйте, уважаемый Николай Алексеевич, уважаемая Ольга Николаевна!

Для консенсусной оценки мутагенности использовались следующие программы и on-line ресурсы: PASS — мутагенность по тесту Эймса с *Salmonella typhimurium* и просто мутагенность без спецификации;

admetSAR — мутагенность по тесту Эймса;

pkCSM — мутагенность по тесту Эймса;

ProTox — просто мутагенность без спецификации.

Возможно, в PASS и в ProTox интеркалируемость тоже учитывается, но прямо об этом в ничего не сказано.

Что касается производных бензимидазола, то мы прогнозировали ADMET только для одной структуры с высокой прогнозной RAGE-ингибирующей активностью.

В презентации это BIF-0023, для него индексы опасности:

канцерогенность — 0.00;

мутагенность — 0.25;

генотоксичность — 1.00 (по оценке только в одной программе admetSAR по данным в микроядерном тесте).

Таким образом, это соединение не канцероген (95% канцерогенов проявляют мутагенную активность в тесте Эймса),

не очень-то мутаген и при этом весьма вероятно может повреждать ДНК.

Относительно возможного механизма прогнозируемого генотоксического эффекта ничего сказать нельзя, но вполне вероятно, что это может быть связано с интеркаляцией.

Дополнительно добавлю, что около 10 производных имидазобензимидазола мы экспериментально изучили в кометном тесте на способность повреждать ДНК.

ДНК-повреждающая активность у изученных нами соединений отсутствует.

Правда, это не BIF-0023, в структуру которого входит бифенил; возможно, именно этот фрагмент и порождает прогнозную генотоксичность.

Спасибо за интересный вопрос, который мне помог самому кое в чем разобраться;

правда, пришлось немного покопаться в данных и в литературе,

Всегда Ваш,

Павел Васильев