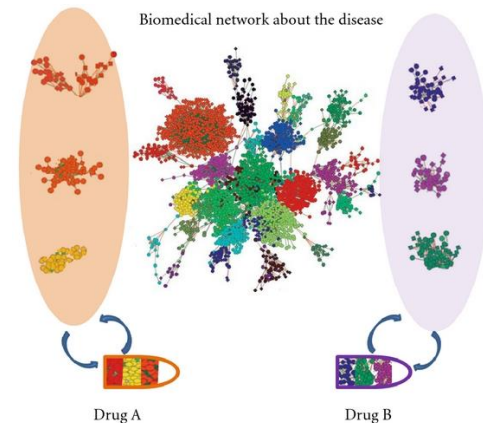




ПОИСК ЛЕКАРСТВЕННЫХ МИШЕНЕЙ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ СЕТЕВОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

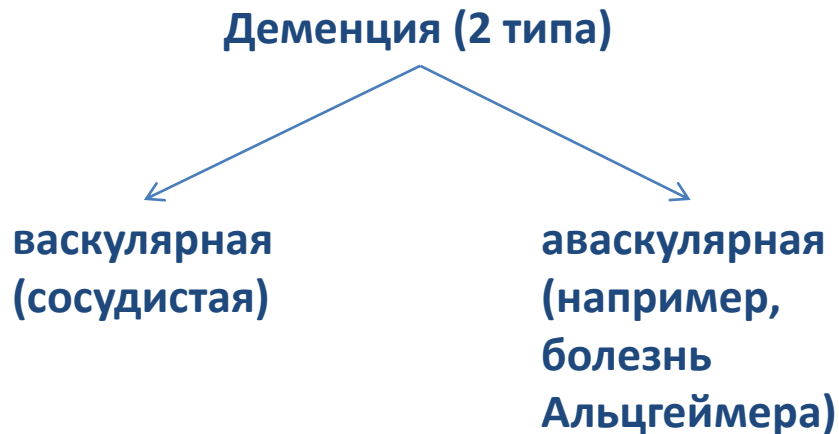
ЛАГУНИН А.А., ИВАНОВ М.С., ГЛОРИОЗОВА Т.А.,
ПОГОДИН П.В., ДМИТРИЕВ А.В., ДУБОВСКАЯ В.И.,
ФИЛИМОНОВ Д.А., ПОРОЙКОВ В.В.

*РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва;
ИБМХ, Москва, Россия*



Деменция

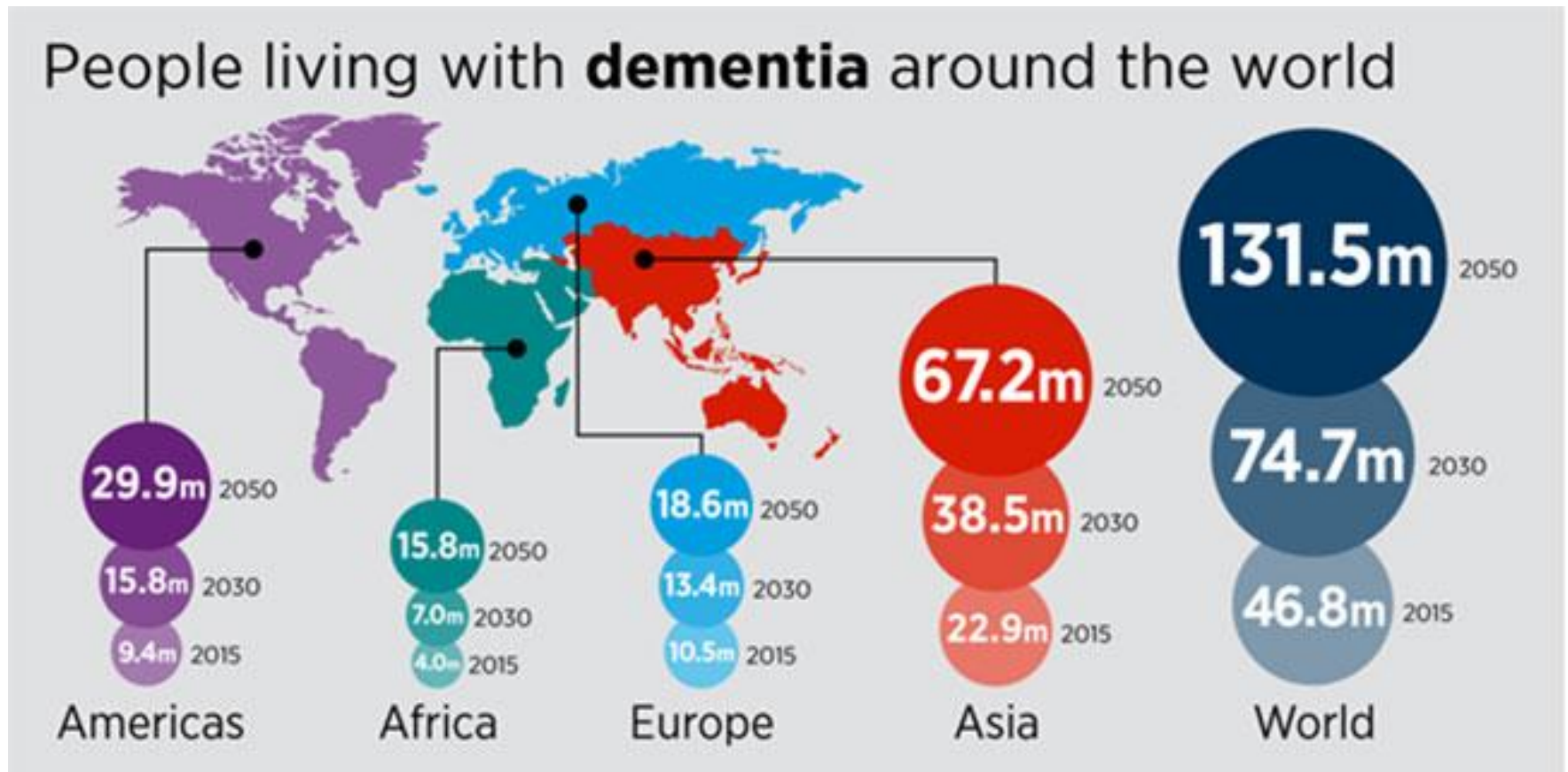
Заболевание пожилых людей, которое характеризуется прогрессирующей потерей памяти и других умственных способностей, таких как общение, суждения и планирования, нарушениями повседневной деятельности, а также дефицитом социального взаимодействия.



В России смертность от сосудистой деменции почти в 4 раза превышает смертность от болезни Альцгеймера (Какорина и др., 2015)

Деменция

По данным ВОЗ количество больных в мире
в настоящее время – 46,8 млн
к 2050 году возрастет до 131,5 млн



Сосудистая деменция (СД)

Причиной СД является снижение кровоснабжения отделов головного мозга, участвующих в познавательных функциях

Показана связь с сосудистой деменцией с факторами риска:

- возраст
- гипертония
- сахарный диабет
- ожирение
- курение
- гиперлипидемия
- заболевания коронарной артерии
- аритмия
- аутоиммунные

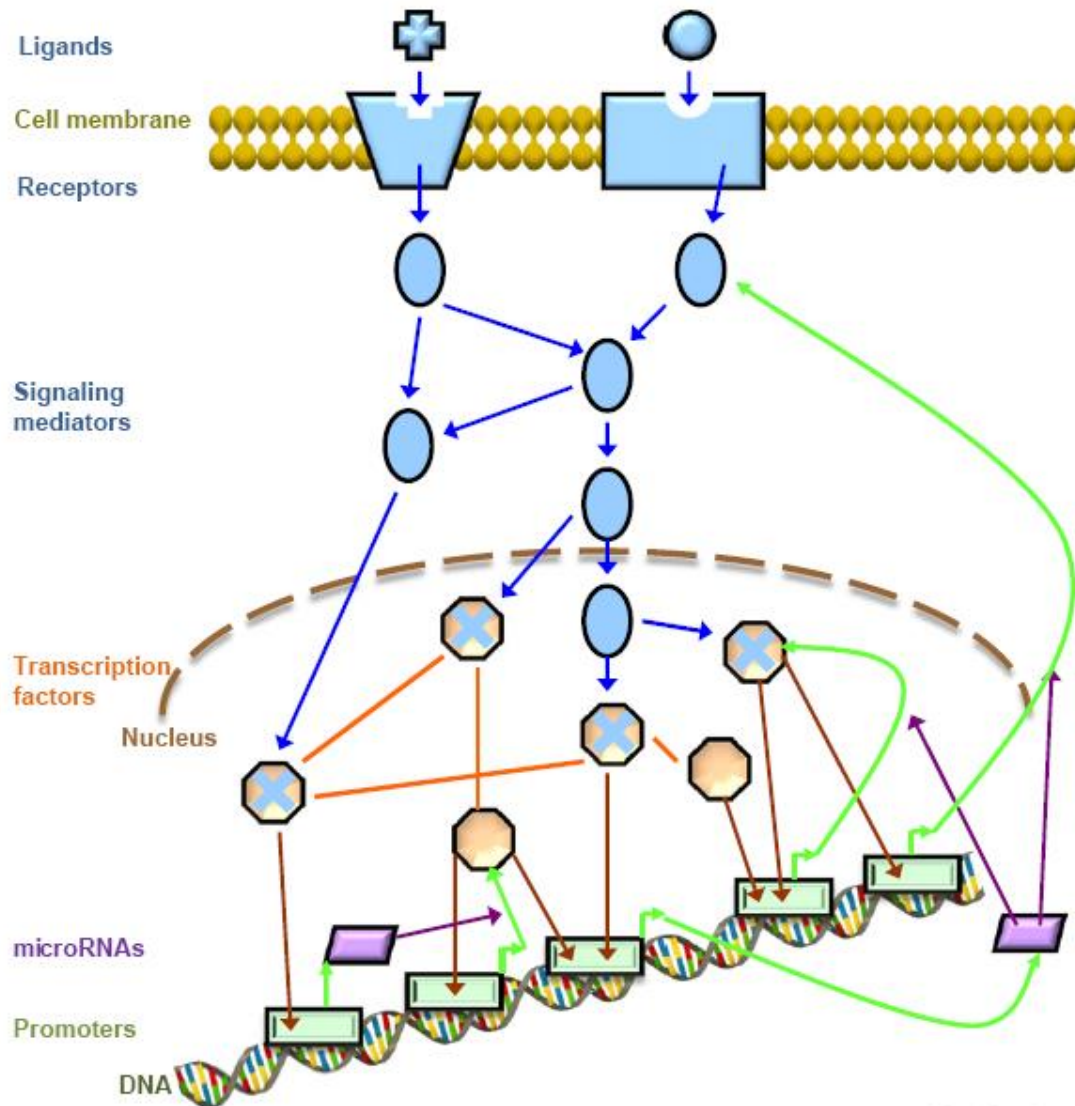
Сосудистая деменция (СД)

Не смотря на то, что СД является наиболее распространенным нарушением памяти после болезни Альцгеймера, до сих пор не существует эффективной лекарственной терапии СД (Iemolo et al., 2009)

ПРИЧИНЫ

1. Точный характер связи между цереброваскулярной патологией и когнитивными нарушениями не совсем понятен
- 2. Недостаток знаний о лекарственных мишенях**
3. Отсутствие специфических методов лечения

Сетевая фармакология – новая парадигма в конструировании лекарств



Более 80% новых лекарств действуют на мишени, которые связаны с сетью мишеней известных лекарственных препаратов

Подход основан на оценке новых белков-кандидатов для лечения соответствующих заболеваний при помощи использования информации об известных терапевтических мишенях, белках-кандидатах и методах анализа сетей белок-белковых взаимодействий

Отбор генов ассоциированных с сосудистой деменцией

Использовались общедоступные и коммерческие ресурсы:

PROTEOME™ - коммерческая база данных по известным белок-белковым взаимодействиям (с 2017 года поддержка прекратилась)

DisGeNET - открытая платформа, интегрирующая информацию о генетических ассоциациях с заболеваниями. Текущая версия (DisGeNET v4.0) содержит 429 036 ассоциаций, между 17381 генами и 15 093 болезнями. (<http://www.disgenet.org/web/DisGeNET/>)

Disease-Connect - веб-сервер для анализа и визуализации связей между мишенями, генами, изменением генной экспрессии, лекарствами и заболеваниями. (<http://disease-connect.org/>)

DISEASES - интегрирует данные об ассоциациях генов с болезнями на основе автоматического извлечения текста, анализа литературы, данных о мутациях в опухолях и ассоциативных исследований генома. (<http://diseases.jensenlab.org/>)

Отобрано 115 генов ассоциированных с сосудистой деменцией

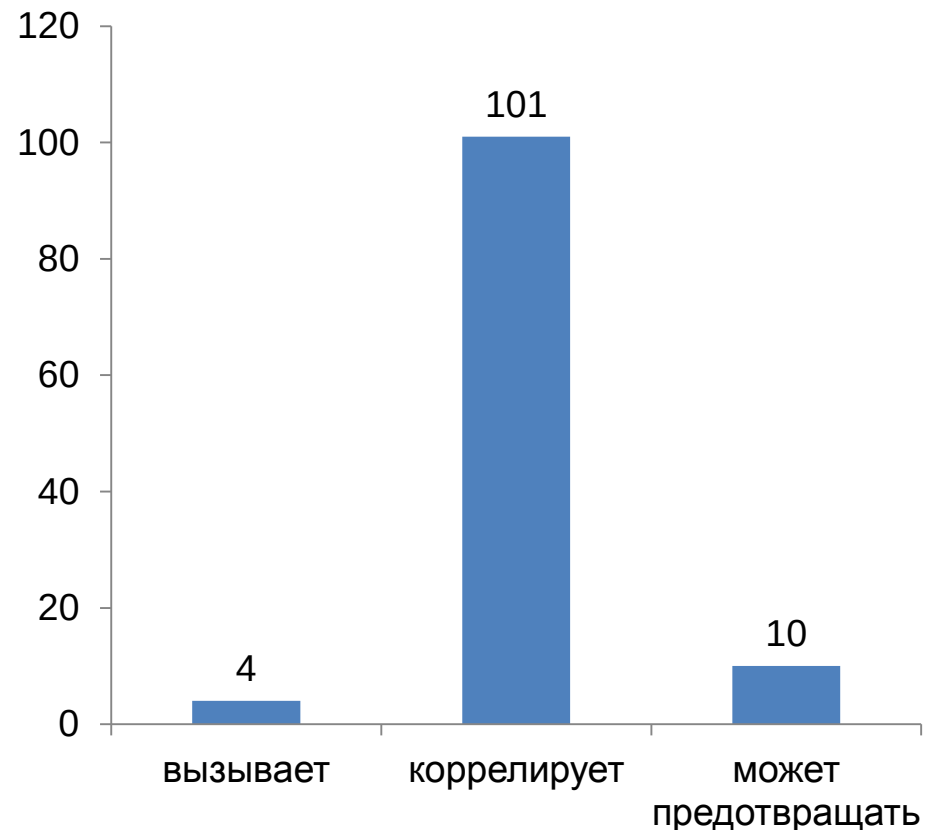
Название гена	Ген	Подтип деменции	Организм	Тип дефекта	Тип взаимосвязи	PubMedID
5-hydroxytryptamine receptor 1A	HTR1A	Vascular dementia	h	частичный агонизм	может предотвращать	16817981
72 kDa type IV collagenase	MMP2	Vascular dementia	r	увеличение экспрессии	коррелирует	16385583
Acetylcholinesterase	ACHE	Vascular dementia	h	ингибирование	может предотвращать	12417373
Actin, aortic smooth muscle	ACTA2	CADASIL	h	снижение экспрессии	коррелирует	18176893
Alpha-1A adrenergic receptor	ADRA1A	Vascular dementia	h	ингибирование	может предотвращать	25243157
Angiopietin-4	ANGPT4	Mixed	h	полиморфизм	коррелирует	20596041
.....						

115 генов ассоциированных с сосудистой деменцией

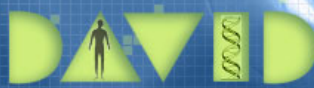
Тип дефекта

активация	3
изменение экспрессии	7
ингибирование	5
мутация	3
нарушение фолдинга; отсутствие; снижение процессинга; мутация	1
полиморфизм	24
полиморфизм; снижение экспрессии	1
полиморфизм; увеличение экспрессии	2
снижение фосфорилирования	1
снижение экспрессии	31
снижение экспрессии; увеличение экспрессии	2
увеличение активности	4
увеличение экспрессии	29
усиление фосфорилирования	1
частичный агонизм	1

Тип взаимосвязи



Отбор биологических процессов GeneOntology , сигнальных и регуляторных путей KEGG, связанных с сосудистой деменцией



DAVID Bioinformatics Resources 6.8
National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), NIH

[Home](#) [Start Analysis](#) [Shortcut to DAVID Tools](#) [Technical Center](#) [Downloads & APIs](#) [Term of Service](#) [Why DAVID?](#) [About Us](#)

*** Welcome to DAVID 6.8 with updated Knowledgebase ([more info](#)). ***
*** If you are looking for [DAVID 6.7](#), please visit our [development site](#). ***

Shortcut to DAVID Tools

Functional Annotation

Gene-annotation enrichment analysis, functional annotation clustering, BioCarta & KEGG pathway mapping, gene-disease association, homologue match, ID translation, literature match and [more](#)

Gene Functional Classification

Provide a rapid means to reduce large lists of genes into functionally related groups of genes to help unravel the biological content captured by high throughput technologies. [More](#)

Gene ID Conversion

Convert list of gene ID/accessions to others of your choice with the most comprehensive gene ID mapping repository. The ambiguous accessions in the list can also be determined semi-automatically. [More](#)

Gene Name Batch Viewer

Display gene names for a given gene list; Search functionally related genes within your list or not in your list; Deep links to enriched detailed information. [More](#)

Recommending: A [paper](#) published in *Nature Protocols* describes step-by-step procedure to use DAVID!

Welcome to DAVID 6.8

2003 – 2017

The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery (DAVID) v6.8 [comprises a full Knowledgebase update to the sixth version](#) of our original web-accessible programs. DAVID now provides a comprehensive set of functional annotation tools for investigators to understand biological meaning behind large list of genes. For any given gene list, DAVID tools are able to:

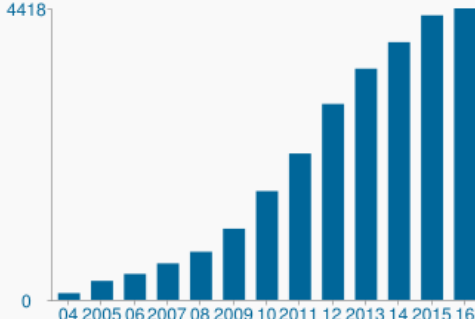
- ☒ Identify enriched biological themes, particularly GO terms
- ☒ Discover enriched functional-related gene groups
- ☒ Cluster redundant annotation terms
- ☒ Visualize genes on BioCarta & KEGG pathway maps
- ☒ Display related many-genes-to-many-terms on 2-D view.
- ☒ Search for other functionally related genes not in the list
- ☒ List interacting proteins
- ☒ Explore gene names in batch
- ☒ Link gene-disease associations
- ☒ Highlight protein functional domains and motifs

What's Important in DAVID?

- [Cite DAVID](#)
- [IDs of Affy Exon and Gene arrays supported](#)
- [Novel Classification Algorithms](#)
- [Pre-built Affymetrix and Illumina backgrounds](#)
- [User's customized gene background](#)
- [Enhanced calculating speed](#)

Statistics of DAVID

DAVID Bioinformatic Resources Citations

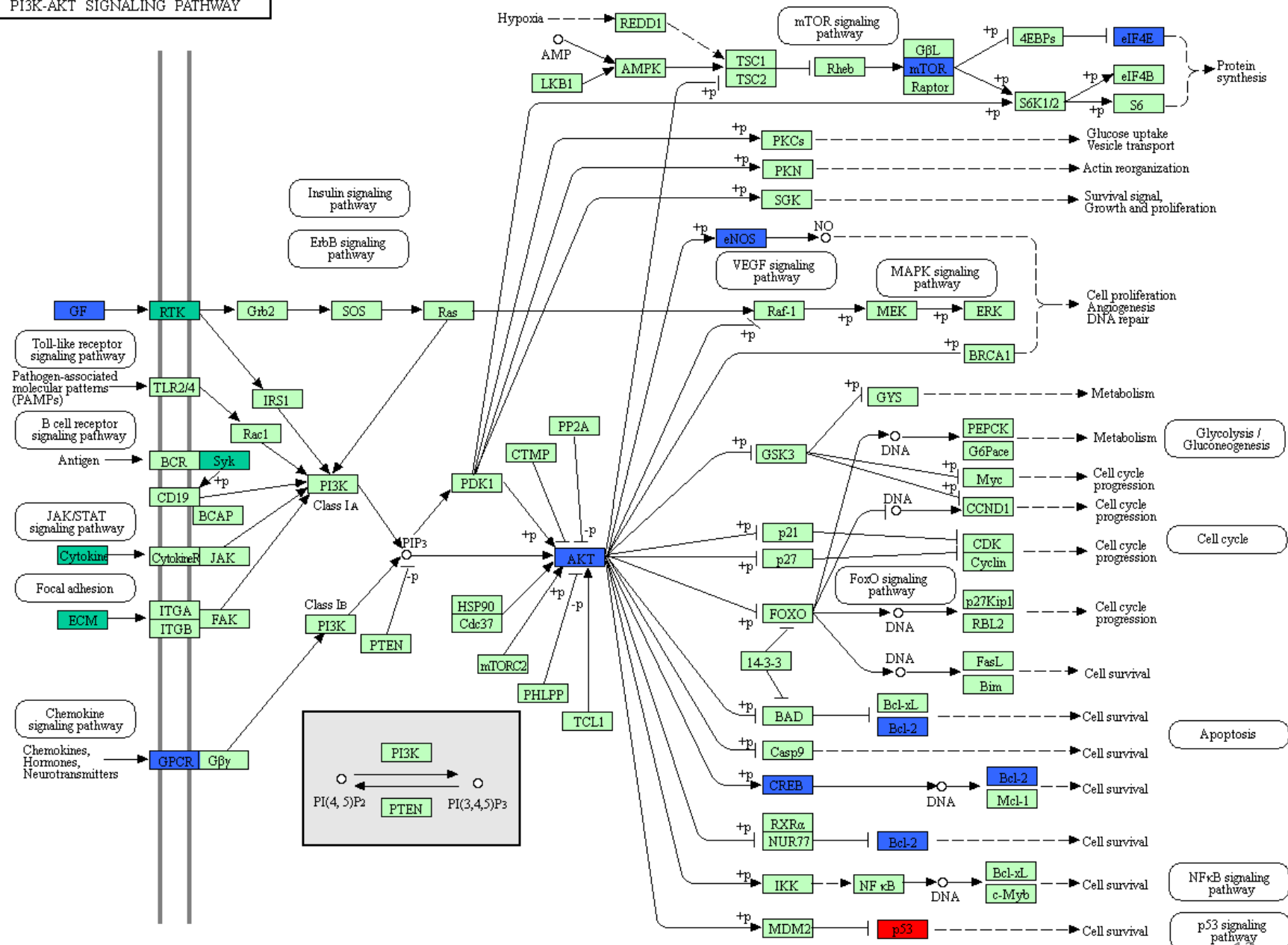


Year	Citations
04	~100
05	~200
06	~300
07	~400
08	~500
09	~700
10	~1000
11	~1500
12	~2000
13	~2500
14	~3000
15	~3500
16	4418

Биологический процесс GeneOntology	Связь с деменцией	PubMed ID
Ангиогенез	Стимуляция ангиогенеза может оказывать терапевтический эффект при сосудистой деменции	24589546
Процессы, связанные с атеросклерозом (транспорт липидов, миграция, пролиферации и апоптоз гладкомышечных клеток)	Атеросклероз – фактор риска для сосудистой деменции	21557721; 27284205
Аутофагия	Активация аутофагии усиливает повреждение тканей мозга	25221581
Межклеточные контакты и взаимодействие клеток с межклеточным матриксом	Играют роль в многочисленных клеточных процессах, связанных с сосудистой деменцией	23865428; 17635647
Познавательная способность, обучаемость, память, поведение	Нарушение этих процессов при сосудистой деменции	26595643
Гомеостаз глюкозы/ответ на инсулин	Инсулинорезистентность усугубляет течение сосудистой деменции	27303627
Воспалительный ответ	Воспаление играет важную роль в патогенезе сосудистой деменции и атеросклероза	26725994; 26714236
Нейрогенез и глиогенез	Индукция нейрогенеза улучшает когнитивные способности при сосудистой деменции	26934837; 25555543
Нейрональный апоптоз	Гибель нейронов играет важную роль в патогенезе сосудистой деменции	24660032; 25541037
Регуляция гемостаза	Известная связь между гемостазом и сосудистой деменцией	20167665
Регуляция транскрипции и трансляции	Снижение экспрессии белков при сосудистой деменции	25015703
Регуляция тонуса сосудов и артериального давления	Усиление тонуса сосудов головного мозга при сосудистой деменции. Артериальная гипертензия – известный фактор риска для сосудистой деменции	24003901
Ответ на оксидативный стресс	Индукция оксидативного стресса – ключевой патогенетический механизм сосудистой деменции	27662637; 22519891
Синаптическая передача	Снижение глутаматергической и холинергической передачи при сосудистой деменции	27539743; 22285808; ¹¹

Сигнальные и регуляторные пути из KEGG	Число генов	Скорр. значение p	Описание
AMPK signaling pathway	6	7,7E-2	Регуляция синтеза белка, аутофагии и глюконеогенеза
Apoptosis	8	3,5E-4	Регуляция апоптоза
cAMP signaling pathway	10	8,0E-3	Регуляция АКТ, возбудимости и клеточной гибели в нейронах гиппокампа, регуляция уровня кальция в клетке
Cholinergic synapse	7	2,0E-2	Регуляция выживаемости клеток, синаптической пластичности
Cytokine-cytokine receptor interaction	10	1,9E-2	Регуляция многих процессов, связанных с сосудистой деменцией
Estrogen signaling pathway	8	3,4E-3	Регуляция апоптоза, клеточной адгезии, а также мембранных и цитоплазматических сигнальных каскадов
Focal adhesion	8	6,9E-2	Регуляция цитоскелета и фокальной адгезии
Glutamatergic synapse	7	2,1E-2	Регуляция долговременной потенциации
HIF-1 signaling pathway	15	1,6E-9	Регуляция трансляции, ангиогенеза, сосудистого тонуса и апоптоза
Leukocyte transendothelial migration	6	7,1E-2	Регуляция трансэндотелиальной миграции лейкоцитов при воспалении
MAPK signaling pathway	12	4,5E-3	Регуляция большого количества клеточных функций, включая регуляцию апоптоза
mTOR signaling pathway	5	3,5E-2	Регуляция синтеза белка, клеточной выживаемости, аутофагии, цитоскелета и метаболизма липидов
Neuroactive ligand-receptor interaction	11	1,9E-2	Регуляция многих процессов, связанных с сосудистой деменцией
Neurotrophin signaling pathway	7	2,6E-2	Регуляция апоптоза, цитоскелета, ретроградного транспорта и роста аксонов, формирования синапсов.
NF-kappa B signaling pathway	8	1,9E-3	Регуляция выживаемости клеток и воспаления
p53 signaling pathway	5	5,0E-2	Регуляция апоптоза
PI3K-Akt signaling pathway	20	3,3E-6	Регуляция трансляции, ангиогенеза, выживаемости клеток
Rap1 signaling pathway	10	1,1E-2	Регуляция клеточной адгезии и межклеточных контактов, регуляция цитоскелета, выживаемости и миграции клеток, регуляция ангиогенеза
Ras signaling pathway	11	6,1E-3	Регуляция апоптоза, регуляция межклеточных контактов, ремоделирования цитоскелета и эндоцитоза
Sphingolipid signaling pathway	6	7,4E-2	Регуляция апоптоза, регуляция вазодилатации
TNF signaling pathway	12	4,3E-6	Регуляция апоптоза и клеточной адгезии, ремоделирование межклеточного матрикса, регуляция тонуса сосудов

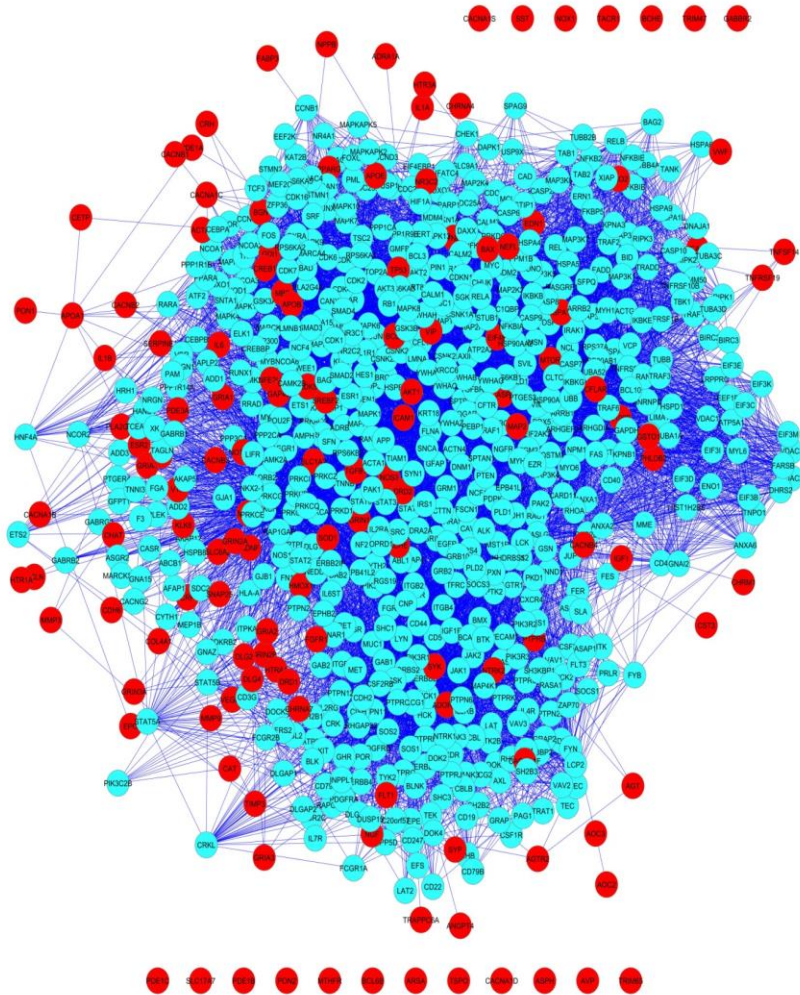
PI3K-AKT SIGNALING PATHWAY



Известные мишени (24), которые используются для лечения сосудистой деменции

Мишень	Механизм действия	Ген
Adenosine receptor A1	Antagonist	ADORA1
Adenosine receptor A3	Antagonist	ADORA3
cGMP-inhibited 3',5'-cyclic phosphodiesterase A	Inhibitor	PDE3A
Glutamate receptor ionotropic, NMDA 2A	Antagonist	GRIN2A
5-hydroxytryptamine receptor 3A	Antagonist	HTR3A
Alpha-7 nicotinic cholinergic receptor subunit	Antagonist	CHRNA7
D(2) dopamine receptor	Agonist	DRD2
Glutamate receptor ionotropic, NMDA 2B	Antagonist	GRIN2B
Glutamate receptor ionotropic, NMDA 3A	Antagonist	GRIN3A
Alpha-1A adrenergic receptor	Antagonist	ADRA1A
Mineralocorticoid receptor	Antagonist	NR3C2
Voltage-dependent L-type calcium channel subunit alpha-1C	Inhibitor	CACNA1C
Voltage-dependent L-type calcium channel subunit alpha-1D	Inhibitor	CACNA1D
Voltage-dependent L-type calcium channel subunit alpha-1F	Inhibitor	CACNA1F
Voltage-dependent L-type calcium channel subunit alpha-1S	Inhibitor	CACNA1S
Voltage-dependent L-type calcium channel subunit beta-1	Inhibitor	CACNB1
Voltage-dependent L-type calcium channel subunit beta-2	Inhibitor	CACNB2
Voltage-dependent L-type calcium channel subunit beta-3	Inhibitor	CACNB3
Voltage-dependent L-type calcium channel subunit beta-4	Inhibitor	CACNB4
Glutamate receptor ionotropic AMPA	Stimulator	GRIA1; GRIA2; GRIA3; GRIA4
Voltage-dependent N-type calcium channel subunit alpha-1B	Inhibitor	CACNA1B
D(1A) dopamine receptor	Agonist	DRD1
Phosphodiesterase 1	Inhibitor	PDE1A; PDE1B; PDE1C
Translocator protein	Binding	TSPO

Картирование 115 отобранных генов и 29 генов, кодирующих известные мишени, всего 140 генов на сеть функционально связанных генов



Сеть включает в себя 13460 белков и 141296 взаимодействий:

- Белок-белковые взаимодействия
- Регуляторные взаимодействия (белок-ДНК)
- Непрямые взаимодействия из метаболических путей

Ghiassian S.D. et al. PLoS Comput. Biol. 2015, 11(4), e1004120

Алгоритм DIAMOnD для отбора новых мишеней связанных с сосудистой деменцией

Основан на применении гипергеометрического теста:

S_0 – белки, связанные с заболеванием

N – все белки сети

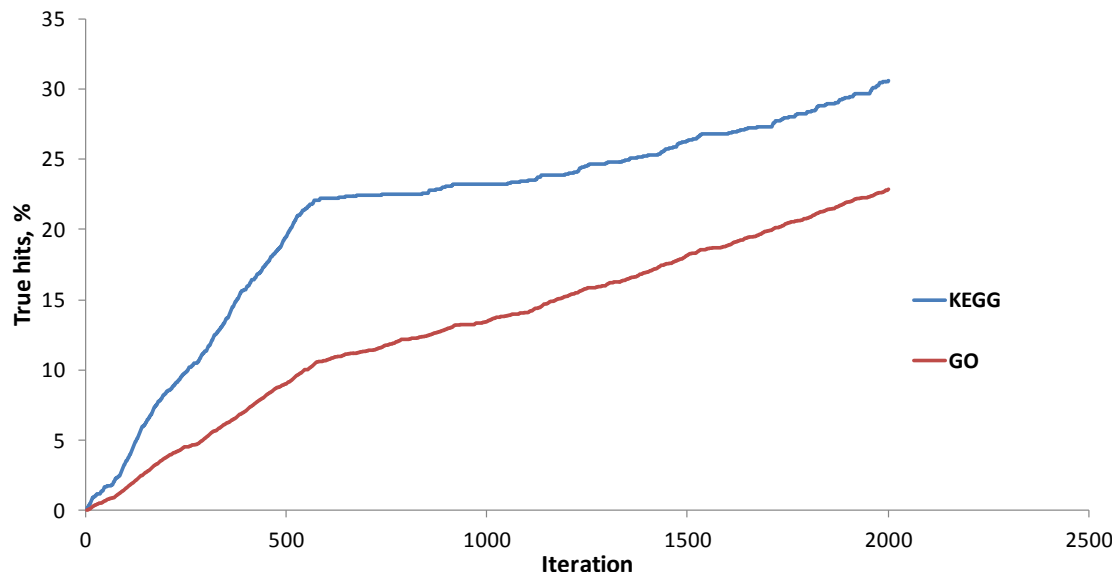
K_s – число взаимодействий белка-кандидата с белками, связанными с заболеванием

K – общее число взаимодействий белка-кандидата

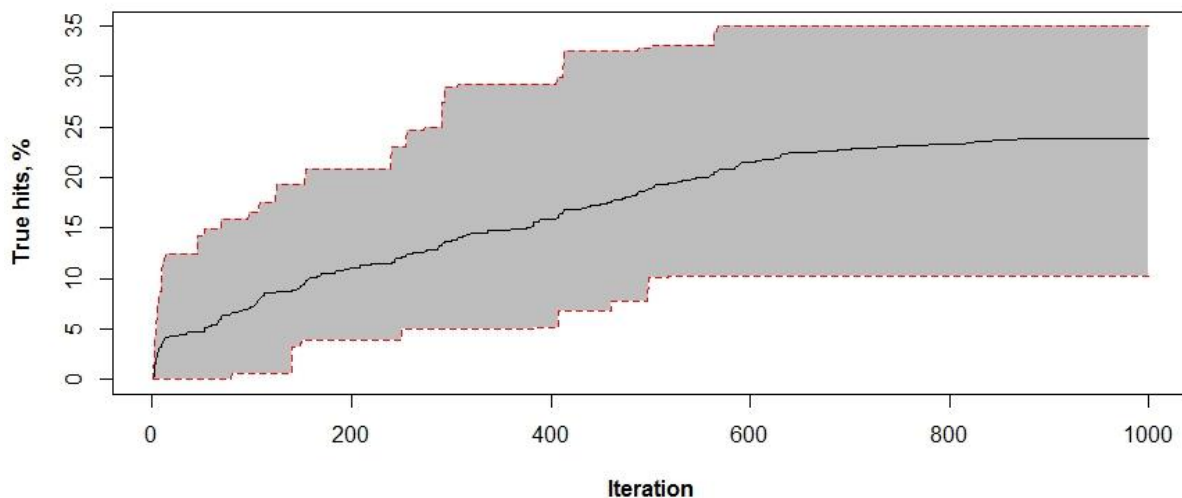
$$p(k, k_s) = \frac{\binom{s_0}{k_s} \binom{N - s_0}{k - k_s}}{\binom{N}{k}}$$

- I. Расчет значений $p(k, k_s)$ для всех белков сети
- II. Отбираем белок с наименьшим значением $p(k, k_s)$ и добавляем его в S_0
- III. Повторяем шаги I-II пока не будут отобраны все белки сети
- IV. Получаем ранжированный список белков-кандидатов

Алгоритм DIAMOnD для отбора новых мишеней связанных с сосудистой деменцией



Процент белков с той же функцией в организме, что и белки с известной связью с сосудистой деменцией



Скользящий контроль с исключением 20 % белков с известной связью с сосудистой деменцией

Отобрано 600 генов (белков), которые могут быть связаны с сосудистой деменцией

Название гена	Ген	Ранг
Protein kinase C alpha type	PRKCA	1
Voltage-dependent calcium channel gamma-2 subunit	CACNG2	2
Amyloid beta A4 protein	APP	3
Protein kinase C beta type	PRKCB	4
Transcription factor Sp1	SP1	5
Nitric oxide synthase, brain	NOS1	6
Protein kinase C epsilon type	PRKCE	7
Glutamate receptor ionotropic, NMDA 2D	GRIN2D	8
Spectrin alpha chain, non-erythrocytic 1	SPTAN1	9
Presenilin-1	PSEN1	10
Protein kinase C zeta type	PRKCZ	11
B2 bradykinin receptor	BDKRB2	12
Ribosomal protein S6 kinase beta-2	RPS6KB2	13
Protein kinase C delta type	PRKCD	14
Interleukin-1 receptor type 1	IL1R1	15
Guanine nucleotide-binding protein G	GNAZ	16
Protein kinase C gamma type	PRKCG	17
Heart- and neural crest derivatives-expressed protein 1	HAND1	18
Actin filament-associated protein 1	AFAP1	19
Tissue factor	F3	20

PASS: Prediction of Activity Spectra for Substance

(предсказывает 3612 механизмов действия)

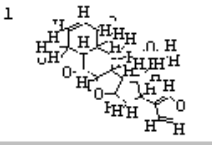
PASS - D:\2D-structure\all.sdf

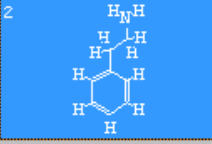
File Base Predict View Options Help

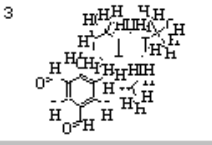
D:\РФФИ-Индия 2016\PASS2015-mechanisms of known associations.SAR

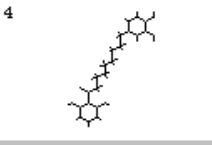
D:\2D-structure\all.sdf

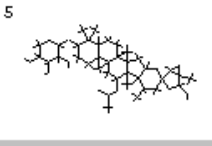
5x5 4x4 3x3 2x2 Molecular Structure MNA

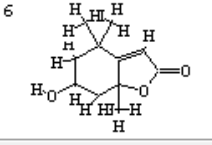
1 

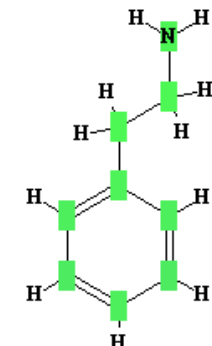
2 

3 

4 

5 

6 



SAR Base Information

Substances	666479
Descriptors	90018
Activity Types	9686
Selected Activity Types	3934 Modified
Average IEP	2.869, %
Prediction	Enabled

5 Hydroxytryptamine release stimulant

Known General Mechanisms Toxicity Antitargets Metabolism

2390 of 3612 Possible Mechanisms of Action at Pa > Pi

0.940	0.003	5 Hydroxytryptamine release stimulant
0.907	0.014	Transferase stimulant
0.890	0.004	Taurine dehydrogenase inhibitor
0.886	0.002	Polyamine-transporting ATPase inhibitor
0.886	0.003	Venombin AB inhibitor
0.878	0.004	Glucose oxidase inhibitor
0.871	0.003	Ompin inhibitor
0.870	0.006	Protein disulfide-isomerase inhibitor
0.858	0.001	5 Hydroxytryptamine 7B antagonist
0.864	0.014	Membrane integrity agonist
0.847	0.003	NADPH-cytochrome-c2 reductase inhibitor
0.852	0.008	Transferase inhibitor
0.848	0.012	Signal peptidase II inhibitor
0.849	0.014	CDP-glycerol glycerophosphotransferase inhibitor
0.838	0.004	Glutamyl endopeptidase II inhibitor
0.834	0.003	Limulus clotting factor C inhibitor
0.834	0.004	Fusarinine-C ornithinesterase inhibitor
0.832	0.004	N-benzoyloxycarbonylglycine hydrolase inhibitor
0.829	0.004	Exoribonuclease II inhibitor
0.833	0.008	NACHT, LRR and PYD domains-containing protein 1 inhibitor
0.826	0.002	MAP kinase stimulant
0.827	0.005	Arginine 2-monooxygenase inhibitor
0.826	0.005	Nicotinic alpha6beta3beta4alpha5 receptor antagonist
0.817	0.004	Dimethylargininase inhibitor
0.825	0.012	Testosterone 17beta-dehydrogenase (NADP+) inhibitor
0.810	0.004	Limulus clotting factor B inhibitor

17 Substructure Descriptors; 0 new. Mol.Mass: 121.18. Stereo C: 0.
There are 20 known activities.
2554 of 3934 Possible Activities
0 of 0 Possible Pharmacological Effects
2390 of 3612 Possible Mechanisms of Action
1 of 1 Possible Toxic and Adverse Effects
71 of 108 Possible Antitargets
1 of 2 Possible Metabolism-Related Actions
3 of 4 Possible Gene Expression Regulation
12 of 19 Possible Transporters-Related Actions

2/2073 0.940 0.003 5 Hydroxytryptamine release stimulant

Из 115 генов с известной ассоциацией с сосудистой деменцией были отобраны 30

Название гена	Ген	Тип дефекта	Тип взаимосвязи
Matrix metalloproteinase-9	MMP9	полиморфизм; увеличение экспрессии	коррелирует
Choline O-acetyltransferase	CHAT	увеличение активности	коррелирует
Phospholipase A2, membrane associat...	PLA2G2A	Увеличение активности	коррелирует
Apolipoprotein B-100	APOB	увеличение экспрессии	коррелирует
Apoptosis regulator BAX	BAX	увеличение экспрессии	коррелирует
Cellular tumor antigen p53	TP53	увеличение экспрессии	коррелирует
Endothelin-1	EDN1	увеличение экспрессии	коррелирует
Excitatory amino acid transporter 2	SLC1A2	увеличение экспрессии	коррелирует
Gamma-enolase	ENO2	увеличение экспрессии	коррелирует
Glutamate receptor 2	GRIA2	увеличение экспрессии	коррелирует
Kallikrein-6	KLK6	увеличение экспрессии	коррелирует
Metalloproteinase inhibitor 3	TIMP3	увеличение экспрессии	коррелирует
NADPH oxidase 1	NOX1	увеличение экспрессии	коррелирует
Neurofilament light polypeptide	NEFL	увеличение экспрессии	коррелирует
Plasminogen activator inhibitor 1	SERPINE1	увеличение экспрессии	коррелирует
Tumor necrosis factor	TNF	увеличение экспрессии	коррелирует
Vascular cell adhesion protein 1	VCAM1	увеличение экспрессии	коррелирует
Vascular endothelial growth factor	VEGFA	увеличение экспрессии	коррелирует
Vitronectin	VTN	увеличение экспрессии	коррелирует
Caspase-3	CASP3	усиление фосфорилирования	коррелирует
Gamma-aminobutyric acid type B receptor subunit 2	GABBR2	активация	может предотвращать
Peroxisome proliferator-activated receptor gamma	PPARG	активация	может предотвращать
Type-2 angiotensin II receptor	AGTR2	активация	может предотвращать
Acetylcholinesterase	ACHE	ингибирование	может предотвращать
Alpha-1A adrenergic receptor	ADRA1A	ингибирование	может предотвращать
Cholinesterase	BCHE	ингибирование	может предотвращать
Sodium-dependent noradrenaline transporter	SLC6A2	ингибирование	может предотвращать
Substance-P receptor	TACR1	ингибирование	может предотвращать
Brain-derived neurotrophic factor	BDNF	увеличение экспрессии	может предотвращать
5-hydroxytryptamine receptor 1A	HTR1A	частичный агонизм	может предотвращать

Механизмы действия PASS, соответствующие отобранным лекарственным мишеням среди известных ассоциаций

No	Activity Type	Number	IAP, %
1	5 Hydroxytryptamine 1A agonist	1205	99.1
2	Acetylcholinesterase inhibitor	3107	97.7
3	Adrenaline uptake inhibitor	3088	98.9
4	Alpha 1a adrenoreceptor antagonist	2912	98.7
5	Angiotensin AT2 receptor agonist	7	98.9
6	Apolipoprotein B-100 inhibitor	92	99.9
7	BAX expression inhibitor	67	88.1
8	BDNF expression enhancer	19	80.1
9	Butyrylcholinesterase inhibitor	1588	98.7
10	Caspase 3 inhibitor	1077	97.6
11	Choline acetyltransferase inhibitor	7	74.3
12	ENO2 expression inhibitor	14	95.2
13	Endothelin A receptor antagonist	2121	99.8
14	Endothelin B receptor antagonist	1168	99.7
15	Endothelin-converting enzyme 1 inhibitor	319	99.3
16	Excitatory amino acid transporter 2 inhibitor	49	100
17	GABA B receptor agonist	23	98.4
18	Glutamate (mGluR2) antagonist	279	100
19	Kallikrein 6 inhibitor	4	100
20	Metalloproteinase-3 inhibitor	1017	99.2
21	Metalloproteinase-9 inhibitor	2291	98.9
22	NADPH oxidase 1 inhibitor	61	99.7
23	NEFL expression inhibitor	5	91.2
24	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist	2531	98.9
25	Phospholipase A2 IIa inhibitor	256	99.7
26	Plasminogen activator inhibitor antagonist	308	99.4
27	Substance P antagonist	1648	99.3
28	Tumour necrosis factor antagonist	904	93.7
29	VCAM-1 antagonist	173	98.0
30	Vascular endothelial growth factor antagonist	12725	96.4

Для поиска соединений, взаимодействующих с отобранными мишенями использовалась выборка структур фитокомпонентов

2073 фитокомпонентов для 561 лекарственного растения, для которых известны терапевтические эффекты, связанные с лечением расстройств памяти и заболеваний, приводящих к развитию сосудистой деменции.



Количество соединений, для которых предсказан механизм действия, связанный с сосудистой деменцией

No	Number	Activity type
1	11	Acetylcholinesterase inhibitor
2	6	Adrenaline uptake inhibitor
3	1209	BAX expression inhibitor
4	1593	BDNF expression enhancer
5	5	Butyrylcholinesterase inhibitor
6	418	ENO2 expression inhibitor
7	2	Excitatory amino acid transporter 2 inhibitor
8	545	NEFL expression inhibitor
9	9	Plasminogen activator inhibitor antagonist
10	14	Tumour necrosis factor antagonist

**Для 2073 фитокомпонентов был сделан прогноз 32 отобранных
механизмов действия**

Отобрано растение, для фитокомпонентов которого предсказываются одновременно механизмы действия и ноотропный эффект (экстракт исследуется в эксперименте)

PubChem ID	Pa	Pi	Активность	Растение
65719	0.987	0.001	Acetylcholinesterase inhibitor	Physostigma-venenosum
	0.982	0.002	Cholinergic	
	0.932	0.001	Butyrylcholinesterase inhibitor	
	0.899	0.004	Cognition disorders treatment	
	0.620	0.008	Nootropic	
5983	0.986	0.001	Acetylcholinesterase inhibitor	Physostigma-venenosum
	0.982	0.002	Cholinergic	
	0.924	0.003	Cognition disorders treatment	
	0.924	0.003	Spasmogenic	
	0.910	0.001	Butyrylcholinesterase inhibitor	
	0.705	0.005	Alzheimer's disease treatment	
	0.627	0.005	Psychostimulant	
442077	0.954	0.002	Cholinergic	Physostigma-venenosum
	0.928	0.001	Acetylcholinesterase inhibitor	
	0.862	0.004	Cognition disorders treatment	
	0.810	0.001	Butyrylcholinesterase inhibitor	
442113	0.968	0.001	Acetylcholinesterase inhibitor	Physostigma-venenosum
	0.846	0.003	Cholinergic	
	0.802	0.001	Butyrylcholinesterase inhibitor	
	0.651	0.007	Cognition disorders treatment	
	0.557	0.061	BDNF expression enhancer	

Из 600 генов были отобраны 175 генов, с которыми связаны 187 механизмов действия предсказываемых PASS

No	Number	Activity type	
1	476	CF transmembrane conductance regulator agonist	Для 2073 фитокомпонентов был сделан прогноз 187 механизмов действия
2	448	Insulin like growth factor 1 agonist	
3	171	SMAD3 inhibitor	
4	131	Interleukin 2 agonist	
5	84	P-glycoprotein 1 inhibitor	
6	78	Hypoxia inducible factor 1 alpha inhibitor	
7	59	Mcl-1 antagonist	
8	46	Ribosomal protein S6 kinase alpha 3 inhibitor	
9	35	Estrogen receptor alpha antagonist	
10	35	Protein-tyrosine phosphatase 1B inhibitor	
11	35	T-cell protein-tyrosine phosphatase inhibitor	
12	33	Ca ²⁺ /calmodulin-dependent kinase II alpha inhibitor	
13	29	Factor XIIIa stimulant	
14	21	Phospholipase C gamma 1 inhibitor	Показаны 17 механизмов действия, которые предсказывались для более 10 фитокомпонентов
15	17	Transcription factor STAT3 inhibitor	
16	15	Beta tubulin antagonist	
17	12	EphB2 antagonist	

Благодарности

**Сотрудников кафедры фармацевтических
наук и исследований лекарств,
Пенджабского университета Индии**

**Профессор Раджеша Гоела
Аспирант Сандипа Кумара**



**Работа выполнена при поддержке Российского фонда
фундаментальных исследований (грант № 16-54-45016).**