

Волгоградский государственный медицинский университет

Кафедра фармакологии



Консенсусный поиск мультитаргетных антидиабетических соединений

Васильев Павел Михайлович

**Бабков Д.А., Яналиева Л.Р.,
Ворфоломеева Л.Р., Кочетков А.Н.**

Необходимость консенсуса

Шесть проекций



Двенадцать проекций



**Уменьшает ошибку прогноза
Расширяет область применимости**

Распространенность сахарного диабета

**Затраты
на лечение диабета
\$48 - \$53 млрд.**



**Россия 2013: 4.0 млн. зарегистрированных больных;
12.5 млн. по данным ADF.**

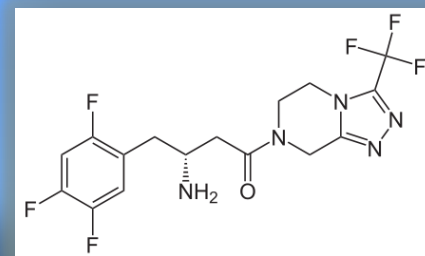
Мишень-ориентированный поиск *in silico* и *in vitro*

Tested Substances v01 05 February 2016

Structure

Создание фокусированной библиотеки

Mol_ID: 44 Code: AZH-0100 Brutto formula: C₁₈H₂₁N₃ Mol weight: 279.3



ИТ "Микроком" - прогноз свойств органических соединений

Входные данные: ImBl 5-HT₃ general

Активность: 7

Выбор: 7

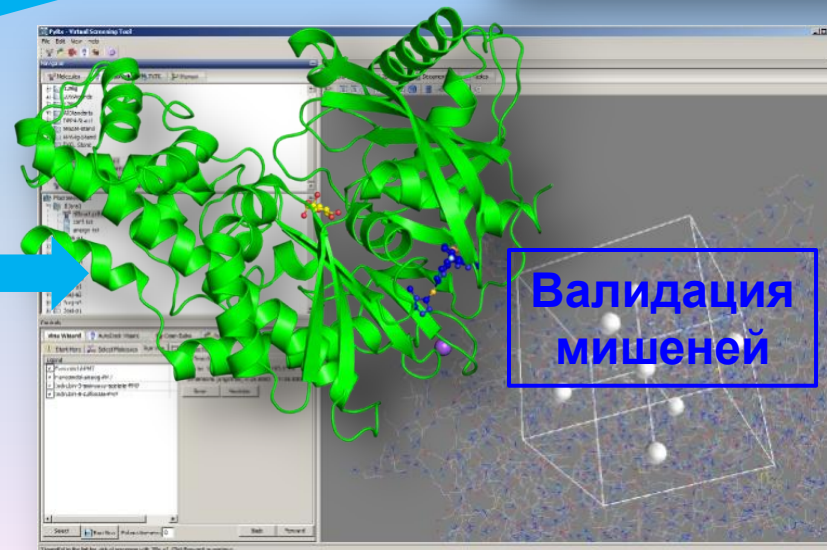
Выход: 7

Тестовые структуры: FLIB v00

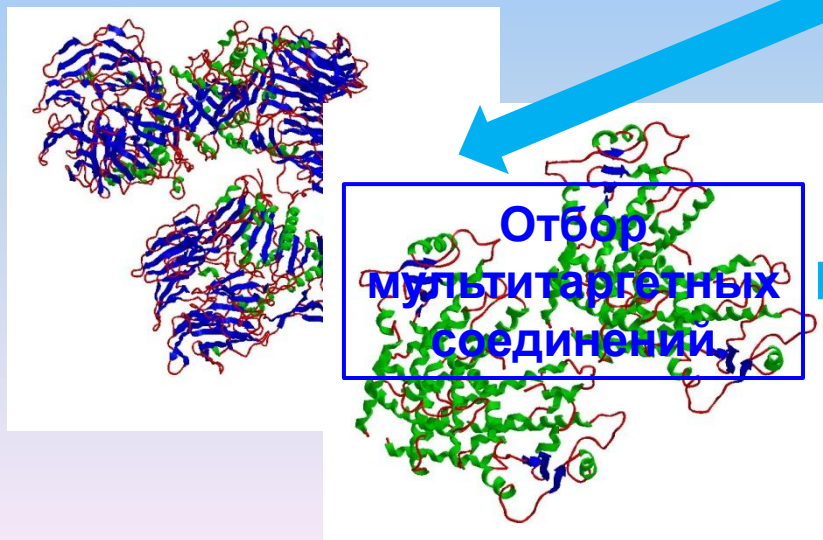
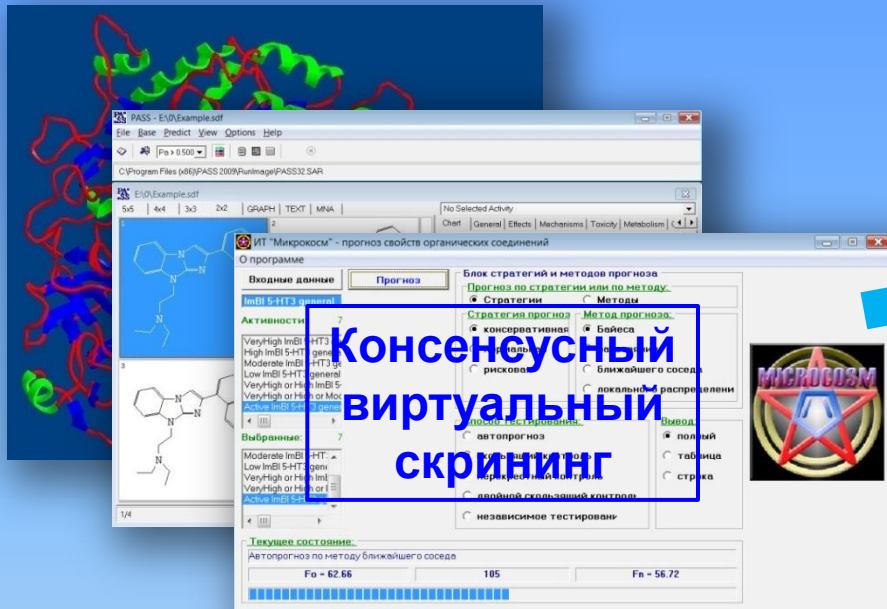
Расчет коэффициентов сходства Танимото тестовых структур к эталонным структурам по QL2-дескрипторам

Расчет QSAR-зависимостей

Расчитать коэффициенты сходства



Мишень-ориентированный поиск *in silico* и *in vitro*



Система PASS

PASS - E:\0\Example.sdf

File Base Predict View Options Help

Pa > 0.500

C:\Program Files (x86)\PASS 2009\RunImage\PASS32.SAR

E:\0\Example.sdf

5x5 4x4 3x3 2x2 GRAPH TEXT MNA

1

2

3

4

No Selected Activity

Chart General Effects Mechanisms Toxicity Metabolism

32 Substructure Descriptors; 0 new.
There are 3 known activities.
Drug-Likeness: 0.931

56 of 3750 Possible Activities
8 of 418 Possible Pharmacological Effects
45 of 3032 Possible Molecular Mechanisms
3 of 58 Possible Side Effects and Toxicity
0 of 196 Possible Metabolism-Related Actions
0 of 11 Possible Gene Expression Regulation
0 of 35 Possible Transporters-Related Actions

1/4

P_a/P_i

Ind_p

Информационная технология «Микрокосм»

Анализ сходства к эталонам

Расчет коэффициентов сходства Танимото тестовых структур к эталонным структурам по QL2-дескрипторам

Эталонные структуры: MRI Standards

Тестовые структуры: FLib v00

Вывод:

- ☒ общие средние
- ☒ средние для каждого из эталонов
- ☒ лучшие по сходству к эталонам----->
- ☒ полные таблицы сходства

Вывод в файл:

FLib v00 MRI TestSim.txt

Сколько лучших выводить:

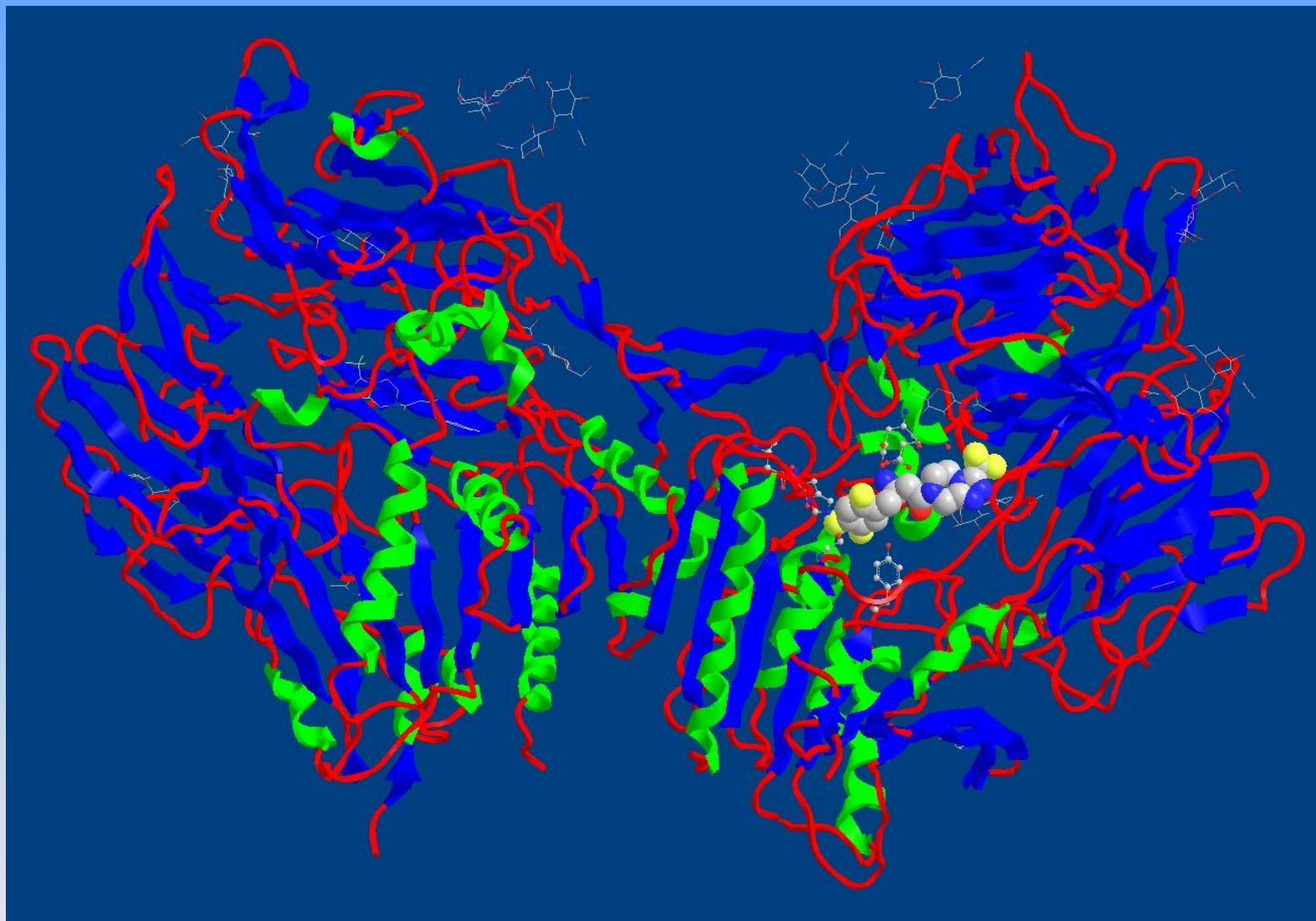
3

Расчитать коэффициенты сходства

T_{QL}

Ind_T

AutoDock Vina



ΔE

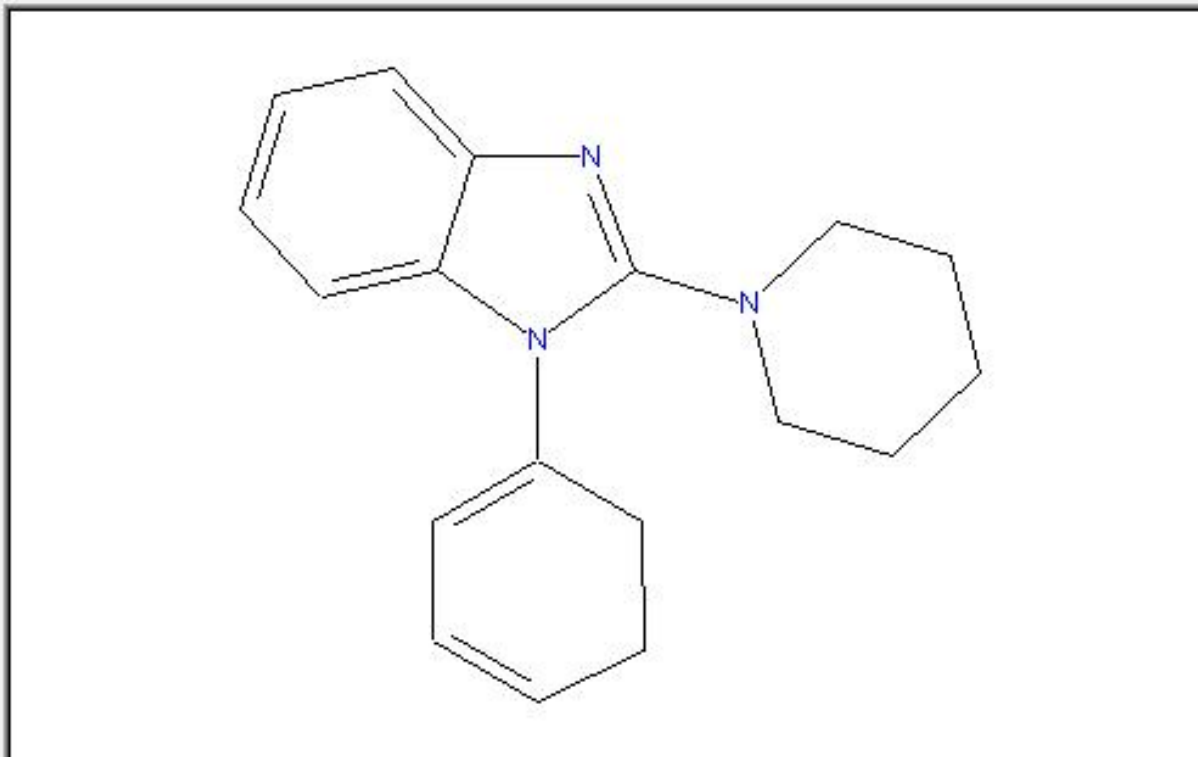
Ind_E

Фокусированная библиотека

Tested Substances v01

05 February 2016

Structure



Mol_ID

44

Code

AZH-0100

Brutto formula

C₁₈H₂₁N₃

Mol weight

279.3

2059 structures

Выбор референсов



IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY

Home About Targets Ligands Resources Advanced search

An expert-driven guide to pharmacological targets and the substances that act on them.

Targets

- GPCR-coupled receptors
- Ion channels
- Nuclear hormone receptors
- Kinases
- Catalytic receptors
- Transporters
- Enzymes
- Other protein targets

Search for targets

Ligands

- Approved drugs
- Synthetic organics
- Metabolites
- Natural products
- Endogenous peptides
- Other peptides
- Inorganics
- Antibodies
- Labelled ligands

Search for ligands

Get email updates

Email address:
Email format: ☐ html ☐ text

The Concise Guide to PHARMACOLOGY 2015/16

BJP

What's new to Guide to PHARMACOLOGY

New version (2016.2) released 30th March 2016!

This database release comes only 2 months after our last release. This has been done to coincide with the release of the IUPHAR/BPS Pharmacology Education Site. An education portal that will be closely linked to the GtoPdb and provides high-quality training in the principles and techniques of basic and clinical pharmacology.

Summary of updates in 2016.2 release:

Target updates:

- GPCR updates:
 - Calcitonin receptors
 - Metastrom receptors
 - Neurotrophin-1 receptors
 - Opioid receptors

Database Statistics

Latest News

From our blog

Recent DrugBank Changes

The DrugBank database has just announced (09 May 2016) more restrictive access conditions including...

May 10, 2016 10:34 AM

GtoPdb database release 2016.2

The latest update of the database, version 2016.2, has been released (30th March 2016). The summary...

Mar 30, 2016 3:42 PM

IUPHAR Database

The IUPHAR/BPS Guide to PHARMACOLOGY builds upon and replaces the original IUPHAR Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification Database (IUPHAR-DB)



ChEMBL

EBI Databases > Small Molecules > ChEMBL Database > Target Search > Target Classification Hierarchy

Search ChEMBL...

Compounds Targets Assays Documents Cells

Ligand Search Target Search Browse Targets Browse Drugs Browse Drug Targets Browse Drug Indications About

Protein Target Tree Taxonomy Tree Gene Ontology Tree

* Click arrows or use keyboard arrows (on selected items) to navigate tree

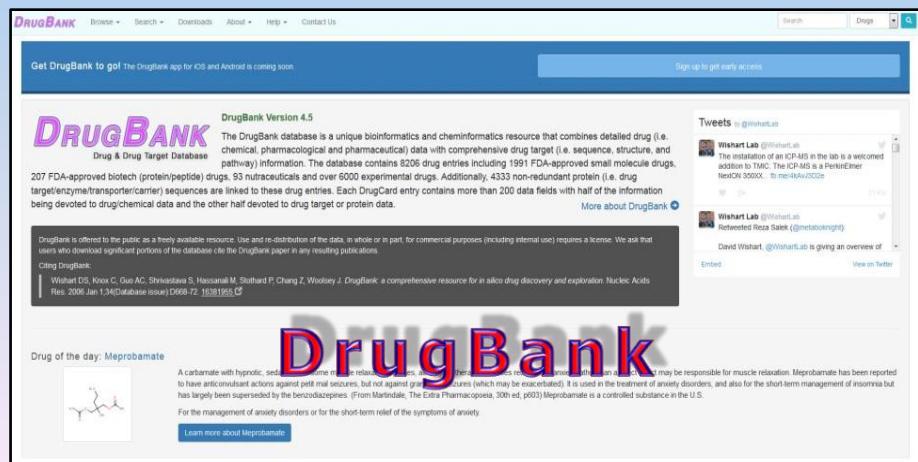
Clear Selections Select All Collapse All Open All Fetch selected targets Search Tree: Search

Protein Kinases GPCRs (Family A) Ligand Gated Ion Channels Voltage Gated Ion Channels Nuclear Hormone Receptors

Enzyme (3651)
Membrane receptor (885)
Ion channel (415)
Transporter (204)
Transcription factor (161)
Adhesion (17)
Auxiliary transport protein (22)
Epigenetic regulator (129)
Secreted protein (77)
Structural protein (21)
Surface antigen (27)
Other cytosolic protein (96)
Other membrane protein (16)
Other nuclear protein (10)
Unclassified protein (1358)

ChEMBL Statistics

- DB: ChEMBL_21
- Targets: 11,019
- Compound records: 1,928,903
- Distinct compounds: 1,592,191
- Activities: 13,967,816
- Publications: 62,501
- Release Notes



DrugBank

Browser Search Downloads About Help Contact Us

Get DrugBank to go! The DrugBank app for iOS and Android is coming soon.

Sign up to get early access.

DrugBank Version 4.5

The DrugBank database is a unique bioinformatics and cheminformatics resource that combines detailed drug (i.e. chemical, pharmacological and pharmaceutical) data with comprehensive drug target (i.e. sequence, structure, and pathway) information. The database contains 8206 drug entries including 1991 FDA-approved small molecule drugs, 207 FDA-approved biotech (protein/peptide) drugs, 93 nutraceuticals and over 6000 experimental drugs. Additionally, 4333 non-redundant protein (i.e. drug target/enzyme/transporter/carrier) sequences are linked to these drug entries. Each DrugCard entry contains more than 200 data fields with half of the information being devoted to drug/chemical data and the other half devoted to drug target or protein data.

More about DrugBank

DrugBank is offered to the public as a freely available resource. Use and re-distribution of the data, in whole or in part, for commercial purposes (including internal use) requires a license. We ask that users who download significant portions of the database (i.e. the DrugBank paper in any resulting publications).

Cite DrugBank

Wishart DS, Knox C, Guo AC, Shinde S, Hoegarty M, Stothard P, Chang Z, Winkler J. DrugBank: a comprehensive resource for in silico drug discovery and exploration. Nucleic Acids Res. 2006; Jan 13;34(Database issue):D668-72. 15381955

Drug of the day: Meprobamate

A carbamate with hypnotic, sedative, anxiolytic, muscle relaxant, and anticonvulsant properties. It is used in the treatment of anxiety disorders and, also, for the short-term management of insomnia but has largely been superseded by the benzodiazepines. (From Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 30th ed, p603) Meprobamate is a controlled substance in the U.S.

For the management of anxiety disorders or for the short-term relief of the symptoms of anxiety.

Learn more about Meprobamate



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации базы данных

№ 2015620157

Ингибиторы реакции Мейяра

Приниматель: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Валдайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)

Авторы: Васильев Павел Михайлович (RU), Спасов Александр Алексеевич (RU), Купцова Валентина Андреевна (RU)

Заявка № 2014621769
Дата получения 12 декабря 2014 г.
Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 29 января 2015 г.

При упоминании Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Л.Л. Купцов



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО
о государственной регистрации базы данных

№ 2015620158

Ингибиторы динуклеотидилтрансферазы-4

Приниматель: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Валдайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)

Авторы: Васильев Павел Михайлович (RU), Спасов Александр Алексеевич (RU), Челпанова Наталья Ивановна (RU), Литвинов Роман Александрович (RU)

Заявка № 2014621771
Дата получения 12 декабря 2014 г.
Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 29 января 2015 г.

При упоминании Федеральной службы по интеллектуальной собственности

Л.Л. Купцов

Расчет QSAR-зависимостей

Анализ сходства к эталонам

Расчет коэффициентов сходства Танимото тестовых структур к эталонным структурам по QL2-дескрипторам

Эталонные структуры: MRI Standards

Тестовые структуры: FLib v00

Вывод:

- ☒ общие средние
- ☒ средние для каждого из эталонов
- ☒ лучшие по сходству к эталонам
- ☒ полные таблицы сходства

Вывод в файл: FLib v00 MRI TestSim.1

Сколько лучших выводить: 3

Расчитать коэффициенты сходства

Расчет коэффициентов сходства Танимото тестовых структур к эталонным структурам по QL2-дескрипторам

Эталонный набор: MRI Standards : 13
Тестовый набор: TONS : 391

Общие средние коэффициенты сходства между собой по всем эталонам и по 11 типам QL2-дескрипторов

N	шифр	Среднее
1	ALT-462	0.1213
2	ALT-486	0.1550
3	ALT-946	0.1169
4	Aminoguanidine	0.0594
5	Benfotiamine	0.1745
6	Carnosine	0.1784
7	LR-9	0.1605
8	LR-74	0.1801
9	OPB-9195	0.1542
10	Pyridoxamine	0.1573
11	Rutin	0.0879
12	Tenilsetam	0.1519
13	TM-2002	0.1290
Сред. макс.		0.1801
Сред. сред.		0.1405
Сред. мин.		0.0594

Валидация мишеней

UniProtKB - P06737 (PYGL_HUMAN)

Display: BLAST, Align, Format, Add to basket, History

Protein: Glycogen phosphorylase, liver form
Gene: PYGL
Organism: Homo sapiens (Human)
Status: Reviewed - Annotation score: - Experimental evidence at protein level¹

Function¹

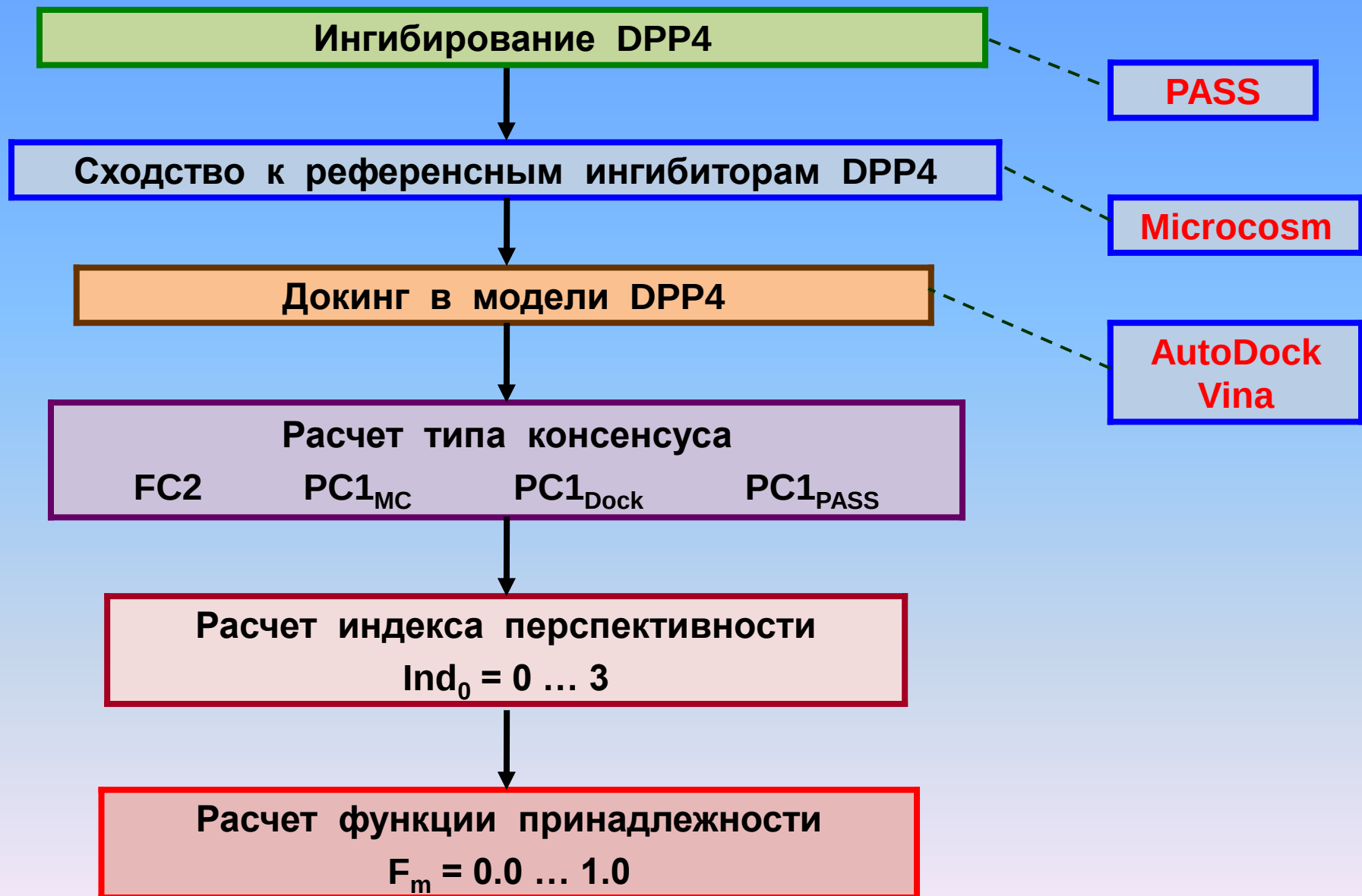
PyMol - Virtual Screening Tool

AutoDock Vina

Resolution (Å)	Chain	Positions	PDBsum
2.20	A/B	1-847	[*]
2.40	A/B	1-847	[*]
2.40	A	2-847	[*]
2.40	A/B	2-847	[*]
2.10	A/B	1-847	[*]
2.30	A/B	1-847	[*]
2.10	A/B	2-847	[*]
	A/B	2-847	[*]
	A	1-847	[*]
	A/B	1-847	[*]
	A/B	24-832	[*]
	A/B	24-832	[*]
	A/B	24-832	[*]
	A/B	2-847	[*]
	A/B	2-847	[*]
	A/B	2-847	[*]

	115r								117x								3ceh							
	сайт A				сайт Б				сайт A				сайт Б				сайт A				сайт Б			
	1	2	3	Aver	1	2	3	Aver	1	2	3	Aver	1	2	3	Aver	1	2	3	Aver	1	2	3	Aver
7 Flavopiridol-PM7	-8.0	-8.0	-8.0	-8.0	-7.8	-7.8	-7.8	-7.8	-8.2	-8.1	-8.1	-8.1	-8.0	-7.9	-8.0	-8.0	-7.4	-7.3	-7.4	-7.4	-8.2	-8.4	-8.4	-8.3
8 Flavopiridol-analog-PM7	-10.6	-10.5	-10.5	-10.5	-9.5	-9.6	-9.6	-9.6	-9.4	-9.4	-9.5	-9.4	-9.4	-9.4	-9.3	-9.4	-9.3	-9.1	-9.3	-9.2	-9.6	-9.5	-9.5	-9.5
9 Indirubin-3-aminoxy-acetate-PM7	-9.8	-9.8	-10.7	-10.1	-9.3	-9.2	-9.2	-9.2	-10.1	-10.2	-10.1	-10.1	-10.3	-10.3	-10.0	-10.2	-9.1	-10.1	-9.9	-9.7	-9.2	-9.2	-9.1	-9.2
10 Indirubin-5-sulfonate-PM7	-10.2	-10.1	-10.1	-10.1	-8.9	-8.9	-9.7	-9.2	-9.1	-9.3	-9.2	-9.2	-8.9	-8.9	-8.7	-8.8	-10.1	-10.6	-8.4	-9.7	-9.6	-9.6	-9.6	-9.6
11 среднее	-9.65	-9.60	-9.83	-9.69	-8.88	-8.88	-9.08	-8.94	-9.20	-9.25	-9.23	-9.23	-9.15	-9.13	-9.00	-9.09	-8.98	-9.28	-8.75	-9.00	-9.15	-9.18	-9.15	-9.16
13 минимум	-10.60	-10.50	-10.70	-10.53	-9.50	-9.60	-9.70	-9.57	-10.10	-10.20	-10.10	-10.13	-10.30	-10.30	-10.00	-10.20	-10.10	-10.60	-9.90	-9.70	-9.60	-9.60	-9.60	-9.60
14 максимум	-8.00	-8.00	-8.00	-8.00	-7.80	-7.80	-7.80	-7.80	-8.20	-8.10	-8.10	-8.13	-8.00	-7.90	-8.00	-7.97	-7.40	-7.30	-7.40	-7.37	-8.20	-8.40	-8.40	-8.33
15								0.75								0.13								0.16
16								-9.32								-9.16								-9.08

Консенсусный поиск ингибиторов DPP4



Индексы перспективности

PASS

$$P_a/P_i < 1 \quad \text{Ind}_p = 0$$

$$1 \leq P_a/P_i < 10 \quad \text{Ind}_p = 1$$

$$10 \leq P_a/P_i < 100 \quad \text{Ind}_p = 2$$

$$P_a/P_i \geq 100 \quad \text{Ind}_p = 3$$

Докинг

$$\Delta E < \Delta E_{\text{Мин}} \quad \text{Ind}_E = 0$$

$$\Delta E_{\text{Мин}} \leq \Delta E < \Delta E_{\text{Сред}} \quad \text{Ind}_E = 1$$

$$\Delta E_{\text{Сред}} \leq \Delta E < \Delta E_{\text{Макс}} \quad \text{Ind}_E = 2$$

$$\Delta E \geq \Delta E_{\text{Макс}} \quad \text{Ind}_E = 3$$

Микрокосм

$$\text{ОКС} < \text{ОКС}_{\text{Мин}} \quad \text{Ind}_T = 0$$

$$\text{ОКС}_{\text{Мин}} \leq \text{ОКС} < \text{ОКС}_{\text{Сред}} \quad \text{Ind}_T = 1$$

$$\text{ОКС}_{\text{Сред}} \leq \text{ОКС} < \text{ОКС}_{\text{Макс}} \quad \text{Ind}_T = 2$$

$$\text{ОКС} \geq \text{ОКС}_{\text{Макс}} \quad \text{Ind}_T = 3$$

Функция принадлежности

$$Ind_0 = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N Ind_i$$

$$F_m = \frac{\sum_{i=1}^N Ind_i + L_C + 0.01}{3N + L_C + 0.02}$$

N – число методов прогноза

Ind_i – оценка перспективности соединения методом i

L_C – уровень консенсуса

0.01, 0.02 – параметры несмещенности

Виды исследуемой активности

**Ингибиторы
дипептидилпептидазы 4 DPP4**

Агонисты PPAR γ

**Ингибиторы
гликогенфосфорилазы PYGL**

**Ингибиторы
 α -глюкозидазы MGAM**

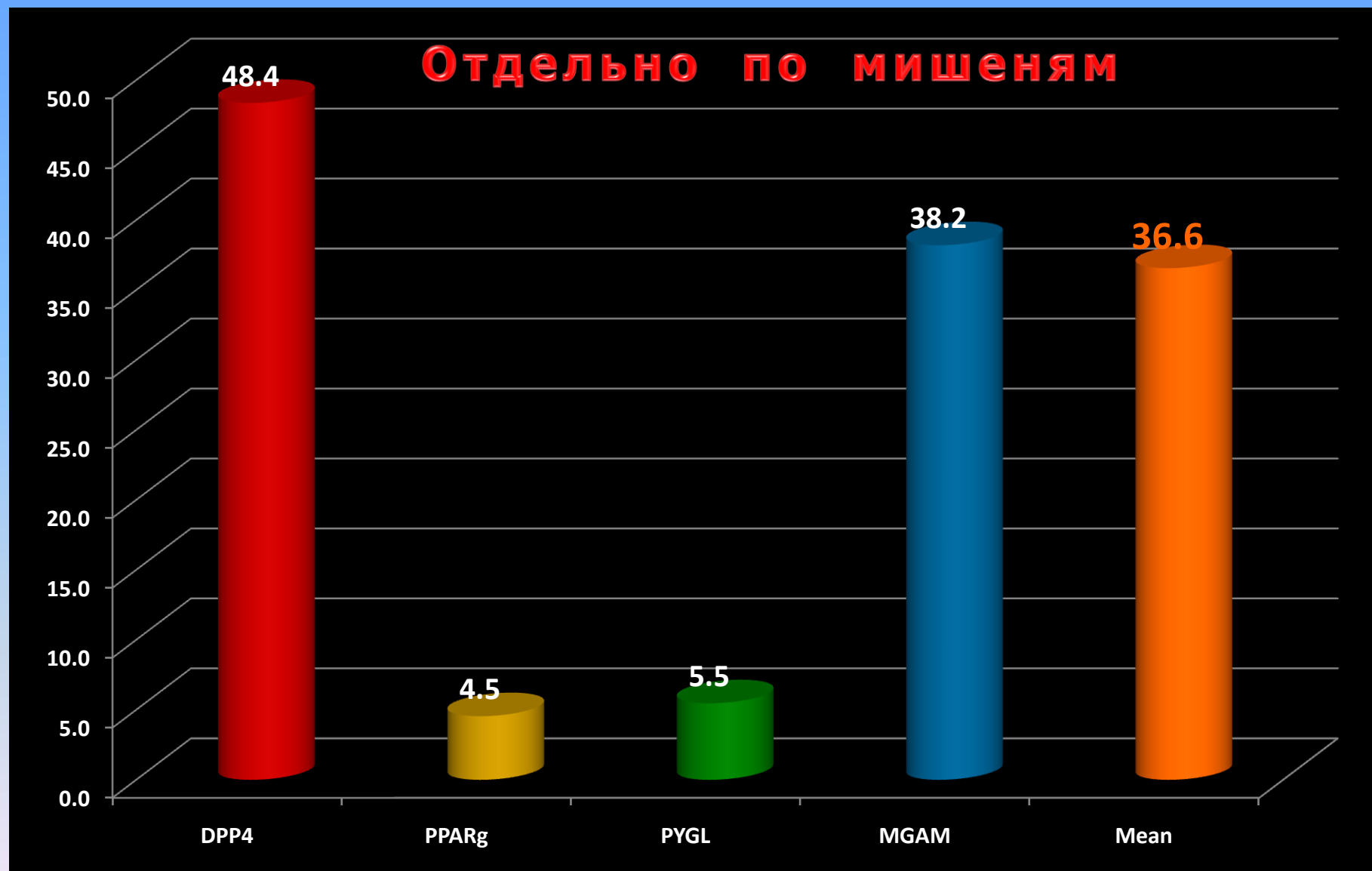
Эффективность монотаргетного поиска

Активность > 20%	N	N _a	F _a
DPP4	368	178	48.4
PPAR γ	22	1	4.5
PYGL	128	7	5.5
MGAM	178	68	38.2
Всего	696	254	36.6

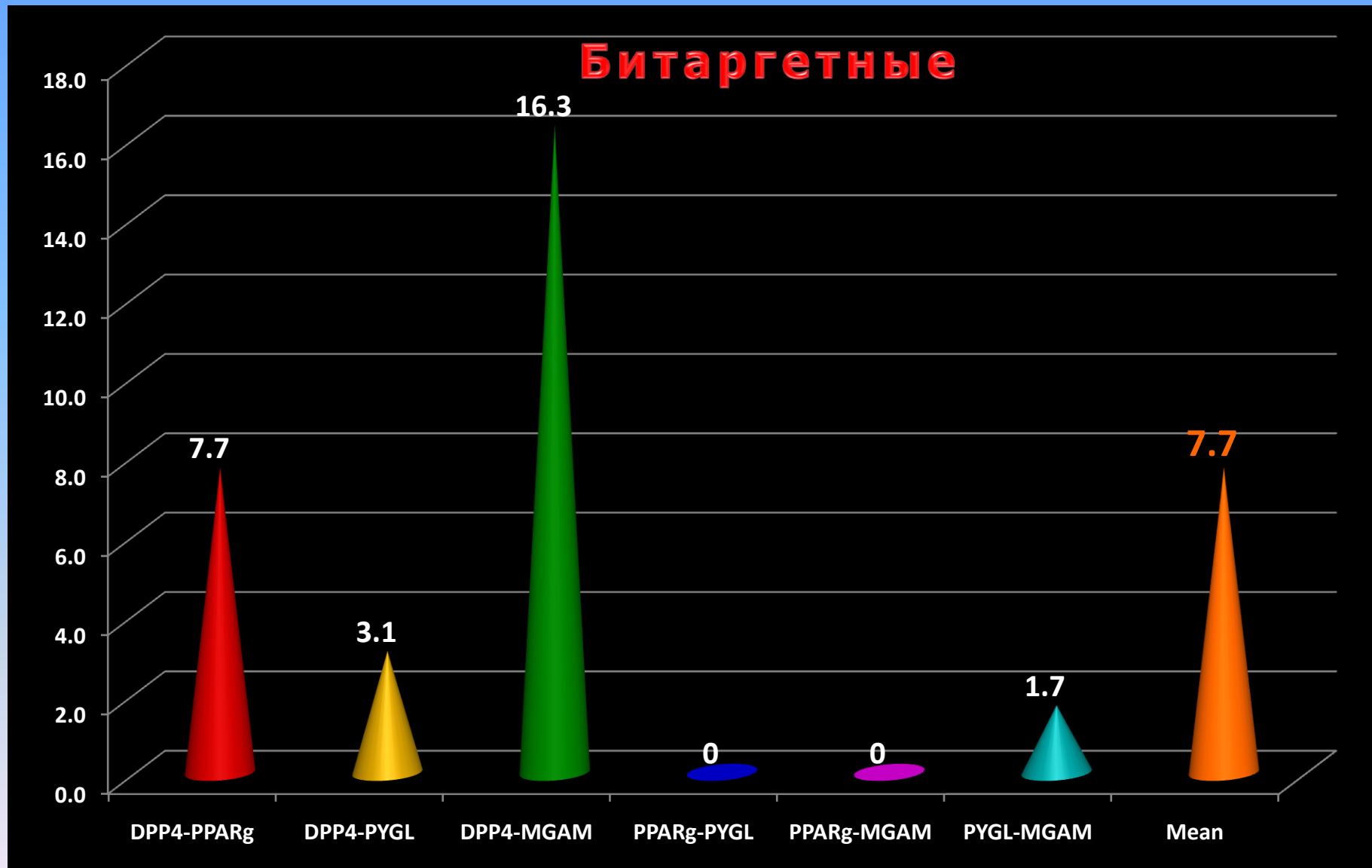
Эффективность мультаргетного поиска

Активность	N	N _a	F _a
DPP4 & PPAR γ	13	1	7.7
DPP4 & PYGL	98	3	3.1
DPP4 & MGAM	98	16	16.3
PPAR γ & PYGL	4	0	0.0
PPAR γ & MGAM	1	0	0.0
PYGL & MGAM	59	1	1.7
Всего	273	21	7.7

Эффективность консенсусного поиска

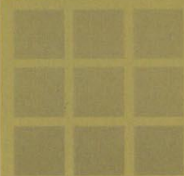
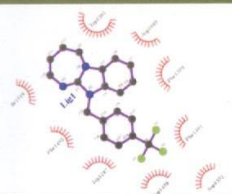


Эффективность консенсусного поиска



Монографии

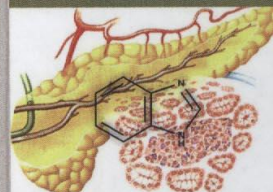
МИШЕНЬ-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОИСК АНТИДИАБЕТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ



Волгоград, 2016

АНТИДИАБЕТОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ БЕНЗИМИДАЗОЛОВ:

химия,
фармакология,
клиника



Волгоград, 2016

pvassiliev@mail.ru

A detailed description of the consensus approach

Challenges and Advances
in Computational Chemistry and Physics 17
Series Editor: J. Leszczynski

Leonid Gorb
Victor Kuz'min
Eugene Muratov *Editors*

Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine

 Springer

Chapter 12 Consensus Drug Design Using IT Microcosm

Pavel M. Vassiliev, Alexander A. Spasov, Vadim A. Kosolapov,
Aida F. Kucheryavenko, Nataliya A. Gurova and Vera A. Anisimova

Abstract This chapter discusses Microcosm, an information technology package for predicting the pharmacological activity of chemical compounds. This technology is based on a complex prediction methodology with a consensus approach to prediction as its central component. The complex methodology of prediction in IT Microcosm is essentially different from that of other QSAR approaches in that it employs a redundant multi-descriptor, multi-level representation of the structure of chemical compounds by an aggregate of fragment descriptors with different physicochemical meanings and varying extents of complexity. The methodology also includes several classification methods that differ in their mathematical formalisms and several decision making circuits that are conceptual in the results they yield. At the same time, no feature space reductions are made, and no significant variables are isolated; all of the parameters of description are used in the construction of the prediction regularities. The integral decision rules are constructed by generalizing the spectrum of primary prediction estimates using different levels and types of consensus. In this chapter, we describe the paradigm of IT Microcosm, including its theoretical concepts, a specialized QL language for chemical structure representation, and prediction methods and strategies using the package. The adequacy, validity and high accuracy of IT Microcosm are demonstrated via sample predictions of the various pharmacological activities of structurally similar and structurally diverse organic compounds, complex organic salts, supramolecular complexes and substance mixtures, accounting for the synergy between the individual components of mixtures. The authors also present the results of a successful application of IT Microcosm, along with *in vivo* and *in vitro* experimental methods for (1) the search for novel potent antioxidants, antiarrhythmics and antiplatelet agents; (2) the optimization of the composition of supramolecular complexes with antioxidant and

P. M. Vassiliev (✉) · A. A. Spasov · V. A. Kosolapov · A. F. Kucheryavenko · N. A. Gurova
Volgograd State Medical University (VSMU), Pavshikh Bortsov Sq. 1,
Volgograd 400131, Russian Federation
e-mail: pmv@avtlg.ru

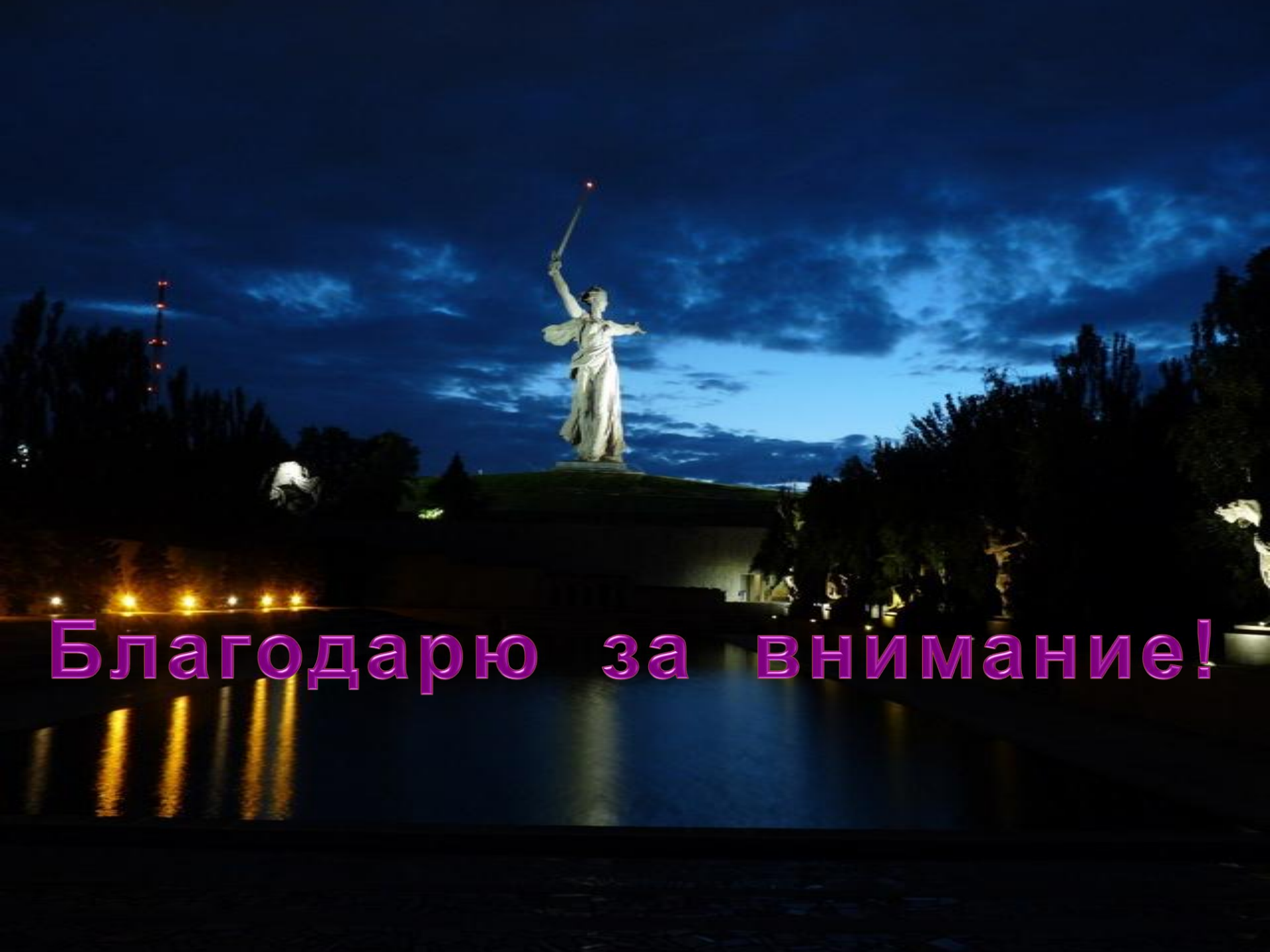
V. A. Anisimova
Institute of Physical and Organic Chemistry at Southern Federal University (IPOC SFU),
Stachka Ave. 194/2, Rostov-on-Don 344090, Russian Federation
e-mail: anis39@mail.ru.

© Springer Science+Business Media Dordrecht 2014
L. Gorb et al. (eds.), *Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine*,
Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics 17,
DOI 10.1007/978-94-017-9257-8_12

369

Благодарности

**Исследования выполнены
при финансовой
поддержке Российского
научного фонда
(проект № 14-25-00139)**



Благодарю за внимание!