

Научные основы лекарственного суверенитета России

Заседание Научного совета РАН «Науки о жизни» 18 мая 2023 года

Оценка свойств фармакологических веществ *in silico*

В. В. Поройков

Институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича (ИБМХ)

119121, Москва, Погодинская ул., дом 10 стр. 8

E-mail: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

Есть ли хоть одно новое лекарство, найденное без использования компьютеров?



If any new drug exists that has been discovered without computations?

The Many Roles of Computation in Drug Discovery

William L. Jorgensen

Дизайн, основанный на структуре мишени



"Is there really a case where a drug that's on the market was designed by a computer?"

When asked this, I invoke the professorial mantra ("All questions are good questions."), while sensing that the desired answer is "no". Then, the inquisitor could go back to the lab with the reassurance that his or her choice to avoid learning about computational chemistry remains wise. The reality is that the use of computers and computational methods permeates all aspects of drug discovery today. Those who are most proficient with the computational tools have the advantage for delivering new drug candidates more quickly and at lower cost than their competitors.

PASS: Prediction of Activity Spectra for Substances



Дмитрий
Алексеевич
Филимонов

Теоретические основы:

Концепция локального соответствия
Новые структурные дескрипторы (MNA)
Оригинальный Байесовский классификатор
Высококачественная обучающая выборка
База знаний «структура-механизм-эффект»

2022

Новая версия PASS:
1,614,066 BAS, 8,387 A, 0.94 APA

Общая статистика (на 2022 г.):

~40 веб-сервисов

1 440 186 прогнозов;
42 784 пользователей
из 105 стран мира, включая
9 870 пользователей из России;
~2 000 публикаций

2009

Новая версия PASS:
206,000 BAS, 3,750 A, 0.95 APA

1999

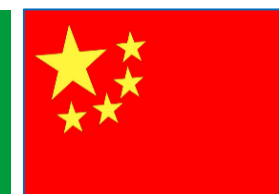
PASS - первая в мире программа
по прогнозу спектров
биоактивности в Интернете*

1998

Новая версия PASS:
31,000 BAS, 435 A, 0.94 APA

1992

Первая версия PASS:
9,314 BAS, 114 A, 0.85 APA



Индия (19,4%)

Россия (15,5%)

Бразилия (2,6%)

Китай (2,4%)

Доля прогнозов, в процентах

1990

2000

2010

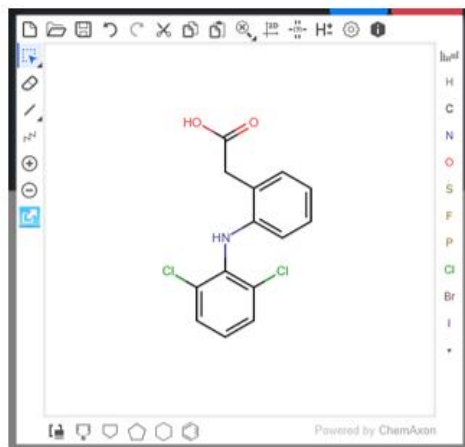
2022

BAS – число соединений в обучающей выборке; A – число прогнозируемых видов активности; APA – средняя точность прогноза

*Lagunin A. et al. PASS: prediction of activity spectra for biologically active substances. *Bioinformatics*, 2000, 16 (8), 747-748.

Интеграция разработанных нами веб-сервисов на платформе Way2Drug

① Ввод структурной формулы



② Выбор приложений

☐ Select All

☐ Pharm

- ☐ AntiFun-Pred
- ☐ AntiBac-Pred
- ☐ AntiVir-Pred
- ☐ DIGEP-Pred
- ☒ CLC-Pred
- ☐ PASSOnline (classic)
- ☒ PASSOnline (2022)
- ☐ KinScreen

☐ Tox

- ☐ Rosc-Pred
- ☐ hERG-Pred
- ☐ ADVER-Pred

☐ ADME

- ☐ SOMP
- ☐ RA

③ Получение результата прогноза, выполненного выбранными веб-приложениями

Общая статистика (на 2022 г.):
 1 440 186 прогнозов;
 42 784 пользователей
 из 105 стран мира, включая
 9 870 пользователей из России;
 ~2 000 публикаций

CLC-Pred PASSOnline (2022)

Cell-Line TDP NCI-60 (1nM) TDP NCI-60 (10nM)

Copy Excel CSV PDF Print

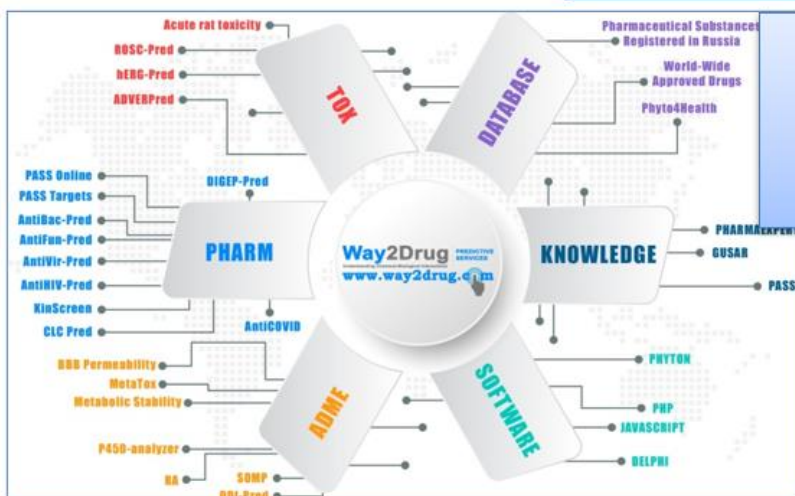
Pa	Pi	Cell-line	Description
0.836	0.020	A2780cisR	Cisplatin-resistant ovarian
0.676	0.003	RCC4	Clear cell r
0.642	0.010	BT-549	Breast duct
0.564	0.015	DU-145	Prostate carcinoma
0.551	0.027	PC-3	Prostate carcinoma
0.424	0.126	MCF7	Breast carcinoma
0.415	0.075	SW48	Colorectal Adenocarcinoma
0.402	0.063	MDA-MB-231	Breast adenocarcinoma

Showing 1 to 10 of 129 entries

* - LAP: Invariant Accuracy of Prediction (equal to AUC value) was calculated by leave-one-out cross-validation procedure

Дружиловский Д.С.

Рудик А.В.



Платформа **Way2Drug** содержит ~40 веб-приложений для решения различных задач при поиске и разработке новых фармакологических веществ

④ Выбор фармакотерапевтической области

CLC-Pred PASSOnline (2022)

Antiinflammatory

Copy Excel CSV PDF Print

Pa	Pi	Activity
0.854	0.004	Free radical scavenger
0.789	0.014	Transcription factor NF kappa B inhibitor
0.755	0.005	Lipoxygenase inhibitor
0.709	0.029	Antiinflammatory
0.446	0.092	Transcription factor inhibitor

Showing 1 to 10 of 27 entries

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный Период (2021 - 2030 годы) (№122030100168-5)

Пример выявления ранее неизвестных свойств у синтезированных веществ на основе прогноза PASS



Доклад профессора В.А. Островского на конференции МОБИ-ХимФарма-2023, Санкт-Петербург, 24-27 апреля 2023 года

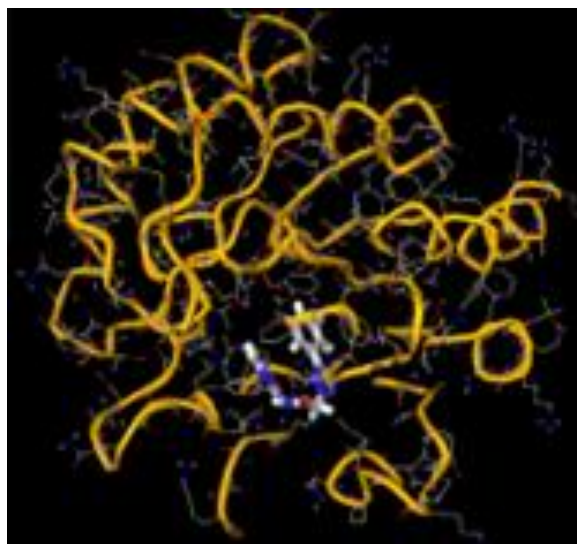
Прогноз PASS для соединения NTZ001

Pa Pi Activity

0,726 0,029 Alpha-glucosidase inhibitor

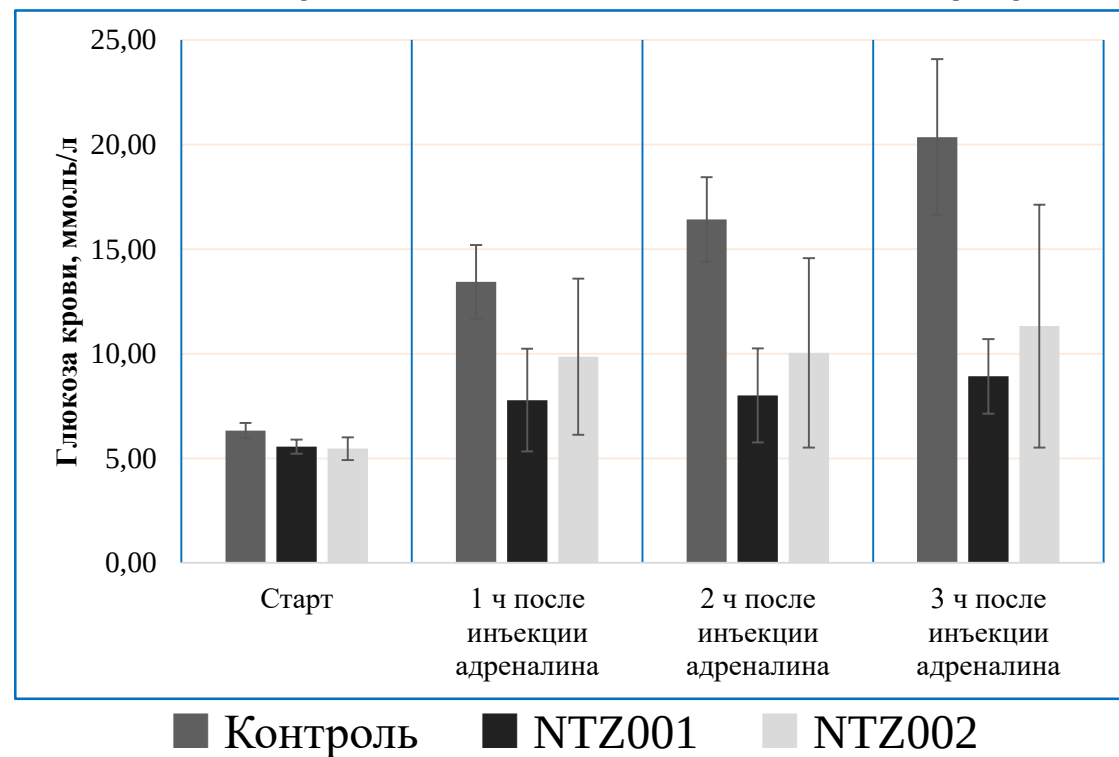
0,610 0,040 HMGCS2* expression enhancer

Докинг NTZ001 в HMGCS2



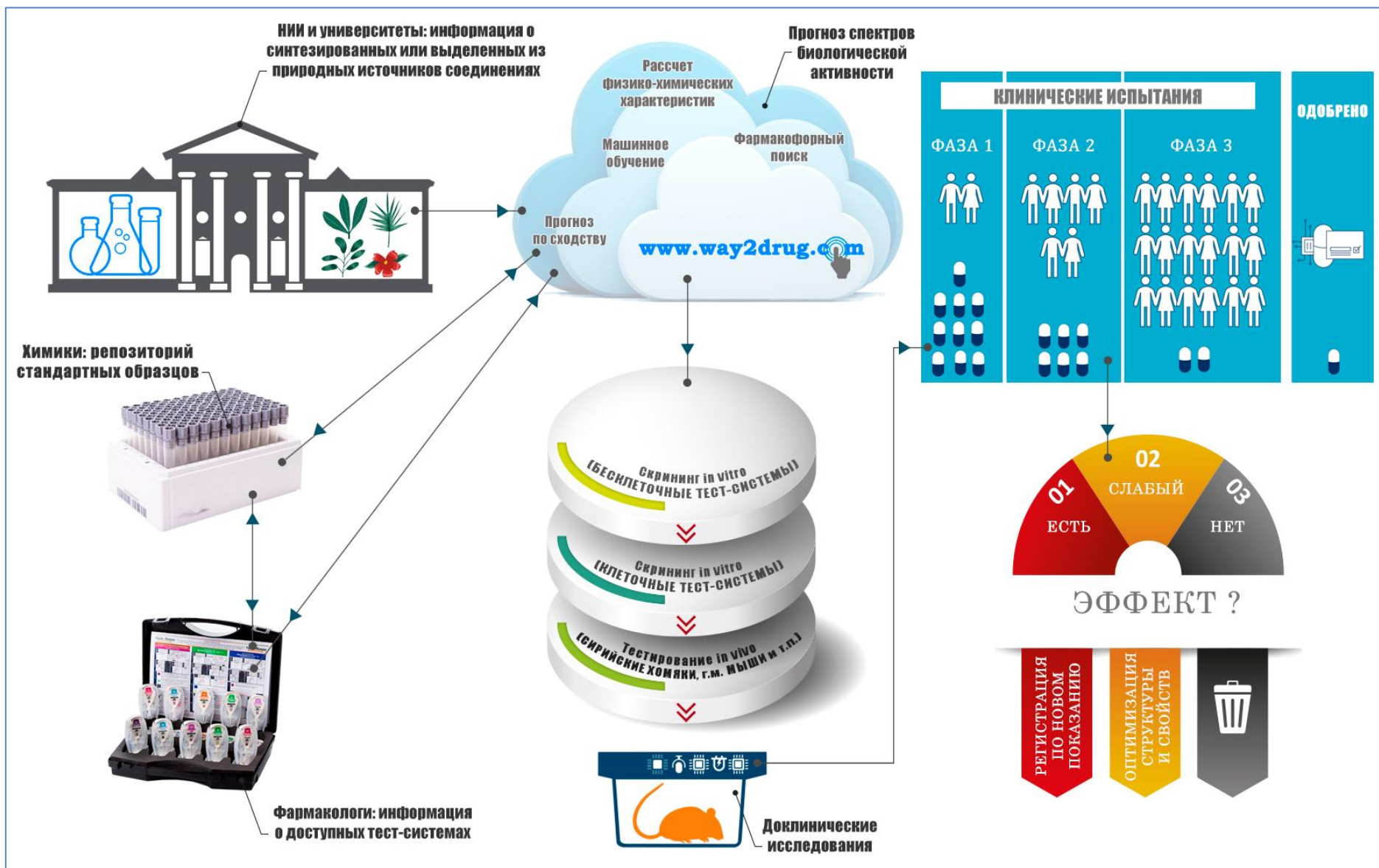
SF = -7,7 ккал/моль

Адреналовая модель диабета у крыс



*HMGCS2 - 3-гидрокси-3-метилглутарил-CoA синтаза 2

Возможность интеграции процесса поиска новых фармакологических веществ



Симпозиумы «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств»



PREDICTIVE SERVICES
 Understanding Chemical-Biological Interactions

XXVIII Symposium on Bioinformatics and Computer-Aided Drug Discovery

SYMPOSIUM

COMMITTEE

PROGRAM

PROCEEDINGS

AWARDS

REGISTRATION/LOGIN



Moscow, Russia
 24-26 May, 2022 | **VIRTUAL**



XXVIII Symposium on Bioinformatics and Computer-Aided Drug Discovery

Emerging Challenges and Opportunities for In Silico Drug Discovery



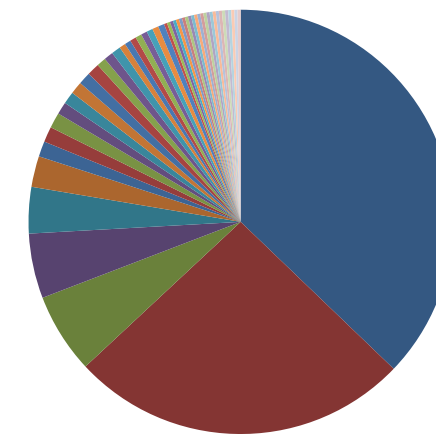
Symposium Objectives
 The Symposium objectives are presenting the most significant achievements in the development and practical application of computational methods in discovery and validation of new drug targets, in silico design of more efficient and safer pharmaceutical substances, optimization of their structures and properties, rational utilization of therapeutics in medical practice, as well as discussing the current trends in this multidisciplinary field.



Key dates
 1 December 2021 – 20 May 2022: [Registration](#).
 1 December 2021 – 20 April 2022: Abstract submission. [Instructions](#).
 2 May 2022: Publication of the symposium program
 24 – 26 May 2022: Symposium



Online Meeting
 Due to the ongoing COVID-19 pandemic, the XXVIII Symposium on



- India
- Russia
- Mexico
- Nigeria
- Philippines
- Brazil
- Belarus
- Peru
- Taiwan
- Bangladesh
- China
- Czech Republic
- Ireland
- Spain

...

434 участника из 50 стран

http://www.way2drug.com/dr/symp_bcadd_2022.php

Резюме

- Создана и постоянно совершенствуется информационно-вычислительная платформа Way2Drug для оценки *in silico* свойств новых лекарственно-подобных соединений.
- Программа PASS обеспечивает компьютерную оценку вероятности наличия более 8000 видов биологической активности со средней точностью около 94%.
- Реализовано около 40 свободно доступных в интернете веб-сервисов, широко используемых для поиска и оптимизации фармакологических веществ.
- Применение комплексных методов оценки свойств анализируемых лекарственно-подобных соединений позволяет отбирать наиболее перспективные соединения для синтеза и определять приоритетные направления тестирования их биологической активности.
- На основе платформы Way2Drug может быть проведена интеграция отечественных проектов, направленных на поиск и разработку новых фармакологических веществ, что позволит существенно повысить эффективность использования имеющихся ресурсов и творческого потенциала