

*Волгоградский государственный медицинский университет  
Научный центр инновационных лекарственных средств  
Лаборатория информационных технологий в фармакологии  
и компьютерного моделирования лекарств*



# **СЕТЕВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СИСТЕМНОЙ МУЛЬТИТАРГЕТНОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ**

*Васильев Павел Михайлович*



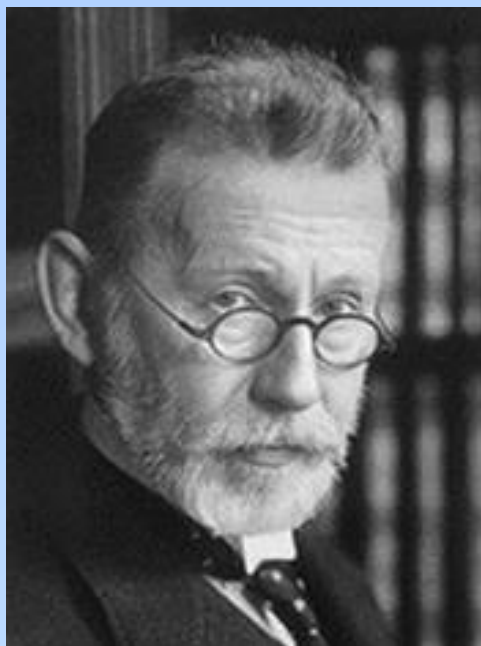
**ВолгГМУ**



**НЦИЛС**

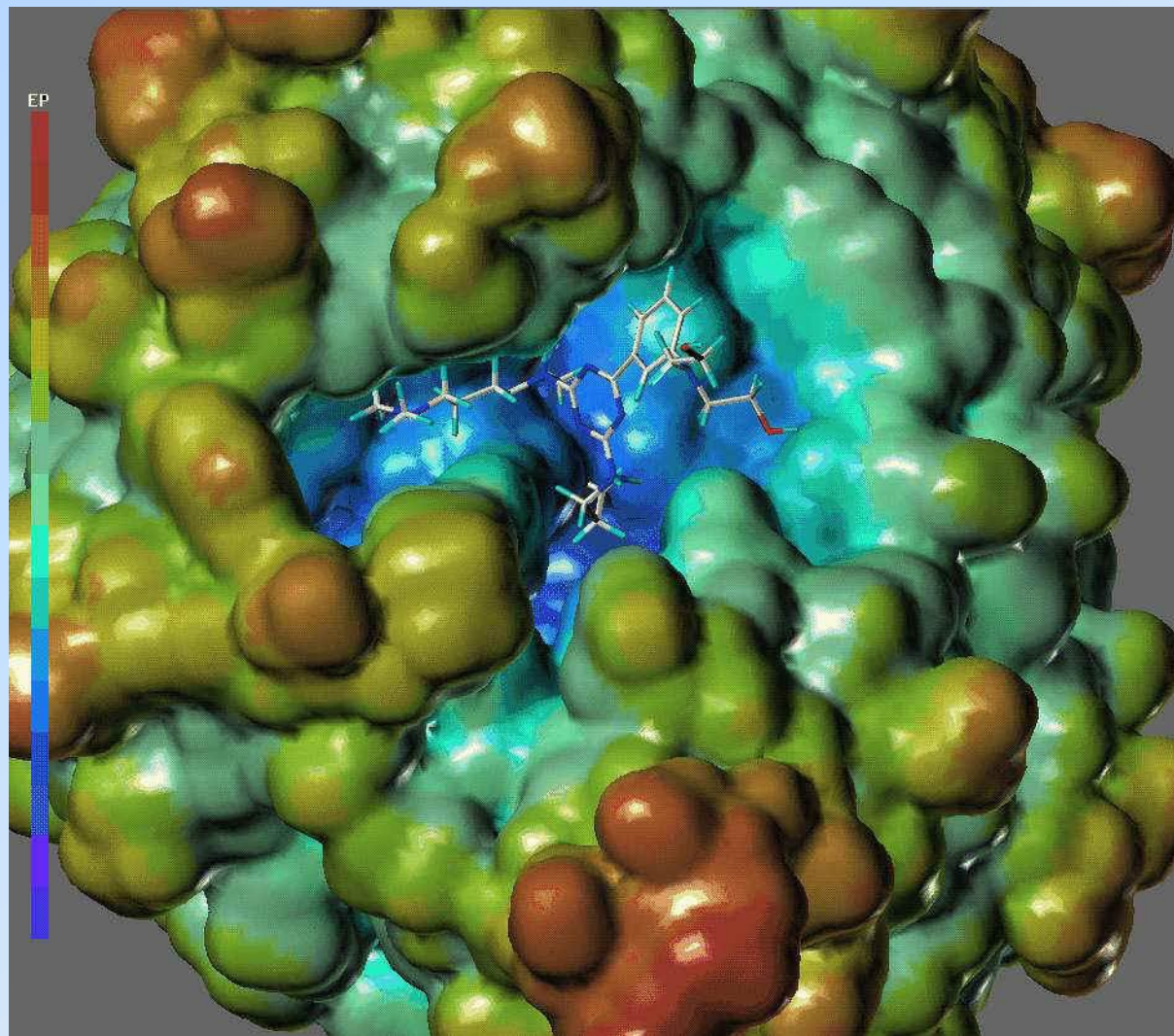


# Монотаргетность как догма молекулярной фармакологии

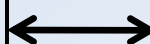


Paul Ehrlich

Концепция  
«магической пули»  
*Magische Kugel*  
1892



Болезнь

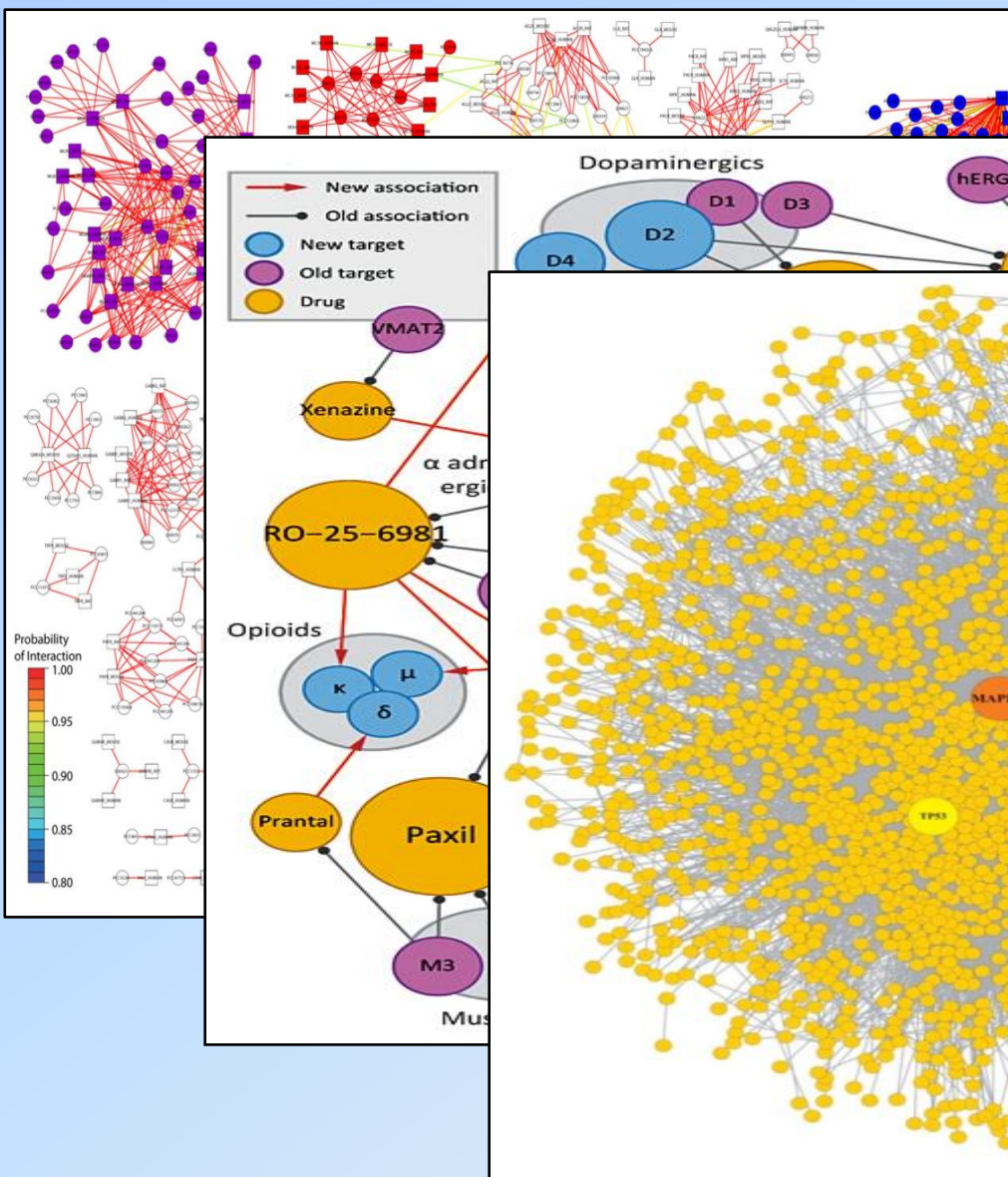


Мишень



Лекарство

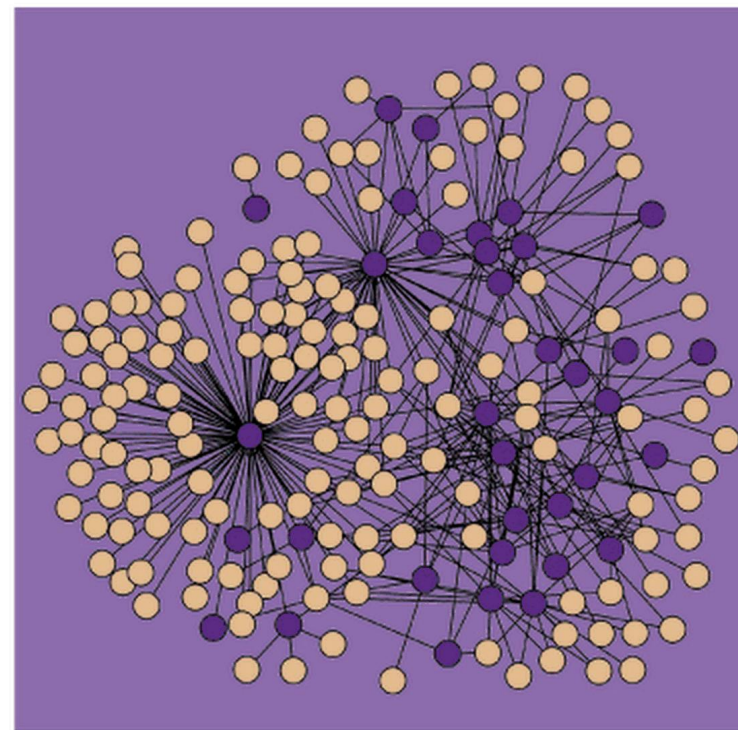
# От монотаргетных к мультитаргетным лекарствам



RSC Drug Discovery

Edited by J. Richard Morphy and C. John Harris

## Designing Multi-Target Drugs



RSC Publishing

**RAGE-ингибиторы**

**Корректоры стрессорного  
ответа**

**Дегликирующая активность**

**Блокирование  
цитокинового шторма**

**Подготовка**

**ИСХОДНЫХ**

**данных**

# Формирование баз данных известных соединений

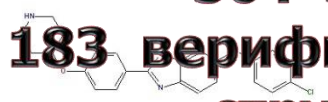
ChEMBL

wellcome trust

### RAGE Antagonists ChEMBL 2018 v03

Structure

**364 записи**  
**183 верифицированных**  
**структуры**  
**RAGE-ингибиторов**



Моl\_ID Brutto formula Mol weight  
1 C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 420.8

COMPOUND\_KEY - Code MOL\_PREF\_NAME  
9

CMPO\_CHEMBLID - MOLPRENO - ALOOP - PSA  
CHEMBL3594424 1953029 5.06 56.52

References and Comments  
Comments  
Bioorg. Med. Chem. (2015) 23:15-4919

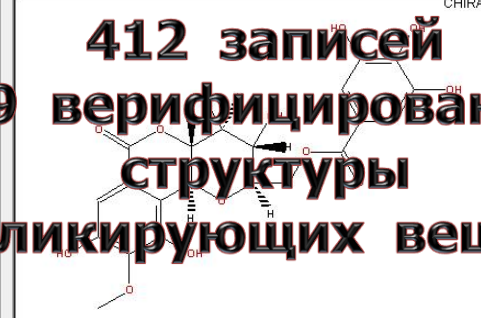
DOC\_ID DOC\_CHEMBLID PUBMED\_ID  
92795 CHEMBL3593222 26051601

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ  
ВИДЕТЕЛЬСТВО  
в государственной регистрации баз данных  
2019620160  
«Ингибиторы рецепторов конечных продуктов гликирования»  
«Валерий Павлович Михайлов (RU), Юлия Елена Рафайлова (RU), Светлана Александровна Алексеева (RU), Кристина Андреевна Николаева (RU), Варфоломеевна Виктория Викторовна (RU), Клавдия Викторовна Геннадиевна (RU)»  
Заявка № 2019020045  
Дата поступления: 11 января 2019 г.  
Дата государственной регистрации в Реестре баз данных: 24 января 2019 г.  
Руководитель Федеральной службы по интеллектуальной собственности

### Deglycation Substances v07 10 September 2020

Structure

**412 записей**  
**199 верифицированных**  
**структуры**  
**дегликирующих веществ**



Моl\_ID Brutto formula Mol weight  
1 C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>13</sub> 480.3

Molecule (ChEMBLID) Code Levels  
CHEMBL1808739 DeGly-0002 high

Inhibition of recombinant end product Escherichia amyloid beta after 60 mins

Assay Type B

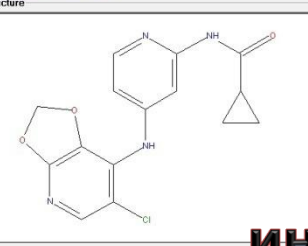
Target Homo sapiens

Reference J. Med. Chem. (2012) 55:21-9120

### BTK Inhibitors v06 19 February 2021

Structure

**25 266 записей**  
**14 935 верифицированных**  
**структур**  
**ингибиторов BTK, IRAK1, JAK1, JAK3, TYK2**



Моl\_ID Formula MolWeight Salt\_Component  
1 C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub> 332.7

Compound Codes & Names  
MolfileName CODE - Molecule ChEMBL ID  
CHEMBL3818173 CHEMBL3818173

Molecule Name Compound\_Key  
21

Documents  
Document ChEMBL\_ID Document\_Journal Document\_Year  
CHEMBL3817995 MedChemComm 2016

Моl\_ID\_v01 Моl\_ID\_v02 Моl\_ID\_v04 Моl\_ID\_v05  
32 26 24 1

### IRAK1 Inhibitors v10 - Final 18 February 2021

Structure

Моl\_ID Formula MolWeight Salt\_Component  
1 C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O 213.2

Compound Codes & Names  
MolfileName CODE - Molecule ChEMBL ID  
CHEMBL225519 CHEMBL225519

Molecule Name Compound\_Key  
SID103905167

Documents  
Document ChEMBL\_ID Document\_Journal Document\_Year  
CHEMBL1201862

Моl\_ID\_v01 Моl\_ID\_v07 Моl\_ID\_v09  
37 37 37

### JAK1 Inhibitors v10 - Final 12 February 2021

Structure

Моl\_ID Formula MolWeight Salt\_Component  
1 C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub> 240.3

Compound Codes & Names  
MolfileName CODE - Molecule ChEMBL ID  
CHEMBL2322135 CHEMBL2322135

Molecule Name Compound\_Key  
5

Documents  
Document ChEMBL\_ID Document\_Journal Document\_Year  
CHEMBL2321825 Bioorg. Med. Chem. Lett. 2013

Моl\_ID\_v02 Моl\_ID\_v06 Моl\_ID\_v09  
45 35 35

as inhibition of binding to

# Кластеризация фармакологической активности

**Унификация и объединение методик**

**RAGE-ингибиторы — 8**

**Дегликирующие соединения — 74**

**Ингибиторы киназ — 2100**

**Метод k-средних**

**4 класса активности**

**High, Moderate, Low, Inactive**

Variable	Cluster No. 1	Cluster No. 2	Cluster No. 3
Inhib	63.63278	93.15059	29.47273

Cluster Number	No. 1	No. 2	No. 3
No. 1	0.00000	871.3011	1166.909
No. 2	29.51781	0.0000	4054.870
No. 3	34.16005	63.6779	0.000

Variable	Cluster No. 1	Cluster No. 2	Cluster No. 3
log(1/IC50)	3.376441	4.259640	5.064370

Cluster Number	No. 1	No. 2	No. 3
No. 1	0.000000	0.780040	2.849103
No. 2	0.883199	0.000000	0.647590
No. 3	1.687929	0.804730	0.000000

Variable	Between SS	df	Within SS	df	F
log(1/IC50)	75.30598	2	7.703372	174	850.4

Variable	Mean	Standard Deviation	Variance
log(1/IC50)	3.376441	0.201177	0.040472

Variable	Mean	Standard Deviation	Variance
log(1/IC50)	4.259640	0.222052	0.049307

Variable	Mean	Standard Deviation	Variance
log(1/IC50)	5.064370	0.203475	0.041402

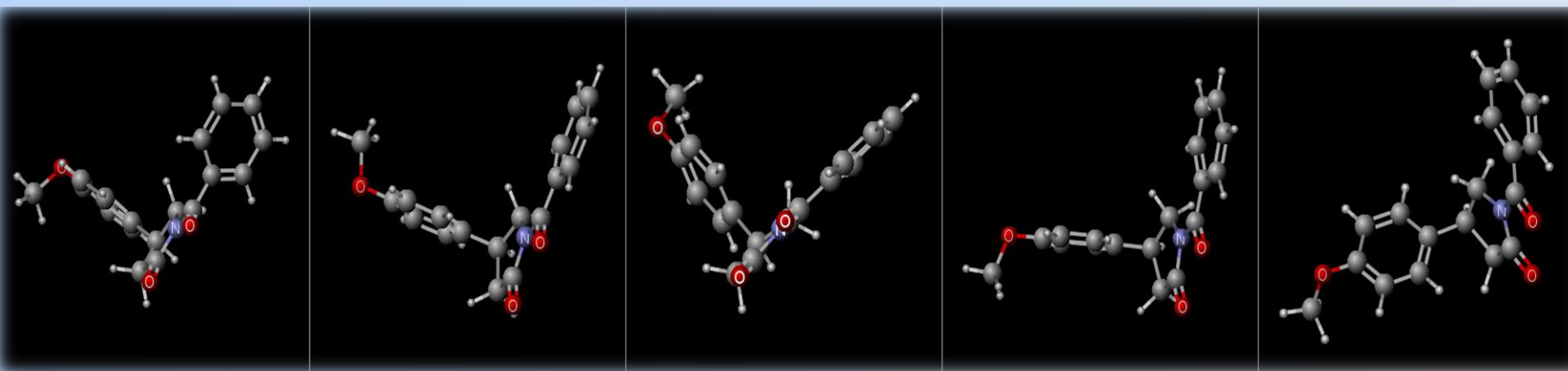
Members of Cluster Number and Distances from Respect Cluster contains 59 cases	Distance
361.000000	0.412706
192.000000	0.375586
388.000000	0.371192
377.000000	0.352345

Members of Cluster Number and Distances from Respect Cluster contains 71 cases	Distance
348.000000	0.395968
108.000000	0.361599
144.000000	0.357083
52.000000	0.352970



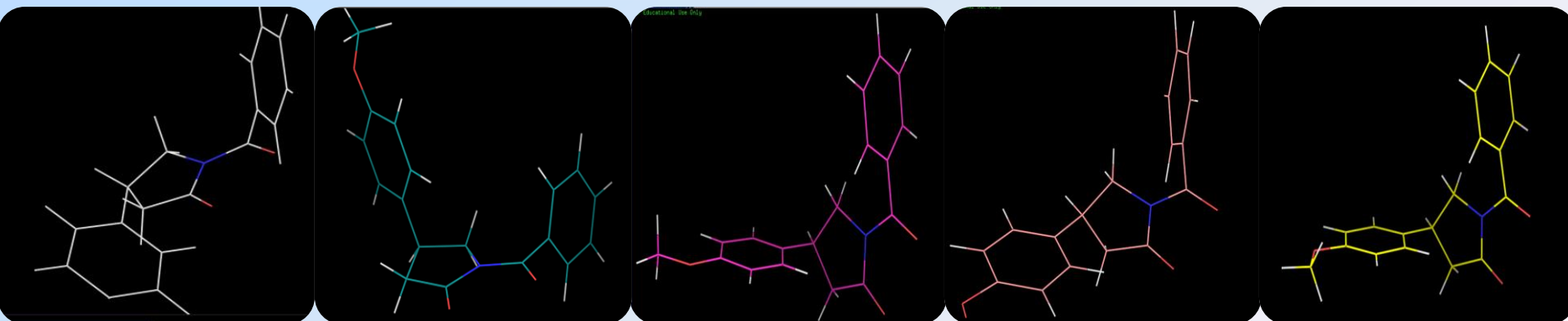
# Подготовка лигандов

## Молекулярная механика MarvinSketch 17.1.23 Генерация 10 конформеров



## Квантовая химия MORAC2016

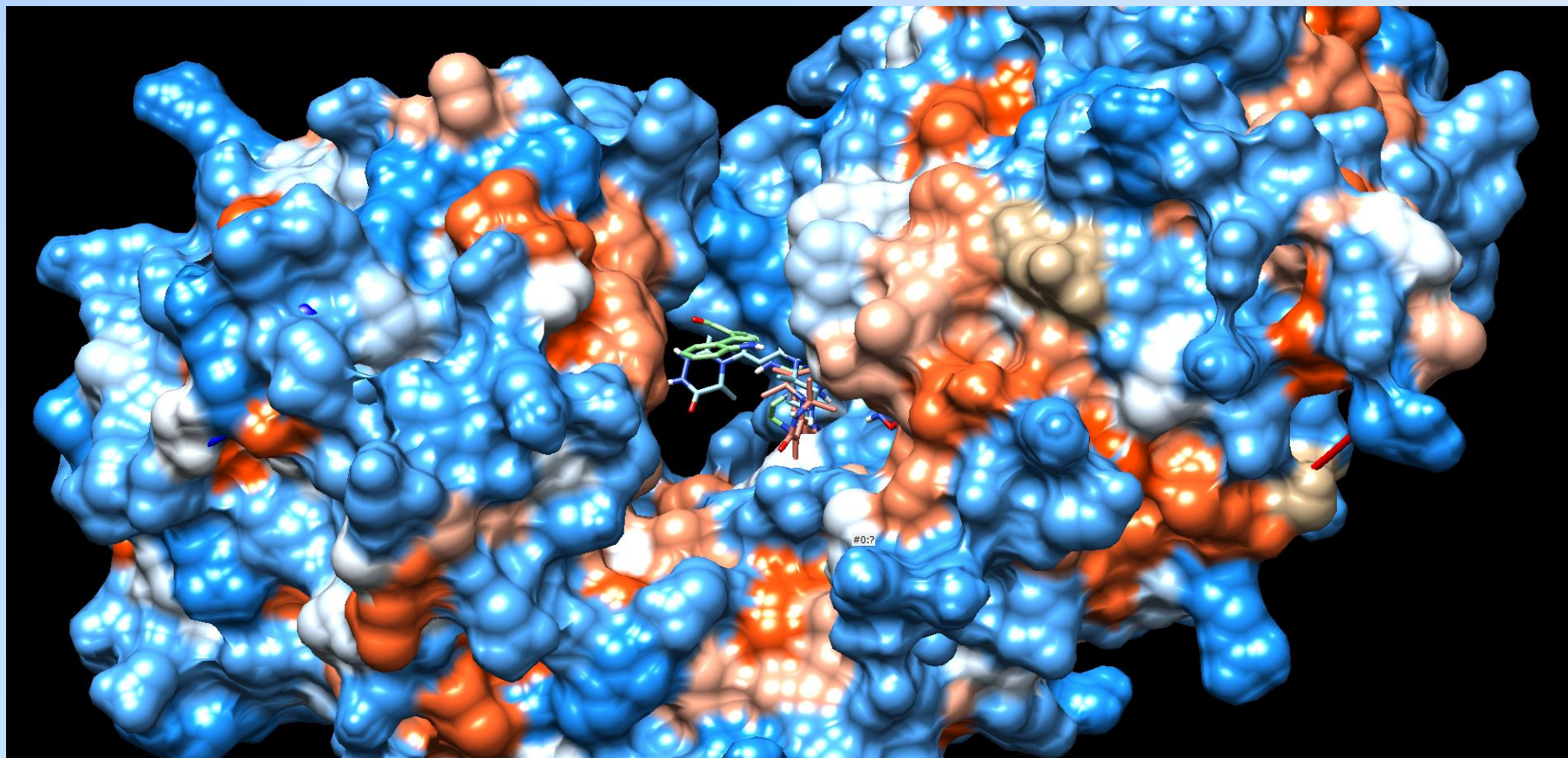
## Оптимизация и выбор лучшей конформации



# Ансамблевый докинг

**PyRx 0.8, AutoDock Vina 1.1.2**

Каждый лиганд в каждую 3D-модель по 5 раз в 10 конформациях  
Всего рассчитано **>2 млн. энергий докинга**



$$\Delta E_{ij} = \min(\Delta E_{ijkl})$$

**Консенсусная  
ансамблевая  
нейросетевая**

**мультитаргетная модель**

**RAGE-ингибирующей  
активности**



# Выявление и валидация релевантных биомишеней

14 узлов  
 78 возможных мишеней  
 34 релевантных мишеней  
 826 3D-моделей  
 102 валидных 3D-модели

- Publications
- Feature viewer
- Feature table
- None
- Function
  - Names & Taxonomy
  - Subcellular location
  - Pathology & Biotech
  - PTM / Processing
  - Expression
  - Interaction
  - Structure
  - Family & Domains
  - Sequences (1+)
  - Similar proteins

Abstract  
 Free full text  
 Full text

Publication dates  
 5 years  
 10 years  
 Custom range...

Species  
 Humans  
 Other Animals

Clear all

Show additional filters

**Protein Data Bank in Europe**  
 Bringing Structure to Biology

PDBe > 3iw4

Crystal structure of PKC a

Source organism: *Homo sapiens*

Primary publication:  
 Discovery of 3-(1H-indol-3-yl)-4-(AEB071), a potent and selective inhibitor of protein kinase C  
 Wagner J, von Matt P, Sedrani R, Altmann J, Strauss A, Cowan-Jacob SW, Beerli C, J. Med. Chem. 52 6193-6 (2009)  
 PMID: 19827831

Function and Biology

Reaction catalysed:  
 ATP + a protein = ADP + a protein

Biochemical function:  not known

Biological process:  not known

Cellular component:  not known

Sequence domains:

- AGC-kinase, C-terminal
- Protein kinase domain
- Protein kinase, C-terminal
- Protein kinase, ATP binding site
- Serine/threonine-protein kinase
- Classical Protein Kinase C alpha
- Protein kinase-like domain superfamily

Advanced Search

Search

Help Contact

"[Title/abstract] & "diabetes"[Title/abstract] |

Advanced Search

Help

Per page: 20

Send to

Filters: Manage Filters

Sort by:

Services Research Training About us

Protein Data Bank in Europe

Bringing Structure to Biology

Search

Examples: hemoglobin, BRCA1\_HUMAN

Advanced search

Feedback

**ModBase: Database of Comparative Protein Structure Models**

Sali Lab Home ModWeb ModLoop ModBase ModEval PCSS FoXS IMP ModPipe

ModBase Home ModBase Datasets for User:Anonymous User Login Help News Contact Current Datasets

**Model Overview**

Go to Sequence Overview

Search Summary

Perform Action on Selected Model(s)  Check model(s), then select option Search

69 matches found. [HITS 1-50] Next models

**LigandScout 4.2.1**

**LigPlus 1.4.5**

VMD 1.9.2

# Построение ансамблевой нейросетевой модели

Ингибирование RAGE от энергии докинга в 34 биомишени

**3 уровня активности**

Active neural networks

Net. ...	Net. name	Training ...	Test p...	Algorit...	Error fu...	Hidden ...	Output ...
1	MLP 22-1...	78.9115646	80.555...	BFGS 31	SOS	Exponen...	Logistic
2	MLP 22-1...	89.115646	86.111...	BFGS 31	SOS	Exponen...	Logistic
3	MLP 22-1...	78.9115646	80.555...	BFGS 31	SOS	Exponen...	Logistic
4	MLP 22-1...	78.911565	80.555...	BFGS 15	SOS	Logistic	Logistic
5	MLP 22-9-2	78.231293	80.555...	BFGS 11	SOS	Identity	Tanh
6	MLP 22-1...	78.911565	80.555...	BFGS 9	SOS	Tanh	Logistic

**7 вариантов сэмплинга для каждого уровня активности**

**4000 обученных нейросетей для каждого варианта сэмплинга**

Select/Deselect active networks Delete networks

Neural network training in progress...

Building network 145 (MLP 22-10-2, exp, logistic)

Cycle=40: **1 лучшая нейросеть**

Classification rate: Train=85.034, Test=75

**3 ансамбля по 7 нейросетей в каждом ансамбле**

Ensemble  Targets  Square res.

Standalones  Accuracy  Variables

Predictions  Standard res.

Options

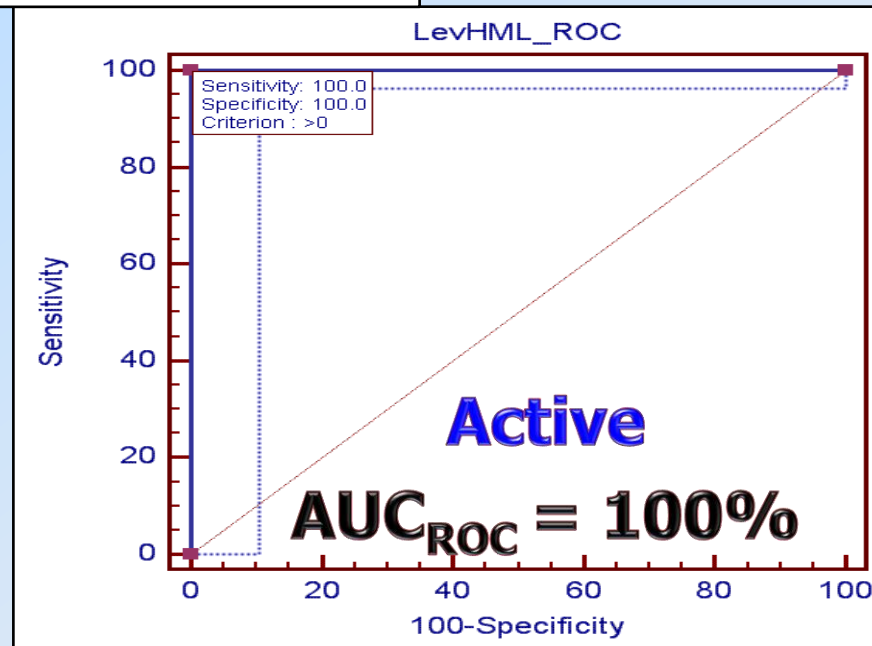
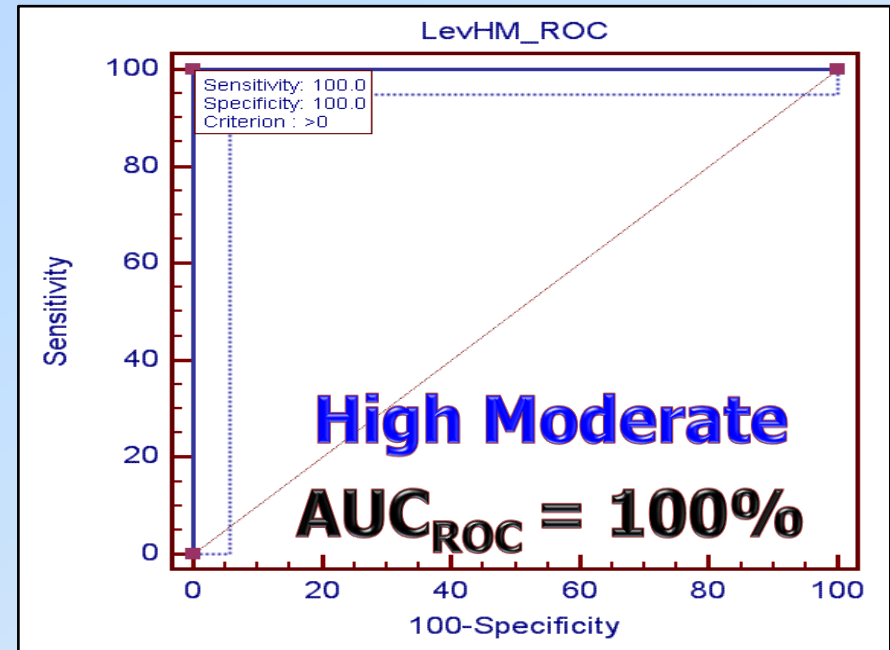
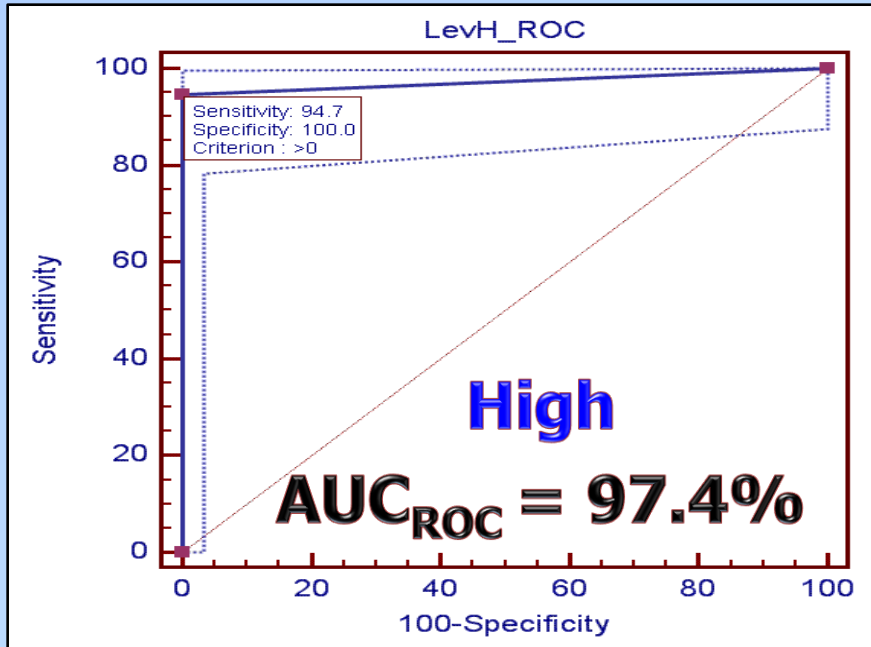
Sample

Train  Test  Validation  Missing

**Всего обучено >100 тыс. сетей**

**Statistica 8.0**

# ROC-анализ консенсусной нейросетевой модели



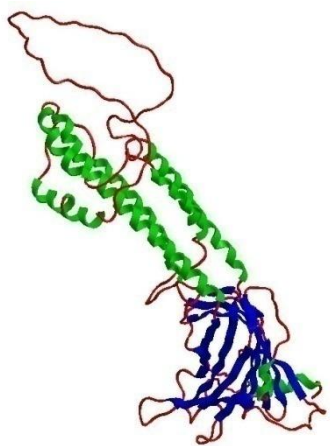
# Консенсусный прогноз RAGE-ингибирующей активности

Code	High				HighMod				HighModLow				High Full Consensus				Moderate Full Consensus			
	Cons>=4	Cons>=5	Cons>=6	Cons=7	Cons>=4	Cons>=5	Cons>=6	Cons=7	Cons>=4	Cons>=5	Cons>=6	Cons=7	Cons>=4	Cons>=5	Cons>=6	Cons=7	Cons>=4	Cons>=5	Cons>=6	Cons=7
14080					hm	hm			hml	hml	hml	hml					1	1		
14091					hm				hml	hml	hml	hml					1			
14102					hm	hm	hm	hm	hml	hml	hml	hml					1	1	1	1
23					hm	hm			hml	hml	hml	hml					1	1		
26					hm				hml	hml	hml						1			
35					hm	hm			hml	hml	hml						1	1		
38					hm				hml								1			
5	h				hm				hml	hml	hml		1							
AZH-0143	h	h	h		hm				hml	hml	hml		1							
K-215					hm	hm	hm	hm	hml	hml							1	1		
SUM-0018					hm	hm	hm		hml	hml	hml						1	1	1	
SUM-0026					hm				hml								1			
TONS-0462	h				hm	hm			hml	hml			1					1		
Osha01					hm	hm			hml	hml							1	1		
Osha02					hm	hm	hm		hml	hml	hml						1	1	1	
Osha03					hm	hm	hm	hm	hml	hml	hml	hml					1	1	1	
Osha04					hm	hm	hm		hml	hml	hml						1	1	1	
Osha07	h	h	h		hm	hm	hm		hml	hml	hml	hml	1	1	1					
Osha10					hm	hm	hm	hm	hml								1			
Osha11	h	h	h		hm	hm	hm	hm	hml	hml	hml	hml	1	1	1					1
Osha12					hm				hml	hml							1			
Osha21					hm	hm	hm	hm	hml	hml	hml						1	1	1	
Osha22	h				hm				hml	hml			1							
Osha26					hm				hml	hml							1			
Oshi09	h				hm	hm			hml	hml	hml		1					1		
Oshi10	h	h	h		hm	hm	hm	hm	hml	hml	hml		1	1	1					
Oshi11	h				hm	hm			hml	hml	hml		1					1		
Oshi12					hm	hm			hml	hml	hml	hml					1	1		
Oshi21					hm	hm			hml	hml	hml	hml					1	1		
Oshi37					hm	hm	hm		hml	hml	hml	hml					1	1	1	
1sha30	h	h			hm	hm			hml	hml	hml		1	1						
1sha35					hm	hm			hml								1			
1sha36					hm				hml	hml	hml						1			
1sha44					hm	hm	hm		hml	hml	hml	hml					1	1	1	
1sha45					hm	hm			hml	hml							1	1		
1sha46					hm	hm			hml	hml	hml						1	1		
1sha53	h	h	h	h	hm	hm	hm		hml	hml	hml	hml	1	1	1					
1shadr01	h				hm	hm			hml	hml	hml	hml	1					1		

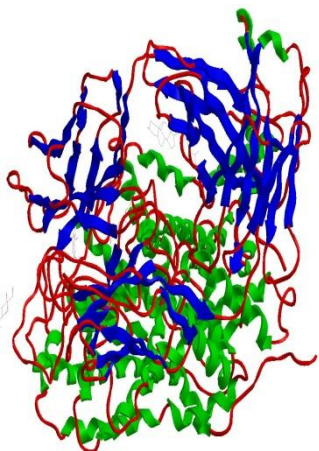


**Системная нейросетевая  
мультитаргетная модель  
корректоров  
стрессорного ответа**

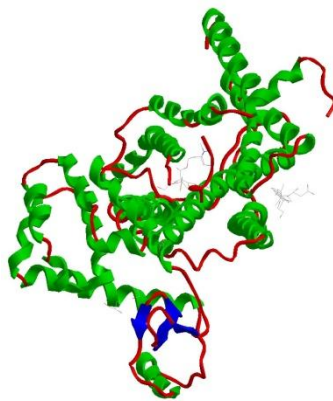
# Биомишени системного стрессорного ответа



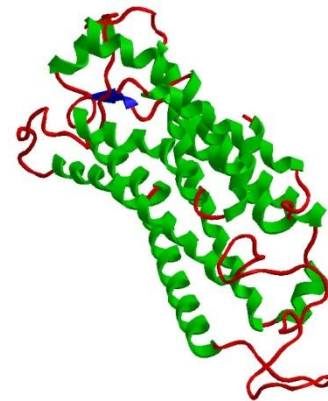
5-HT3A



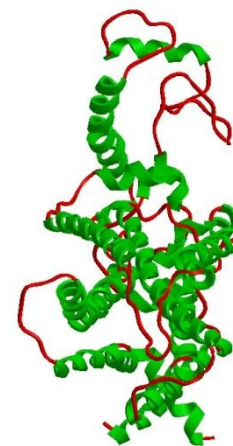
SERT



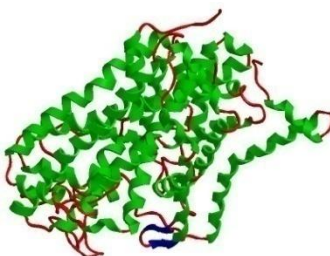
CHRM1



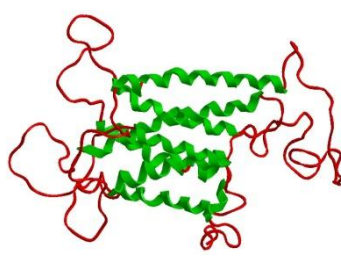
DRD1



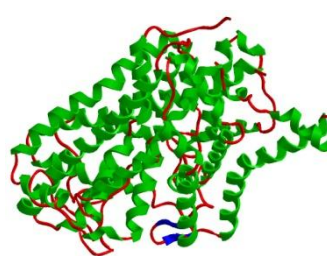
DRD2



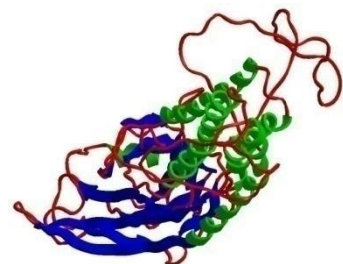
DAT



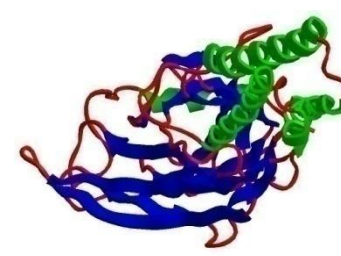
ADRA1A



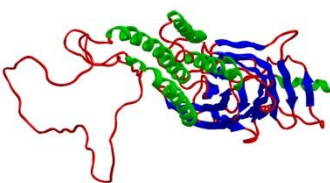
NET



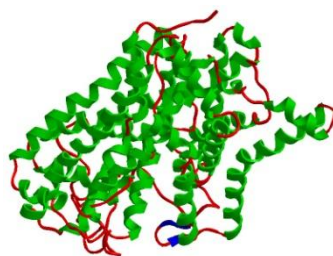
GABRA1



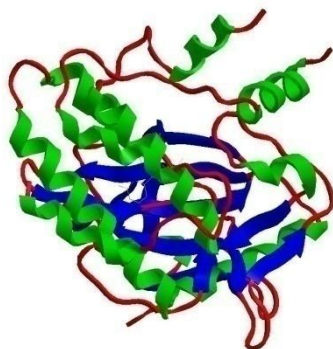
GABRB2



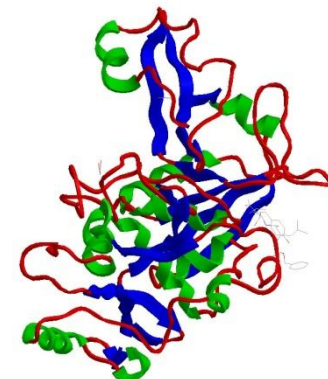
GABRG2



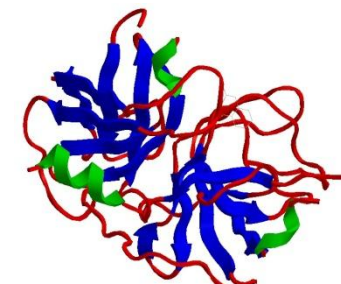
GAT1



JAK3



CAPN1



CFD

# Построение нейросетевых моделей

Ингибирование SERT или NET от энергии докинга в 13 биомешеней

The screenshot displays the 'SANN - Results: TDAz\_L17\_forANN' window in Statistica 8.0. It features a table of active neural networks and a 'Neural network training in progress...' dialog box.

Net ...	Net name	Training ...	Test p...	Algorit...	Error fu...	Hidden ...	Output ...
1	MLP 13-1...	0.978517	0.938412	BFGS 40	SOS	Exponen...	Logistic
2	MLP 13-1...	0.970093	0.933601	BFGS 37	SOS	Tanh	Logistic
3	MLP 13-5-1	0.977595	0.927586	BFGS 42	SOS	Exponen...	Logistic
4	MLP 13-6-1	0.986012	0.93904	BFGS 6	SOS	Tanh	Logistic
5	MLP 13-9-1	0.979347	0.924715	BFGS 34	SOS	Exponen...	Logistic
6	MLP 13-1...	0.979780	0.930599	BFGS 44	SOS	Exponen...	Expon...

Annotations on the table:

- Red text: 500 обученных сетей (500 trained networks)
- Blue text: 50 отобранных (50 selected)
- Black text: 1 лучшая (1 best)

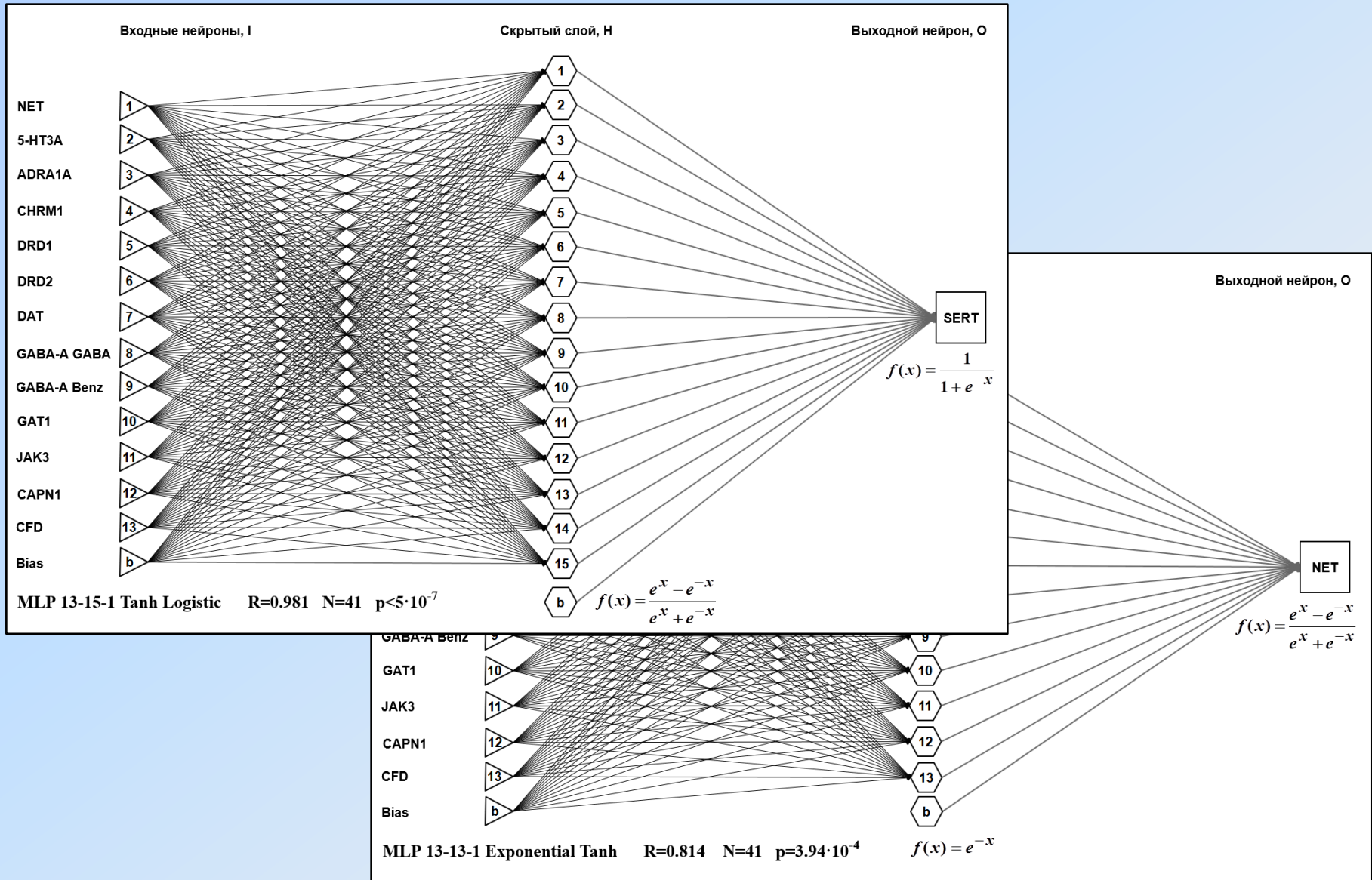
The 'Neural network training in progress...' dialog box shows:

- Building network 18 (MLP 13-12-1, logistic, tanh)
- Cycle=20:
- Error: Train=0.00402432, Test=0.00868853
- Buttons: Cancel, Next, Finish
- Options: Ensemble, Standalones and ensemble, Targets, Output, Residuals, Standard res., Square res., Confidence it, Variables
- Sample options: Train, Test, Validation, Missing

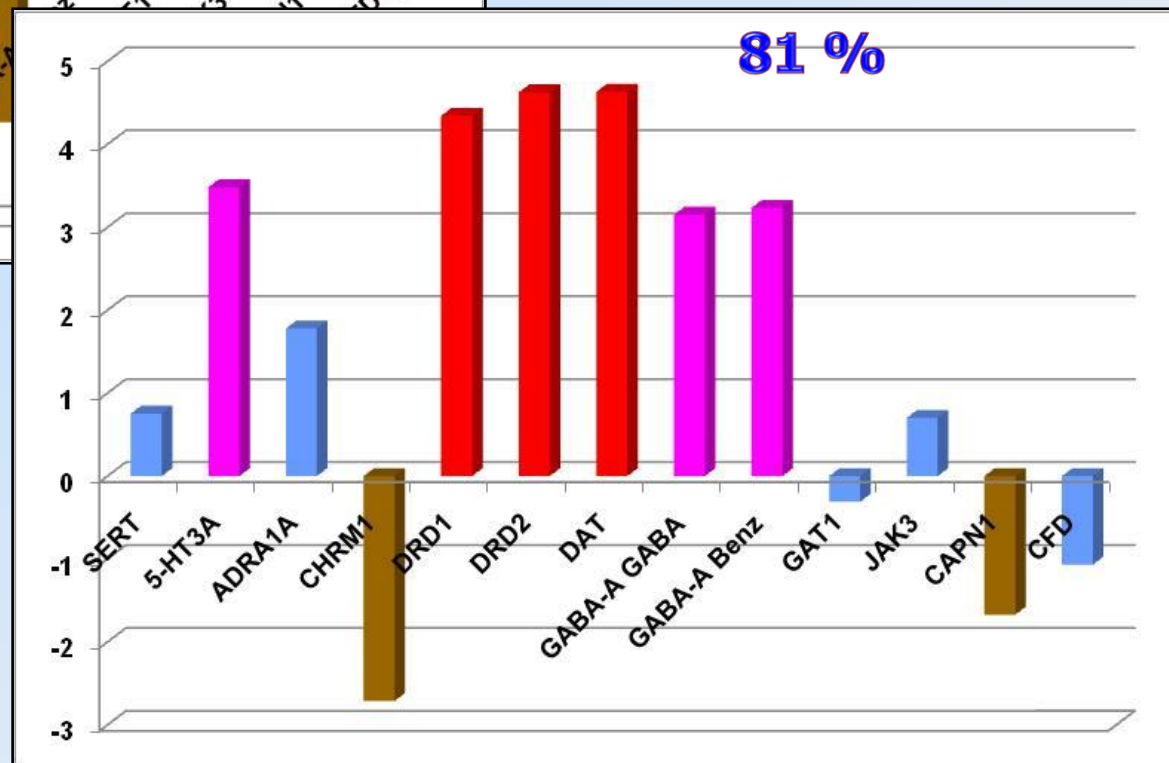
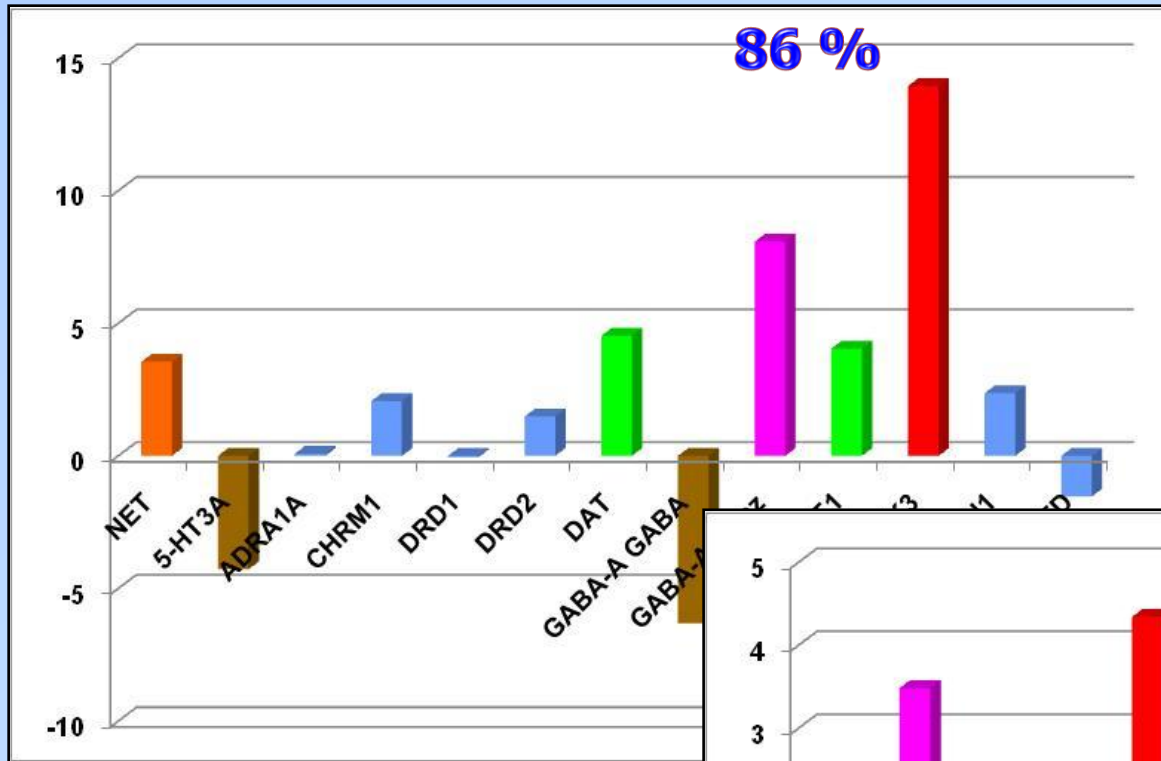
**Statistica 8.0**

# Сетевые модели ингибирования SERT и NET

## Ингибирование SERT и NET от энергии докинга в 13 других мишеней



# Анализ сензитивности моделей



**Значимые биомаркеры**

**для коррекции**

**стрессорного ответа**

**JAK3**

**SERT**

**NET**

**DAT**

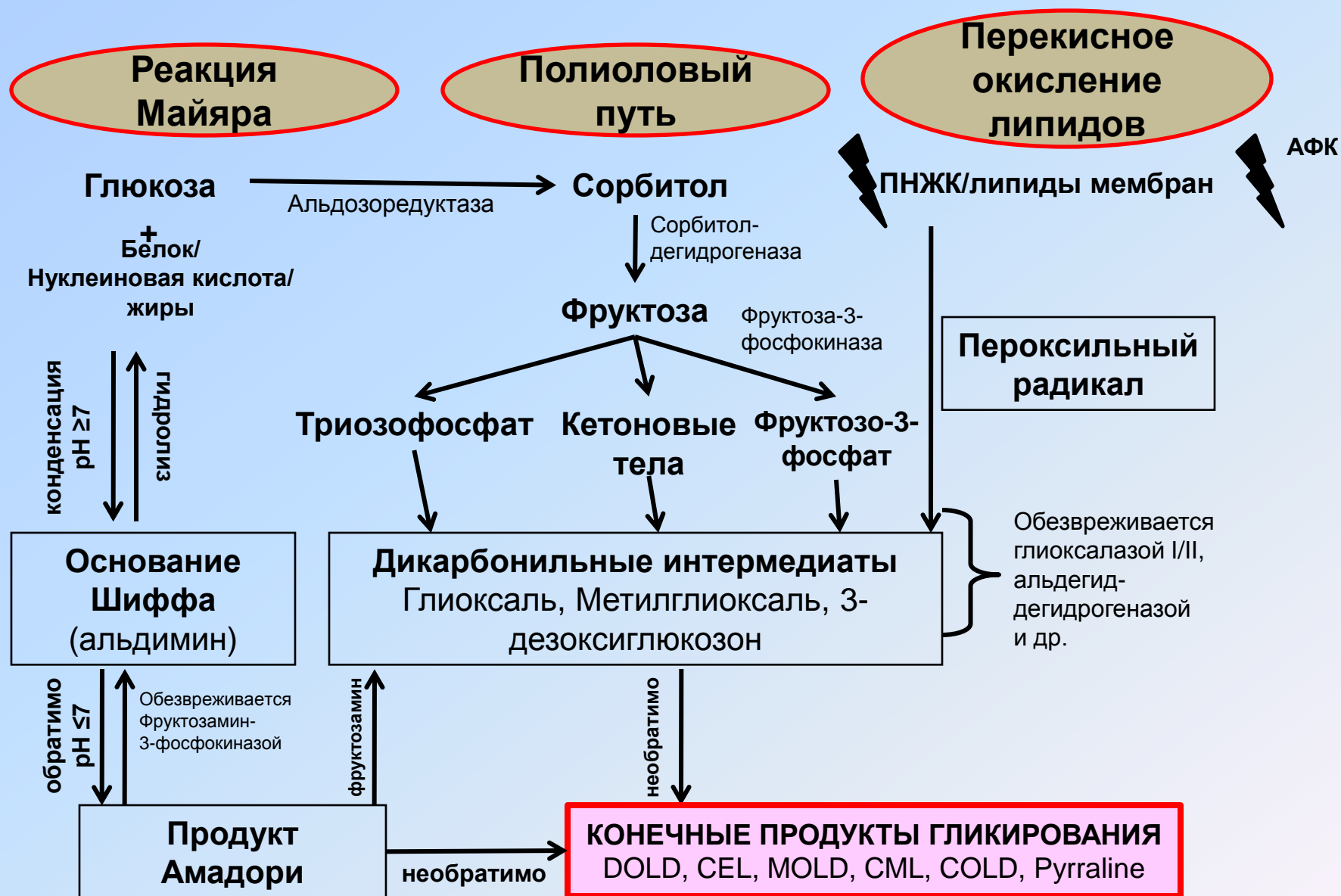
**CHRM1**

**DRD1**

**DRD2**

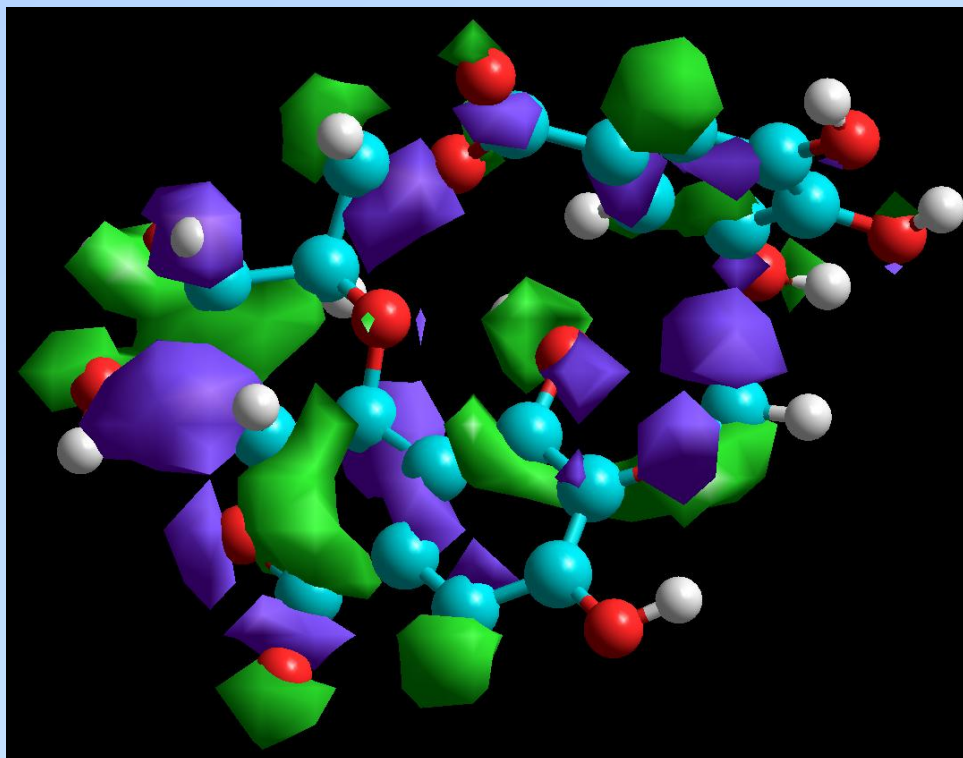
**Нейросетевая  
квантово-химическая  
модель  
дегликирующей  
активности**

# Формирование конечных продуктов гликирования





# Расчет квантово-химических параметров



## Параметры реакционной способности соединения DeGly-0002

Общая энергия молекулы – $E$ , eV	-6688.0
Энтальпия образования – $H$ , kcal/mol	-496.74
Энергия высшей заполненной молекулярной орбитали – $E_{\text{HOMO}}$ , eV	-9.212
Энергия низшей пустой молекулярной орбитали – $E_{\text{LUMO}}$ , eV	-1.036
Разность энергий HOMO и LUMO – $\Delta E_{\text{H-L}}$ , eV	-8.176

# Построение нейросетевых моделей

Дегликирующая активность от квантово-химических параметров

SANN - Results: DeGly\_v07 QM for ANN Train

Active neural networks **3 уровня активности**

Net ...	Net. name	Training ...	Test p...	Validati...	Algorit...	Error fu...	Hidden ...	Output ...
51	MLP 5-3-2	75.886525	86.206...	75.8620...	BFGS 14	CE	Tanh	Softmax
52	MLP 5-3-2	73.304865	82.758...	75.8620...	BFGS 7	CE	Tanh	Softmax
53	MLP 5-3-2	76.595743	82.758...	75.8620...	BFGS 8	CE	Tanh	Softmax
54	MLP 5-4-2	78.014184	82.758...	79.3103...	BFGS 34	CE	Tanh	Softmax
55	MLP 5-3-2	75.177305	82.758...	79.3103...	BFGS 10	CE	Tanh	Softmax
56	MLP 5-3-2	75.177305	82.758...	79.3103...	BFGS 10	CE	Tanh	Softmax

Select active networks | Delete networks

**2000 обученных нейросетей**

Neural network training results

Building network 145 (MLP 22-16-2, exp, logistic)

Classification rate: Train=85.034, Test=75

**50 автоматически отобранных нейросетей**

**1 лучшая нейросеть**

Ensemble  Targets  Square res.   
Standard res.  Output confidence   
Accuracy  Variables   
Standard res.

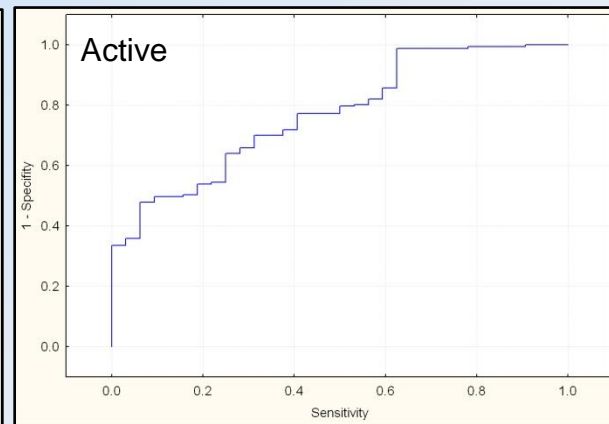
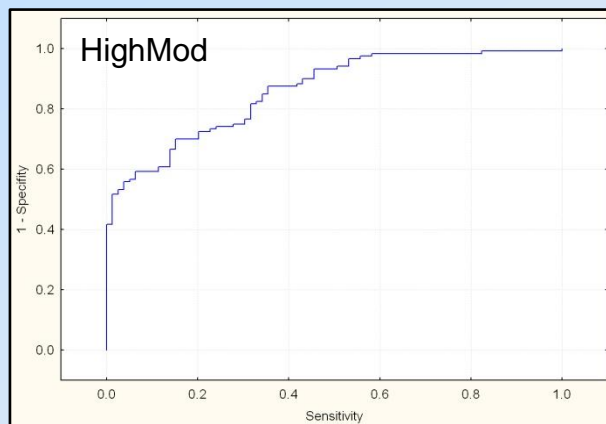
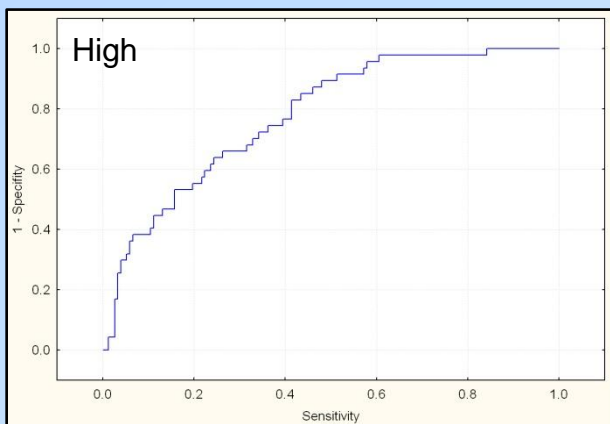
Predictions **3 лучших нейросети**

Sample  
 Train  
 Test  
 Validation  
 Missing

**Statistica 8.0**

# Характеристики лучших нейросетей

Уровень активности	Параметры сети		Точность, %			
	Архитектура	Сложность	Train	Test	Val	ROC
High	MLP 5-3-2 Tanh Softmax BFGS-22 Entropy	36	80.4	82.1	75.0	77.8
High or Moderate	MLP 5-3-2 Exponential Softmax BFGS-56 Entropy	36	81.6	86.2	55.2	86.0
Active	MLP 5-4-2 Exponential Softmax BFGS-21 Entropy	48	90.1	96.6	75.9	71.1



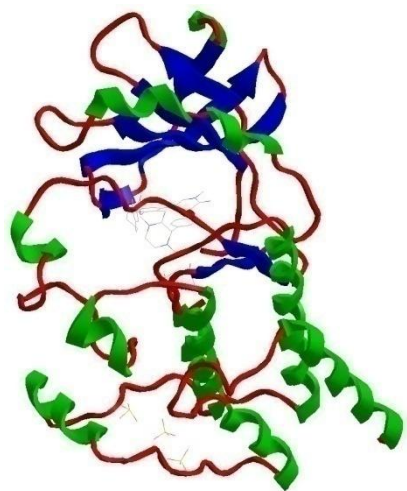
**Корреляционная**

**сетевая модель**

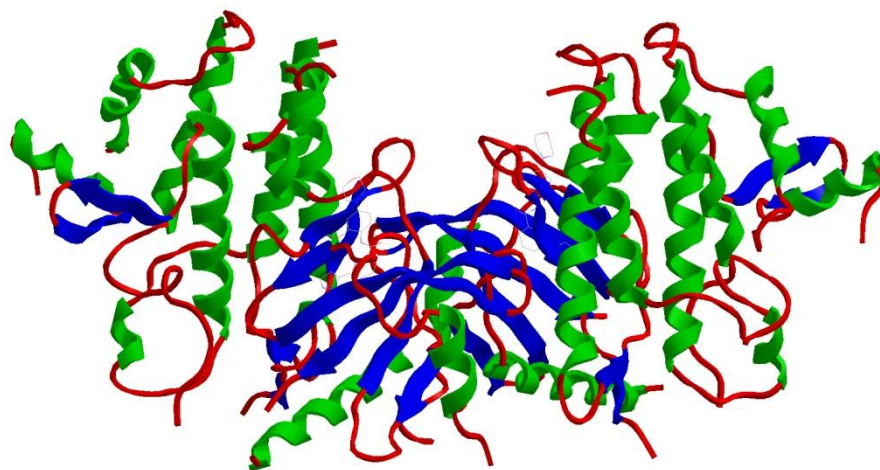
**предотвращения**

**цитокинового шторма**

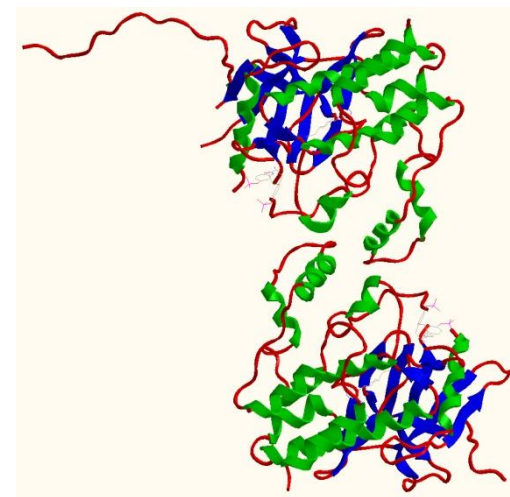
# Сигнальные киназы, влияющие на цитокиновый шторм



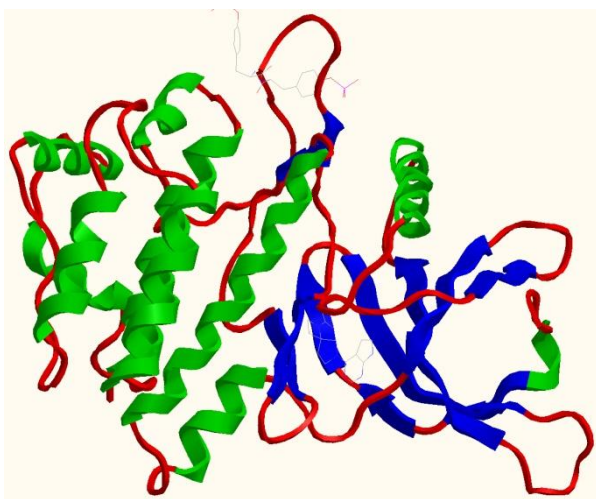
**BTK**



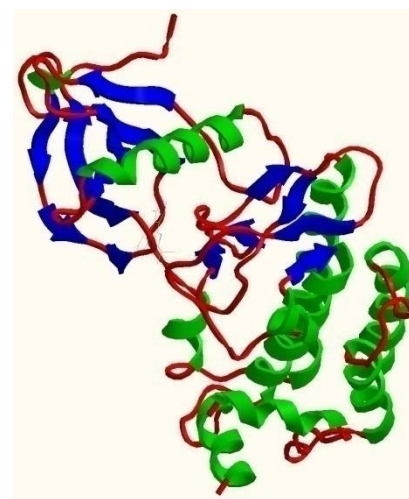
**IRAK1**



**JAK1**



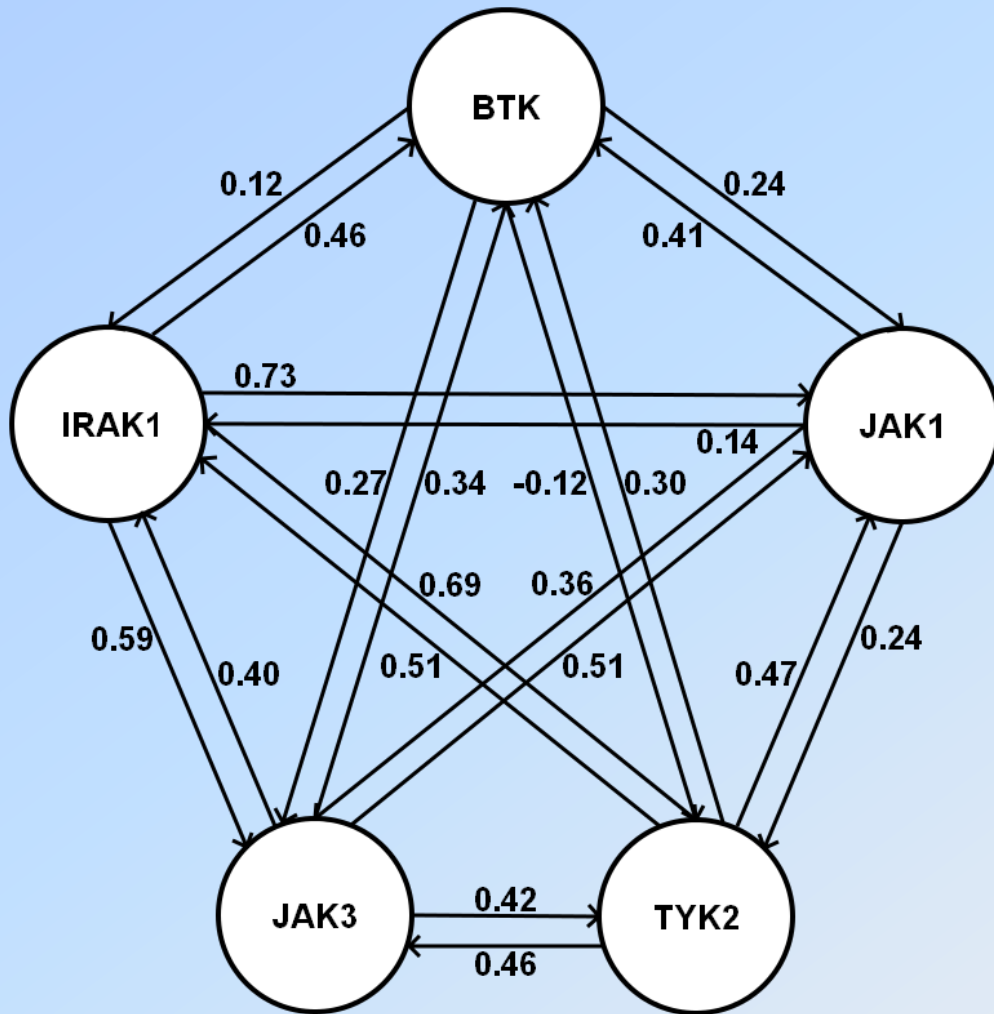
**JAK3**



**TYK2**



# Корреляционная сеть ингибирования сигнальных киназ



Статистическая достоверность  $p < 1 \cdot 10^{-4}$

$$F_{\Sigma} = \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^M (E_i + E_j) \cdot (R_{ij} + R_{ji}), \quad i \neq j$$

$$F_{\Pi} = \sum_{i=1}^M \sum_{j=1}^M E_i \cdot E_j \cdot R_{ij} \cdot R_{ji}, \quad i \neq j$$

	$F_{\Sigma}$	$F_{\Pi}$
Максимальная активность	-182.5	209.3
Минимальная активность	-76.9	35.9
Вариационное отношение	2.37	5.82
<b>Тестирование на LPS-ингибиторах</b>		
$F_a$	86.3 %	67.0 %
$F_n$	26.0 %	55.2 %

# Творческий коллектив

**А.А. Спасов**

**А.Н. Кочетков**

**А.П. Сарапульцев**

**Р.А. Литвинов**

**Д.А. Бабков**

**М.А. Перфильев**

**А.В. Голубева**

**А.Р. Королева**



**5-я Российская конференция по медицинской химии  
с международным участием «МедХим – Россия 2021»  
MedChem Russia 2021  
5-8 октября 2021 Волгоград, Россия**

РАН

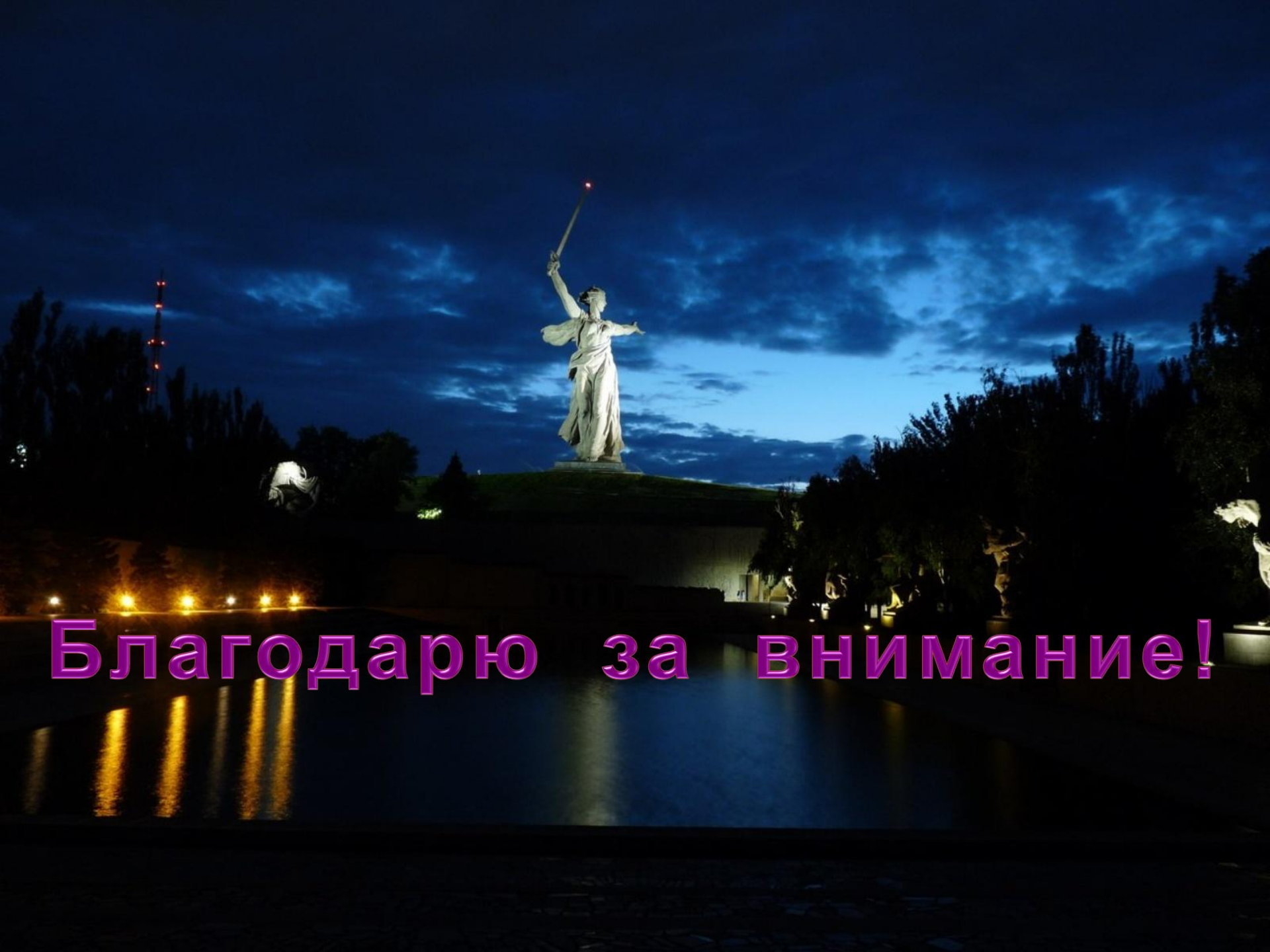
ВолгГМУ

ВолгГТУ

НЦИЛС ВолгГМУ



<https://medchem21.com/>



Благодарю за внимание!