

Ligand-based approach to drug repurposing at the Way2Drug platform

Druzhilovskiy D. S., Rudik A.V., Filimonov D.A., Poroikov V.V.

Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russian Federation
119121, Moscow, Pogodinskaya Street, 10, building 8
e-mail: dmitry.druzhilovsky@ibmc.msk.ru

A pilot version of Way2Drug web platform is developed, that provided computational evaluation of a wide range of characteristics for the approved drugs and pharmacological substances.

Keywords: drug repurposing, ligand-based approach, chemical-biological interactions, systems biomedicine, multi-target action, web platform Way2Drug.

A lack of substantive knowledge of the molecular mechanisms and disruptions of various regulatory pathways associated with particular disease lead to incomplete information of chemical-biological interactions of therapeutic drugs, which are developed and applicable in medical praxis. Computational ligand-based drug design based on the analysis of structure-property relationships that predicts new kinds of biological activity for medicines used for therapeutic purposes and experimentally investigated pharmaceutical agents.

The aim of this project is to develop the efficient computational methods for identifying the promising pharmacological targets, for searching and designing their ligands, and the integration of the established computational approaches into a unified platform Way2Drug (<http://www.way2drug.com/dr/>). Validation of the developed methods is planned to be implemented by discovering new medicines for the treatment of both non-infectious (diabetes, cancer, CNS disorders) and infectious diseases (tuberculosis, malaria, leishmaniasis, schistosomiasis).

At present, some databases were made available for use by registered users: database of medicines approved by the U.S. Food and Drug Administration; database on more than 1,400 pharmaceutical substances registered in the Russian Federation; knowledge base on the drug targets, the impact of which used/discovered for the treatment of cancer, diabetes, tuberculosis, etc. Implemented hypertext links provide associations between over 1200 pharmacological targets, the impact of which is predicted by PASS Online program, with UniProt, KEGG and PDB databases. We also developed SAR Creator software, which allows creating online training sets to develop the (Q)SAR models. We have developed web services for predicting interactions with ~ 80% of the molecular targets that are being studied in the target pharmacotherapeutic area.

Acknowledgement. The work is supported by the RSF-DST grant No. 16-45-02012-INT/RUS/RSF/12.

ПОДХОД К РЕПОЗИЦИОНИРОВАНИЮ ЛЕКАРСТВ, ОСНОВАННЫЙ НА СТРУКТУРЕ ЛИГАНДОВ, НА ПЛАТФОРМЕ WAY2DRUG

Дружиловский Д.С., Рудик А.В., Филимонов Д.А., Поройков В.В.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича» (ИБМХ)
119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8
e-mail: dmitry.druzhilovsky@ibmc.msk.ru

Разработана пилотная версия веб-платформы Way2Drug для компьютерной оценки широкого спектра характеристик разрешенных к медицинскому применению лекарств и фармакологически активных веществ.

Ключевые слова: репозиционирование лекарств, химико-биологические взаимодействия; биоинформатика; подходы, основанные на структуре лигандов; веб-платформа Way2Drug

Недостаток фундаментальных знаний о молекулярных механизмах и нарушениях различных регуляторных путей, связанных с развитием заболевания, приводит к неполноте информации о химико-биологических взаимодействиях создаваемых и применяемых в медицинской практике лекарственных препаратов. Компьютерные подходы, основанные на структуре лигандов (Ligand-Based-Drug Design) позволяют, на основе анализа взаимосвязей «структура-свойства», прогнозировать новые виды биологической активности для разрешенных к медицинскому применению лекарств и изучаемых экспериментально фармакологических веществ.

Целью нашей работы является разработка эффективных компьютерных методов для поиска наиболее перспективных фармакологических мишеней, поиска и конструирования их лигандов, а также интеграция разработанных методов в единую вычислительную платформу Way2Drug (<http://www.way2drug.com/dr/>). Валидацию разработанных методов планируется осуществить на примере поиска новых препаратов для терапии как неинфекционных заболеваний (диабет, злокачественные новообразования, эпилепсия), так и инфекционных заболеваний (туберкулез, малярия, лейшманиоз, шистосомоз).

В настоящее время для зарегистрированных пользователей обеспечен доступ к: базе данных по лекарственным препаратам, зарегистрированных U.S. Food and Drug Administration; базе данных по более чем 1400 субстанций лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации; базе знаний по лекарственным мишеням, воздействие на которые используется/изучается для терапии онкологических заболеваний, диабета, туберкулеза и др. Реализованы гипертекстовые ссылки, обеспечивающие связи между более чем 1200 фармакологическими мишенями, воздействие на которые прогнозируется программой PASS Online, с базами данных UniProt, KEGG, PDB. Создано программное обеспечение SAR Creator, которое позволяет создавать online обучающие выборки для построения (Q)SAR моделей. Разработанные нами веб сервисы обеспечивают прогноз взаимодействий с ~80% молекулярных мишеней, которые изучаются в целевой фармакотерапевтической области.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ-DST № 16-45-02012-INT/RUS/RSF/12.