

©Поройков

## КОМПЬЮТЕРНОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ: ОТ ПОИСКА НОВЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ДО СИСТЕМНОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

*В.В. Поройков*

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,  
119121 Москва, ул. Погодинская, 10; эл. почта: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

Создание нового лекарственного препарата базируется на анализе известной информации о механизмах возникновения заболевания, молекулярных мишенях и лигандах, взаимодействие которых с определёнными мишенями может оказать терапевтический эффект. Имеющиеся сведения о болезнях, лекарствах, фармакологических эффектах, молекулярных мишенях и лекарственно-подобных веществах с учётом комбинаторики ассоциативных связей между ними соответствуют категории “Больших данных” (Big Data), анализ которых требует применения методов компьютерного конструирования лекарств. Данный обзор обобщает работы коллектива лаборатории структурно-функционального конструирования лекарств Научно-исследовательского института биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича в этой области. Нами разработаны подходы к идентификации перспективных фармакологических мишеней, предсказанию одновременно многих тысяч видов биологической активности по структурной формуле соединения, анализу белок-лигандных взаимодействий на основе оценки локального сходства аминокислотных последовательностей, выявлению вероятных молекулярных механизмов побочного действия лекарственных препаратов, расчёту интегральной токсичности лекарственных соединений с учётом их метаболизма в организме человека, предсказанию устойчивых и чувствительных вариантов штаммов и оценке эффективности комбинаций антиретровирусных препаратов у пациентов с учётом молекулярно-генетических особенностей клинических изолятов ВИЧ-1. Разработанные нами методы реализованы в виде свободно-доступных в сети Интернет веб-сервисов, которые используются тысячами исследователей из многих стран мира с целью отбора наиболее перспективных веществ для синтеза и определения приоритетных направлений экспериментального тестирования их биологической активности.

**Ключевые слова:** химико-биологические взаимодействия; биоинформатика; хемоинформатика; дизайн лекарств на основе структуры лигандов; системная фармакология

**DOI:** 10.18097/PBMC20206601030

### ВВЕДЕНИЕ

Сэр Джеймс Блэку (James Black), нобелевскому лауреату 1988 года по физиологии и медицине, принадлежит часто цитируемое высказывание: “Наиболее плодотворная основа для открытия нового лекарства – это начать со старого лекарства” (“The most fruitful basis for the discovery of a new drug is to start with an old drug”) (цит. по: [1]). В медицинской химии, в самом деле, нередко применяют модификации структуры известных фармакологических веществ как для разработки аналогов уже известных препаратов (“second-in-the-class”, “me-too-drugs”) с использованием биоизостерических замен [2], так и для выявления новых видов биологической активности у соединений изучаемого химического класса, в том числе путём усиления не связанных с основным показанием фармакологических эффектов у применяемых в клинике лекарственных субстанций [3]. Высказывание Джеймса Блэка может быть истолковано и в более широком смысле: “старые лекарства” отражают существующий в конкретный период времени уровень знаний о взаимодействии фармакологических веществ с организмом человека; соответственно, эффективность поиска новых препаратов самым непосредственным образом зависит от возможностей и способности исследователей творчески проанализировать имеющуюся информацию и установить наиболее

перспективные направления дальнейшего развития в конкретной фармакотерапевтической области (“Step ahead of the existing knowledge”).

Область поиска и разработки новых лекарств относится к мультидисциплинарным исследованиям. Ещё 40 лет назад было подсчитано, что в процессе создания нового препарата осуществляется около 800 отдельных стадий исследований и разработок (R & D) [4], а согласно недавно опубликованной “Динамической карты для обучения, коммуникации, навигации и улучшения разработки терапевтических средств” [5], сложность разработки со временем возрастает, что объясняется постоянным повышением требований к безопасности и эффективности вновь создаваемых лекарств.

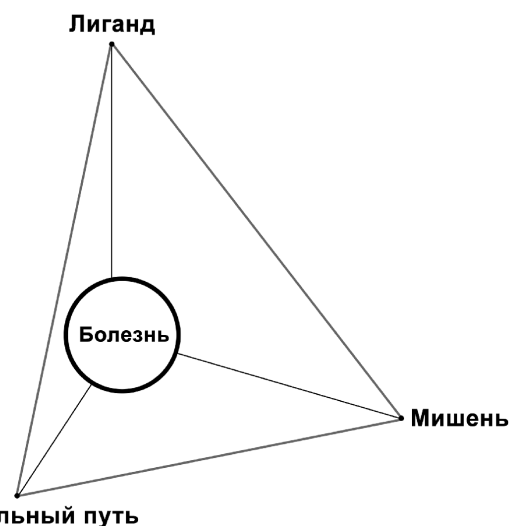
Процесс создания нового лекарственного препарата основан на анализе доступной информации о механизмах возникновения определённых заболеваний, о сопровождающих эти заболевания симптомах и синдромах, об используемых в медицинской практике лекарственных средствах для симптоматической, патогенетической или этиотропной терапии, о фармакотерапевтических эффектах и побочных реакциях организма пациента на применение для лечения конкретной патологии имеющихся терапевтических средств. На основе имеющейся информации о механизмах возникновения (или проявления) изучаемого заболевания определяют

молекулярные мишени, модулируя или блокируя функцию которых можно достичь нормализации патологического процесса [6].

В XX веке в фармакологических исследованиях доминировала предложенная Паулем Эрлихом концепция “магической пули”, согласно которой избирательное воздействие фармакологического вещества на определённую мишень в организме будет приводить к терапевтическому эффекту [7]. С углублением представлений о биологических процессах на молекулярном и клеточном уровнях организации стало понятно, что воздействие на определённые мишени не всегда приводит к желательному эффекту из-за активации обратных связей в регуляторных процессах в организме. Кроме того, установлено, что избирательность действия фармакологических веществ весьма относительна: многие из них воздействуют на несколько (или даже на множество) молекулярных мишеней [6]. Соответственно, в качестве новой парадигмы в настоящее время рассматривается концепция сетевой фармакологии (network pharmacology) [8], а понятие “магической пули” замещается понятием “магического дробовика” (magic shotgun) [9]. При этом, наряду с поиском веществ, действующих на отдельные молекулярные мишени, осуществляется поиск или дизайн “мультитаргетных соединений”, воздействие которых на определённые комбинации мишеней может приводить к аддитивному или синергетическому фармакотерапевтическому эффекту (рис. 1).

## 1. “БОЛЬШИЕ ДАННЫЕ” В ПОИСКЕ И РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ ЛЕКАРСТВ

Ключевыми понятиями при создании новых лекарств являются заболевания, обусловленные патологическими изменениями биологических процессов в организме человека, регуляторные сигнальные пути в клетке, передача сигналов



**Рисунок 1.** Схема ассоциативных взаимосвязей между лигандами, мишенями, регуляторными сигнальными путями и заболеваниями.

в которых обеспечивает биологические процессы в норме и нарушается при патологиях; молекулярные мишени, воздействие на которые может привести к нормализации патологических процессов; фармакологические вещества, взаимодействие которых с молекулярными мишенями приводит к требуемому фармакотерапевтическому эффекту; лекарственно-подобные соединения, среди которых могут быть найдены новые фармакологические вещества.

Детализация этих понятий и комбинаторика ассоциативных связей между ними соответствуют категории “Больших данных” (Big Data) в области химико-биологических взаимодействий. Современные оценки объёмов такого рода данных, характеризующие предметную область поиска и разработки лекарств, приведены на рисунке 2.

Медицинская биоинформатика	Болезни		
	Лекарства в клинике	Болезни	Мишени
		$5 \cdot 10^2$	$2 \cdot 10^3$
		$15 \cdot 10^3$	Лиганды
Фармакологические вещества	$10^3$	$10^4$	$10^7$
Сетевая фармакология & Синтезируемые соединения	?	$10^6$	$10^9$
Персонализированная медицина	?	?	$10^{30} - 10^{60}$
			Органические соединения

**Рисунок 2.** Современные представления о химико-биологических взаимодействиях в области поиска и разработки новых лекарств.

Как видно из приведённых на рисунке 2 данных, в настоящее время в медицинской практике используется около 15 тысяч лекарственных субстанций, взаимодействующих примерно с 2 тысячами молекулярных мишеней в организме и рекомендованных для терапии более 500 различных заболеваний [6]. Это “надводная часть айсберга”: согласно опубликованным данным, на разных стадиях разработки находится более миллиона фармакологических веществ, для которых изучается взаимодействие с 5-10 тысячами молекулярных мишеней. В то же время, XI пересмотр Международной классификации болезней (МКБ-11) содержит около 55 тысяч уникальных кодов травм, болезней и различных причин смертности [10]. Эта классификация широко применяется в мире для учёта заболеваемости и смертности; однако, наряду с ней, для различных целей применяются иные варианты классификаций, включая анатомическую, физиологическую, патологическую, этиологическую и др. [11]. Предполагается, что развитие постгеномных исследований создаст предпосылки для разработки новой, существенно более детальной классификации болезней, учитывающей весь комплекс генотипических и фенотипических факторов [12]. Эти разработки, как и возможные направления связанной с ними персонализации медицины [13, 14], относятся к ещё более глубокой “подводной части айсберга”, описывающей биомедицинские аспекты пространства химико-биологических взаимодействий. Активно развиваемые в последние годы подходы медицинской биоинформатики направлены на анализ существующих мультидисциплинарных данных, преобразование их в информацию, извлечение из этой информации новых знаний. Здесь ещё предстоит провести множество исследований, что позволит хотя бы сформулировать “правильные вопросы” и в качестве “ответов” выдвинуть обоснованные гипотезы, допускающие экспериментальную и клиническую валидацию.

Более чётко определенной является химическая часть этого пространства: число синтезированных веществ, доступных в виде образцов для изучения биологической активности, уже превысило 100 млн., а количество сгенерированных в компьютере виртуальных лекарственно-подобных соединений составляет миллиарды [15, 16] и даже триллионы структурных формул [17]. Число же теоретически возможных лекарственно-подобных органических соединений оценивается в  $10^{30}$ - $10^{60}$  молекул [18].

Таким образом, создание новых фармакологических веществ сопряжено с необходимостью исследования взаимодействия многих миллионов и даже миллиардов веществ с тысячами молекулярных мишеней, что практически неосуществимо в эксперименте. Следовательный, рациональный подход к поиску новых более безопасных и эффективных лекарств может быть реализован только на основе оценки биологической активности органических соединений вычислительными методами, *in silico*. Разработка и валидация такого рода методов

осуществляется нашим коллективом в течение длительного времени. Кратко представим достигнутые за истёкшие годы результаты.

## 2. PASS: ПРЕДСКАЗАНИЕ СПЕКТРОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Разработка компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances) [19] была начата более 30 лет назад в рамках Государственной системы регистрации вновь синтезируемых в СССР химических соединений [20]. Необходимо было обеспечить прогноз максимально большого числа видов биологической активности по структурной формуле направленного на регистрацию соединения, на основе чего осуществлялся отбор наиболее перспективных веществ для экспериментальных исследований и определялись приоритетные направления тестирования их биологической активности. Разнообразие химических классов поступающих на регистрацию соединений обусловило необходимость разработки универсальных методов описания структуры молекул и обладающего достаточно высокой точностью и предсказательной способностью метода анализа зависимостей “структура-активность”. Такой подход относится к категории дизайна лекарств на основе структуры лигандов (Ligand-Based Drug Design), когда путём анализа обучающей выборки устанавливаются закономерности, которые могут быть использованы для прогноза активности новых веществ.

Первая версия PASS предсказывала 114 видов биологической активности со средней точностью 76% на основе анализа данных в обучающей выборке из 9314 веществ с известной биологической активностью [19]. Современная версия программы (PASS 2019) прогнозирует 5066 рекомендуемых из 8054 доступных фармакологических эффектов, механизмов действия, побочных и токсических эффектов, влияние на генную экспрессию и др. со средней инвариантной точностью прогноза 0,9645 на основе анализа обучающей выборки из 1025468 низкомолекулярных лекарственно-подобных органических соединений. Детальное описание реализованного в PASS подхода, рекомендации по интерпретации результатов прогноза и некоторые примеры практического применения компьютерных предсказаний представлены в нашей недавней публикации [21]. По мере появления новых данных о биологически активных соединениях мы обновляем обучающую выборку, проводим заново обучение PASS и оцениваем точность и предсказательную способность для каждого вида биологической активности на основе актуализированной информации.

## 3. PHARMAEXPERT: АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОГНОЗА PASS

PharmaExpert [22] – это основанная на знаниях система, описывающая взаимосвязи между фармакологическими эффектами и

механизмами действия биологически активных веществ. Она предназначена для анализа причинно-следственных связей между различными видами биологической активности, оценки возможных положительных и отрицательных фармакокинетических и фармакодинамических межлекарственных взаимодействий, виртуального скрининга веществ с требуемыми профилями биологической активности, а также поиска соединений с множественными механизмами фармакологического действия. PharmaExpert содержит базу знаний о более чем 15 тысячах известных взаимосвязей между видами биологической активности, а также информацию о связях между белками, сигнальными/регуляторными путями (KEGG, NCI Pathways, Reactome), биологическими процессами Gene Ontology и терапевтическими и побочными эффектами. Все виды биологической активности разделены на 7 типов: (1) механизмы действия; (2) фармакотерапевтические эффекты; (3) токсические и побочные эффекты; (4) взаимодействие с нежелательными мишенями (antitargets); (5) взаимодействие с ферментами лекарственного метаболизма (ингибирование, индукция, взаимодействия в качестве субстрата); (6) взаимодействие с белками-транспортерами (ингибирование, стимуляция, взаимодействия в качестве субстрата); (7) влияние на изменение генной экспрессии отдельных генов (повышение, снижение). Анализ возможных межлекарственных взаимодействий выполняется одновременно для всех семи типов биологической активности. С использованием PharmaExpert можно осуществлять поиск соединений, имеющих, согласно прогнозу, любой из механизмов действия (или одновременно несколько, до 10 механизмов действия), связанных с терапевтическим эффектом или сигнальным/регуляторным путём (KEGG, NCI Pathways, Reactome) или биологическим процессом Gene Ontology. Более подробное описание PharmaExpert и некоторые примеры её применения приведены в работе [23].

#### 4. GUSAR – ПРОГРАММА ДЛЯ АНАЛИЗА КОЛИЧЕСТВЕННЫХ ЗАВИСИМОСТЕЙ “СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ”

GUSAR [24] – это компьютерная программа для построения количественных и классификационных моделей зависимостей “структура-активность” (QSAR и SAR моделей) и последующего прогноза биологической активности и других свойств органических соединений по их структурным формулам. Алгоритм основан на ранее разработанном в нашем коллективе методе самосогласованной регрессии [25] с дополнительными оценками на основе метода ближайших соседей и искусственной нейронной сетью с радиальной базисной функцией и построением консенсусов множества моделей [26]. Описание химической структуры реализовано на основе разработанных нами дескрипторов количественных атомных окрестностей QNA

и используемых в PASS дескрипторов многоуровневых атомных окрестностей MNA, на основе которых прогнозируются спектры биологической активности [26, 27]. При сопоставлении с рядом других методов, широко применяемых для анализа количественных зависимостей “структура-активность” (CoMFA, CoMSIA, HQSAR и др.), были продемонстрированы более высокие характеристики качества построенных моделей и предсказательной способности GUSAR [28]. Использование при построении (Q)SAR моделей прогнозируемых PASS спектров биологической активности позволяет, в частности, выдвигать гипотезы относительно вероятных механизмов возникновения токсических эффектов [26, 29].

#### 5. АНАЛИЗ БЕЛОК-ЛИГАНДНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ НА ОСНОВЕ ОЦЕНКИ ЛОКАЛЬНОГО СХОДСТВА АМИНОКИСЛОТНЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

Широкомасштабная валидация разработанных нашим коллективом методов машинного обучения продемонстрировала их эффективность при анализе самых разных взаимосвязей “структура-свойство”, откуда вытекают возможности их применения к решению задач так называемой протеохеометрики (анализ взаимодействия фармакологических веществ со всеми известными белками-мишенями *in silico*) [30]. В протеохеометрике, дополнительно к структурным дескрипторам лигандов, используется также информация об аминокислотной последовательности белка-мишени, что повышает качество построения зависимостей “структура-активность” и, соответственно, точность прогноза [31].

Поскольку взаимодействие лиганда с мишенью обусловлено взаимным соответствием их структур, можно полагать, что удастся извлечь полезную информацию, анализируя локальные структурные характеристики аминокислотных последовательностей белков. Ранее нами было показано, как на этой основе можно осуществлять функциональную аннотацию белков без использования процедуры выравнивания (alignment) аминокислотных последовательностей [32, 33]. Это особенно важно в случае анализа структурно-функциональных взаимоотношений сильно дивергировавших в процессе эволюции белковых семейств (таких, например, как протеинкиназы). Валидация разработанных нами методов на различных тестовых выборках (“золотой стандарт” [34], сопряжённые с G-белками рецепторы, ионные каналы, протеинкиназы) показала, что наши методы пригодны для работы с различными данными, в том числе с таким сильно дивергировавшим суперсемейством, как протеинкиназы. При этом точность нашего прогноза не уступает ранее опубликованным результатам и даже превосходит их [35]. Таким образом, продемонстрировано, что предложенный подход может быть использован для решения широкого круга задач биоинформатики.

# 6. NET2TARGET – ПРИОРИТИЗАЦИЯ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ МИШЕНЕЙ

Прогноз PASS и его интерпретация с использованием PharmaExpert позволяет определять связи между механизмами действия и фармакотерапевтическими эффектами. Но для установления того, воздействие на какие молекулярные мишени с наибольшей вероятностью приведет к желательному фармакологическому эффекту, необходимо применение методов “сетевой фармакологии” [8].

Нами предложен подход, основанный на дихотомическом моделировании поведения регуляторной сигнальной сети [36], реализованный в компьютерных программах NetFlowX [37] и Net2Target [38]. В рамках дихотомической модели каждый ген и каждый белок представлены в виде вершины направленного графа, в котором ребра проводятся между вершинами тогда и только тогда, когда между ними имеется взаимодействие. Отдельные вершины сети (белки и/или гены) могут быть в одном из двух состояний: активном и неактивном. Активное состояние гена соответствует его экспрессии и синтезу соответствующего белка; активное состояние белка – его способности связывать свои субстраты. Состояния изменяются в дискретные моменты времени. Последовательность состояний сети называется траекторией. В каждый момент времени (шаг траектории) состояния вершин зависят от типов связи и состояний влияющих на них вершин на предыдущем шаге траектории (рис. 3). Подмножества состояний сети называются событиями. Вычисление траектории прекращается после наступления некоторого события, интересующего исследователя. Событием может быть

активация/блокада ряда белков/генов, являющихся ключевыми в регуляции различных ответов клетки на внешние и/или внутренние изменения.

Например, при поиске фармакологических мишеней для терапии рака молочной железы желательным результатом дихотомического моделирования является остановка клеточного цикла или перевод опухолевых клеток в апоптоз [36]. В результате проведенного нами исследования удалось установить две группы перспективных мишеней, одна из которых связана с инициацией апоптоза (фибронектиновый рецептор alpha5 beta1, фибронектин, белки Bcl-2, c-Jun, Jak2, Jak3, STAT3), а вторая – с остановкой клеточного цикла (циклин А, циклин В, циклин Е, циклин D1, CDK1, CDK2, пары гистон H1 и циклин В, PDK1 и циклин В, PKAC и циклин В) [39].

Поиск потенциальных ингибиторов этих мишеней среди 24 миллионов молекул из базы данных коммерчески доступных образцов лекарственных соединений ChemNavigator [40] на основе консенсусного прогноза PASS и GUSAR позволил отобрать “хиты” [41] для экспериментального исследования их биологической активности. Среди 11 протестированных образцов выявлено два соединения, цитотоксичных по отношению к опухолевым клеточным линиям (рак молочной железы, меланома). Ингибирование роста опухоли было подтверждено на мышах-ксенографтах; кроме того, было показано, что эти вещества проявляют синергизм по отношению к соединению RITA – реактиватору белка p53, супрессированного при многих видах опухолей [42]. Были синтезированы и исследованы аналоги найденных соединений; на одно из наиболее перспективных веществ недавно получен патент [43].

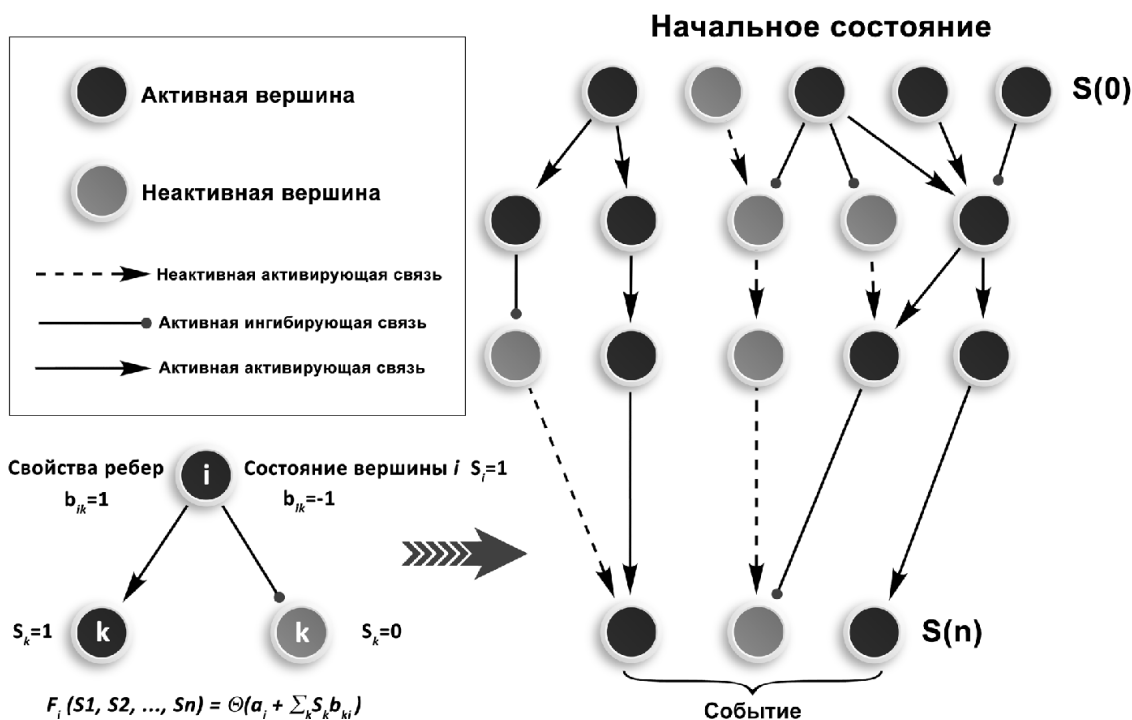


Рисунок 3. Схема дихотомического моделирования поведения регуляторной сигнальной сети.

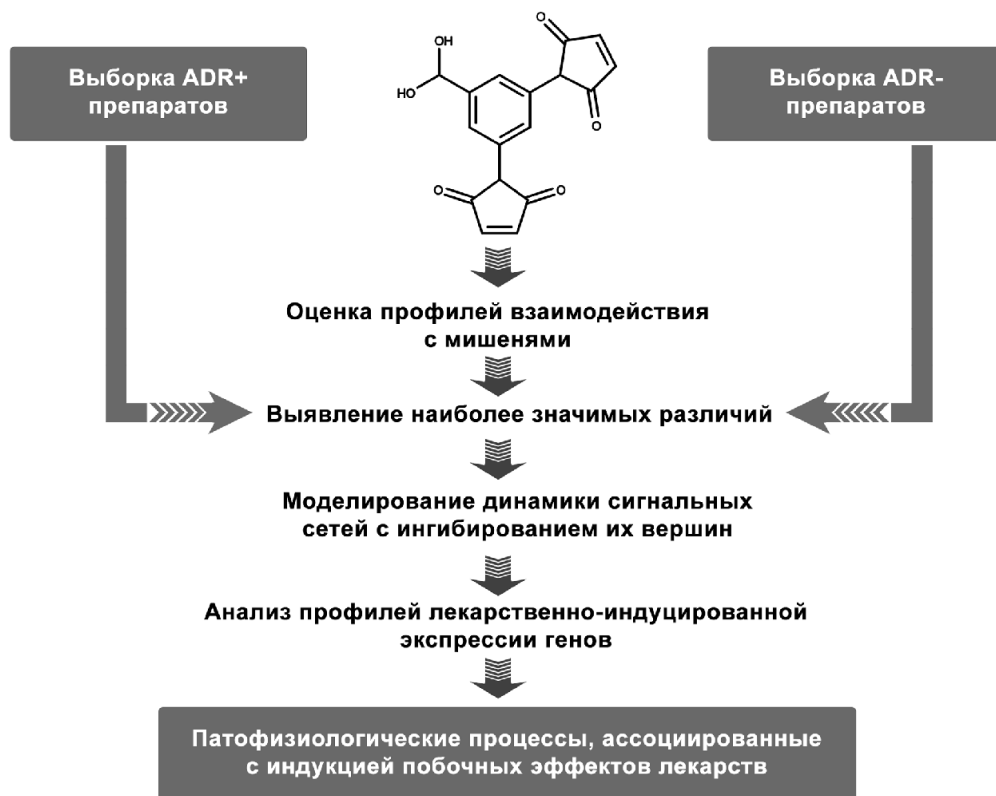
## 7. ОЦЕНКА МОЛЕКУЛЯРНЫХ МЕХАНИЗМОВ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ЛЕКАРСТВ

Представленные выше вычислительные методы позволяют осуществить комплексную оценку механизмов, ответственных за проявление побочных эффектов у лекарственных препаратов [44]. С помощью программы PASS Targets [45] предсказываются профили взаимодействия лекарственных соединений с белками человека. Затем проводится анализ корреляций между действием соединений на конкретный белок и проявлением побочного эффекта. Верификация найденных корреляций выполняется на основе моделирования изменения динамики сигнальных сетей при условии ингибирования их вершин. Проводится анализ профилей лекарственно-индуцированной экспрессии генов, полученных на культурах клеток, с поиском генов, изменение экспрессии которых коррелирует с проявлением побочного эффекта. При отсутствии экспериментальных данных по лекарственно-индуцированной экспрессии генов для такого анализа используются компьютерные оценки [46]. На основе рассмотрения роли выявленных белков и генов в регуляторных сигнальных сетях можно выделить пути, воздействие на которые играет ключевую роль в индукции побочного эффекта [44]. Такой комплексный анализ (рис. 4) даёт возможность описать патофизиологические процессы, лежащие в основе индукции побочных эффектов. С применением этого подхода мы провели оценку механизмов побочного действия ряда лекарств на сердечно-сосудистую

систему и идентифицировали молекулярные мишени, ассоциированные с индукцией инфаркта миокарда и желудочковых аритмий [47, 48]. Другие примеры проведенного нами анализа нежелательных побочных реакций на отдельные лекарственные препараты и их комбинации представлены в работе [49].

## 8. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ЛЕКАРСТВ

Поскольку в организме человека значительная часть ксенобиотиков подвергается биотрансформации и их биологическое действие при этом нередко претерпевает изменения [50], то необходимо уже на ранних этапах поиска новых фармакологических веществ оценить, какой фермент может осуществлять метаболизм изучаемого соединения, какие фрагменты в молекуле этого соединения подвергнутся модификации, какова будет образовавшаяся в результате биотрансформации структура метаболитов. С этой целью в настоящее время широко используют компьютерные методы [51, 52]. В последние несколько лет мы исследовали применимость разработанных нами методов машинного обучения для прогноза метаболизма. Было показано, что можно с удовлетворительной точностью прогнозировать специфичность субстратов и метаболитов по отношению к ферментам биотрансформации [53] и сайты метаболизма фармакологических веществ [54, 55], а также генерировать наиболее вероятные структуры образующихся при биотрансформации метаболитов и оценивать их токсичность [56-58].



**Рисунок 4.** Схема оценки *in silico* молекулярных механизмов, связанных с индукцией побочных эффектов лекарств. ADR+ – препараты, обладающие побочным эффектом; ADR- – препараты, не обладающие побочным эффектом.

Сопоставление с опубликованными в литературе результатами показало, что разработанные нами методы не уступают, а в ряде случаев превосходят предложенные ранее подходы. Существенно, что в процессе исследования возможностей применения разработанных нами методов к прогнозу метаболизма было осуществлено их дальнейшее развитие (в частности, потребовалась разработка новых структурных дескрипторов, учитывающих изменения структуры метаболизируемой молекулы).

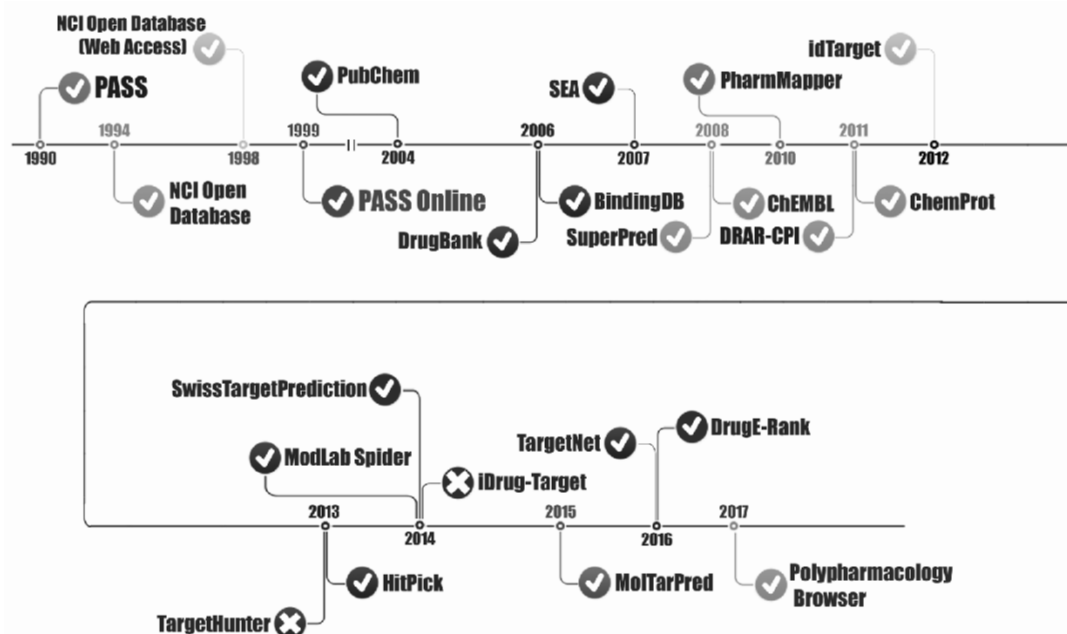
## 9. АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИЧ-1 К ИНГИБИТОРАМ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ И ПРОТЕАЗЫ

Известно, что используемая в настоящее время для лечения ВИЧ-инфекции высокоактивная антиретровирусная терапия требует одновременного применения 2-4 препаратов, что позволяет снизить скорость размножения вируса в клетках человека, однако, к применяемым в медицинской практике препаратам достаточно быстро возникает резистентность [59]. В связи с необходимостью оценки эффективности терапии для конкретного пациента нами разработан компьютерный подход к анализу и прогнозированию резистентности к антиретровирусным препаратам и их комбинациям с учётом молекулярно-генетических особенностей конкретного варианта ВИЧ-1. С этой целью были подготовлены обучающие и тестовые выборки аминокислотных/нуклеотидных последовательностей вариантов ВИЧ-1, резистентных/восприимчивых по отношению к ингибиторам обратной транскриптазы (ОТ) и протеазы (ПР). С применением алгоритма PASS разработана компьютерная программа, позволяющая на основе анализа последовательностей анализируемых клинических изолятов предсказывать устойчивые и чувствительные

варианты [60], а также оценивать эффективность комбинаций антиретровирусных препаратов по отношению к конкретному преобладающему варианту ВИЧ у пациента [61]. Тестирование разработанного метода на независимых тестовых выборках показало, что точность классификации для ингибиторов ОТ варьирует в интервале 0,84-0,99, а для ингибиторов ПР – 0,84-0,98 [60-63]. Качество классификации для большинства препаратов сравнимо с ранее разработанными и опубликованными в литературе методами, а для ряда препаратов (зидовудин, атазанавир, фосампренавир) превышает точность этих методов. При сравнении эффективности применения различных дескрипторов показано, что использование для описания коротких фрагментов нуклеотидных последовательностей позволяет достичь достаточно высокой точности [62, 63].

## 10. ВЕБ-РЕСУРСЫ ДЛЯ ПРОГНОЗА БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Разработанные нами методы компьютерного конструирования лекарств реализованы как в виде локальных версий программ, так и в качестве веб-сервисов, свободно доступных в сети Интернет. PASS Online (исходное название PASS INet) стал первым в мире свободно доступным веб-ресурсом, позволявшим пользователям осуществлять прогнозирование спектров биологической активности через Интернет [64-66]. Создание свободно доступных баз данных, содержащих информацию о структуре и биологической активности химических соединений, таких как PubChem [67], ChEMBL [68], DrugBank [69], стало стимулом к появлению других веб-сервисов, прогнозирующих биологическую активность (рис. 5; см.: [70-75]). Приведённый на рисунке 5 перечень веб-сервисов, конечно, не является исчерпывающим, поскольку новые разработки осуществляются постоянно.



**Рисунок 5.** Хронология создания баз данных по биологически активным соединениям и некоторых веб-сервисов для прогноза биологической активности.

Мы провели несколько вычислительных экспериментов по сопоставлению точности прогноза известных из эксперимента видов активности с использованием PASS Online и других веб-ресурсов [75-78]. Поскольку многие из доступных в сети Интернет веб-сервисов осуществляют прогноз на основе оценки сходства структурной формулы химического соединения, если используемая ими обучающая выборка является достаточно полной, точность оценки (по сути, распознавания) будет достигать 100%. В связи с этим мы подготовили две тестовых выборки, одна из которых включала в себя 50 хорошо известных репозиционированных лекарств, то есть применяемых по новому назначению в течение продолжительного времени; а другая – 12 препаратов, недавно запатентованных по новому назначению. Анализ результатов прогноза для этих тестовых выборок позволил сопоставить точность прогноза семи веб-сервисов, включая ChemProt [50], PASS Online [66], SEA [71], SuperPred [72], SwissTargetPrediction [73], TargetHunter [74], TarPred [75].

Для оценки качества прогноза была использована величина “чувствительности”, рассчитываемая как отношение количества правильно предсказываемых фармакотерапевтических эффектов к числу известных фармакотерапевтических эффектов для всех препаратов. В случае первой выборки значения чувствительности варьировали от 0,64 (TarPred) до 1,00 (PASS) для исходных показаний, и от 0,64 (TarPred) до 0,98 (PASS) для репозиционированных показаний. В случае второй выборки – от 0,08 (SuperPred) до 1,00 (PASS) для исходных показаний, и от 0,00 (SuperPred) до 1,00 (PASS) для репозиционированных показаний. Как для исходных, так и для репозиционированных показаний точность прогноза PASS была близка к 100%, что свидетельствует об отсутствии необходимости использования консенсусных прогнозов на основе комбинирования результатов PASS и каких-либо других веб-ресурсов [78].

В настоящее время нами реализовано 20 свободно доступных в сети Интернет веб-сервисов, которые предсказывают свыше 4000 видов биологической активности, острую токсичность для крыс при четырёх способах введения вещества в организм, взаимодействие с нежелательными мишенями, влияние на опухолевые и неопухолевые клеточные линии и др. Перечень ранее разработанных нами веб-ресурсов и их краткое описание приведены в работе [79]; в 2019 году мы реализовали новый специализированный веб-сервис по прогнозированию противогрибковой активности [80].

Разработанные нами веб-сервисы (список приведён в дополнительных материалах к статье) используют свыше 24 тысяч исследователей из 100 стран мира для установления наиболее перспективных направлений синтеза и биологического тестирования изучаемых органических соединений. Всего получены результаты прогноза для 830 тысяч молекул; опубликовано более 700 статей со ссылками на результаты, полученные с применением наших веб-сервисов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, за четверть века нашим коллективом накоплен значительный опыт в разработке и практическом применении методов компьютерного конструирования лекарств для многоаспектного анализа химико-биологических взаимодействий. Эти исследования, в сущности, базируются на концепции “От геномов к лекарству *in silico*” [81], однако с учётом накопленных за последнее двадцатилетие “больших данных” рамки этой концепции существенно расширились, что позволяет говорить уже о системной биомедицине [82] или о системной фармакологии [83].

В настоящее время многими исследователями в мире проводится интенсивная работа, направленная на пополнение и систематизацию информации о биологической активности химических соединений как путём развития существующих баз данных [67-69], так и формированием новых специализированных информационных ресурсов по болезням, мишеням, лекарствам и др. (см., например, [84-90]). Параллельно предпринимаются попытки интегрировать эти данные и визуализировать связи между ними [91].

С целью углублённого анализа химико-биологических взаимодействий нами создана информационно-вычислительная платформа для репозиционирования лекарств [92, 93], содержащая информацию о фармакологических мишенях препаратов, используемых в клинике для терапии диабета, эпилепсии, туберкулёза и ряда других заболеваний, а также о структуре и биологической активности примерно 4000 лекарственных субстанций, разрешённых к медицинскому применению в США, Европе, Японии, России. В рамках этой платформы реализована возможность компьютерного прогноза спектров биологической активности для известных лекарственных субстанций с использованием программы PASS или на основе оценки сходства со структурой молекулы, интересующей пользователя. Примеры успешного практического использования этой платформы рассмотрены в работе [92].

Разработанные нами подходы позволяют идентифицировать наиболее перспективные фармакологические мишени с применением методов сетевой фармакологии, предсказывать тысячи видов биологической активности по структурной формуле лекарственно-подобного соединения со средней инвариантной точностью около более 0,96, анализировать белок-лигандные взаимодействия для различных классов белков на основе оценки локального сходства аминокислотных последовательностей, выявлять вероятные молекулярные механизмы побочного действия лекарственных препаратов, оценивать интегральную токсичность лекарственных соединений с учётом их метаболизма в организме человека.

Вместе с тем, сложность и мультидисциплинарный характер исследований в области химико-биологических взаимодействий требуют дальнейших усилий по интеграции и постоянному обновлению данных, на основе которых осуществляется комплексная



оценка фармакокинетических и фармакодинамических свойств изучаемых соединений. Работа в этом направлении позволит получить новые знания, использование которых приведет к снижению рисков побочных эффектов и токсичности, нередко выявляемых у фармакологических веществ на поздних стадиях клинических испытаний, а иногда и после нескольких лет использования лекарственных препаратов в медицинской практике.

Представленные в данной статье результаты многолетней работы получены в творческом сотрудничестве с А.И. Арчаковым, Н.С. Зефириным, Д.А. Филимоновым, Д.В. Акимовым, Г.М. Баренбоймом, С.О. Бачуриным, В.Г. Блиновой, Ю.В. Бородиной, Ю.В. Буровым, П.М. Васильевым, А.В. Веселовским, Т.А. Глориозовой, О.А. Гомазковым, В.М. Дембицким, А.В. Дмитриевым, Д.С. Дружиловским, В.И. Дубовской, Н.Г. Есиповой, О.Н. Еремеевской, А.В. Захаровым, С.Б. Зотчевым, А.С. Ивановым, С.М. Ивановым, Р.К. Казарян, Д.А. Карасевым, А.А. Лагуниным, А.В. Лисицей, А.Г. Маленковым, С.М. Новиковым, Д.И. Осолодкиным, В.А. Палюлиным, П.В. Погодиным, О.А. Раевским, А.В. Рудик, А.П. Сергейко, В.С. Скворцовым, А.А. Спасовым, Л.А. Столбовым, Б.Н. Соболевым, А.В. Степанчиковой, О.А. Тарасовой, В.Г. Туманяном, В.К. Финном, а также зарубежными коллегами Soheila Anzali, Juergen Bajorath, Knut Baumann, Andreas Bender, John Dearden, James Devillers, Frank Eisenhaber, Johann Gasteiger, Athina Geronikaki, Rajesh Goel, Rajarshi Guha, Christoph Helma, Alexander Kel, Hugo Kubinyi, David Livingstone, Marc Nicklaus, Tudor Oprea, Narahari Sastry, Nadya Tarasova, Alex Tropsha, Alexandre Varnek, Han Van de Waterbeemd, Andrew Worth.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ

Работа выполнена при поддержке Программы фундаментальных исследований государственных академий наук на 2013-2020 годы.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дополнительные материалы доступны в электронной версии статьи на сайте журнала ([pbmc.ibmc.msk.ru](http://pbmc.ibmc.msk.ru)).

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Hopkins A.L.* (2008) in: The Practice in Medicinal Chemistry, fourth edition (Wermuth C.G., Aldous D., Raboisson P., Rognan D., eds.) Elsevier (Academic Press), Amsterdam a. o., p. 405.
2. *Ertl P.* (2020) *J. Cheminform.*, **12**, 8.
3. *Wermuth C.G.* (2006) *Drug Discov. Today*, **11**(3-4), 160-164.
4. *Thesing Y.* (1977) *Naturwissenschaften*, **64**(12), 601-605.
5. *Wagner J., Dahlem A.M., Hudson L.D., Terry S.F., Altman R.B., Gilliland C.T., DeFeo C., Austin C.P.* (2018) *Nat. Rev. Drug. Discov.*, **17**(2), 150-153.
6. *Поройков В.В.* (2019) В кн.: Промышленная фармация. Путь создания продукта (Хохлов А.Л., Пятигорская Н.В., ред.). Из-во РАН, Москва, сс. 44-86. [*Poroikov V.V.* (2019) in: Industrial pharmaceuticals. Path of product's creation (Khokhlov A.L., Pyatigorskaya N.V., eds.) RAS Publisher, Moscow, p.p. 44-86.]
7. *Strebhardt K., Ullrich A.* (2008) *Nat. Rev. Cancer.*, **8**(6), 473-480.
8. *Hopkins A.L.* (2008) *Nat. Chem., Biol.*, **4**(11), 682-690.
9. *Bianchi M.T., Pathmanathan J., Cash S.S.* (2009) *Med. Hypotheses.*, **72**(3), 297-305.
10. ICD-11. Retrieved January, 2020, from <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>
11. Classification of diseases. Retrieved January, 2020, from <https://www.britannica.com/science/human-disease/Classifications-of-diseases>
12. *Loscalzo J., Kohane I., Barabasi A.L.* (2007) *Mol. Syst. Biol.*, **3**, 124.
13. *Auffray C., Charrin D., Hood L.* (2010) *Genome Med.*, **2**(8), 57.
14. *Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А.* (2012) *Вестник РАМН*, №12, 4-12. [*Dedov I.I., Tyulpakov A.N., Chekhonin V.P., Baklaushchev V.P., Archakov A.I., Moshkovskii S.A.* (2012) *Bull. RAMS*, No. 12, 4-12.]
15. *Ruddigkeit L., Blum L.C., Raymond J.-L.* (2013) *J. Chem. Inf. Model.*, **53**(1), 56-65.
16. SAVI. Retrieved January, 2020, from [https://cactus.nci.nih.gov/download/savi\\_download/](https://cactus.nci.nih.gov/download/savi_download/)
17. *Halford B.* (2017) *Chem. Eng. News*, **95**(25), 28-33.
18. *Polishchuk P.G., Madzhidov T.I., Varnek A.* (2013) *J. Comput. Aided Mol. Des.*, **27**(8), 675-679.
19. *Филимонов Д.А., Поройков В.В., Глориозова Т.А., Лагунин А.А.* (2006) Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ PASS №2006613275 от 15.09.2006 г., Москва, Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. [*Filimonov D.A., Poroikov V.V., Glorizova T.A., Lagunin A.A.* (2006) PASS program package, Russian State Patent Agency Certificate, No. 2006613275 of 15.09.2006.]
20. *Буров Ю.В., Корольченко Л.В., Поройков В.В.* (1990) *Бюлл. Всесоюз. научн. центра по безопасн. биол. активн. веществ*, № 1, 4-25. [*Burov Yu.V., Korolchenko L.V.* (1990) National system for registration and biological testing of chemical compounds: facilities for new drugs search. *Bull. Natl. Center for Biologically Active Compounds*, No. 1, 4-25.]

21. *Filimonov D.A., Druzhilovskiy D.S., Lagunin A.A., Gloriozova T.A., Rudik A.V., Dmitriev A.V., Pogodin P.V., Poroikov V.V.* (2018) *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, **1**(1), e00004.
22. *Лагунин А.А., Поройков В.В., Филимонов Д.А., Глорьозова Т.А.* (2006) Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ PharmaExpert №2006613590 от 16.10.2006 г., Москва, Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. [*Lagunin A.A., Poroikov V.V., Filimonov D.A., Glozozova T.A.* (2006) PharmaExpert program package, Russian State Patent Agency Certificate, No. 2006613590 of 16.10.2006.]
23. *Lagunin A.A., Goel R.K., Gawande D.Y., Priynka P., Gloriozova T.A., Dmitriev A.V., Ivanov S.M., Rudik A.V., Konova V.I., Pogodin P.V., Druzhilovskiy D.S., Poroikov V.V.* (2014) *Nat. Prod. Rep.*, **31**(11), 1585-1611.
24. *Захаров А.В., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Поройков В.В.* (2006) Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ GUSAR (General Unrestricted Structure Activity Relationships) №2006613591 от 16.10.2006 г., Москва, Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. [*Zakharov A.V., Filimonov D.A., Lagunin A.A., Poroikov V.V.* (2006) GUSAR (General Unrestricted Structure-Activity Relationships) program package, Russian State Patent Agency Certificate, No. 2006613591 of 16.10.2006.]
25. *Филимонов Д.А., Акимов Д.В., Поройков В.В.* (2004) *Хим.-фарм. журн.*, **38**(1), 21-24. [*Filimonov D.A., Akimov D.V., Poroikov V.V.* (2004) *Pharm. Chem. J.*, **38**(1), 21-24.]
26. *Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V.* (2011) *Mol. Informatics*, **30**(2-3), 241-250.
27. *Zakharov A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V.* (2012) *Chem. Res. Toxicol.*, **25**(11), 2378-2385.
28. *Filimonov D.A., Zakharov A.V., Lagunin A.A., Poroikov V.V.* (2009) *SAR QSAR Environ. Res.*, **20**(7-8), 679-709.
29. *Poroikov V., Filimonov D., Lagunin A., Gloriozova T., Zakharov A.* (2007) *SAR QSAR Environ. Res.*, **18**(1-2), 101-110.
30. *Lapinsh M., Prusis P., Gutcaits A., Lundstedt T., Wikberg J.E.S.* (2001) *Biochim. Biophys. Acta*, **1525**(1-2), 180-190.
31. *Paricharak S., Cortés-Ciriano I., IJerman A.P., Malliavin T.E., Bender A.* (2015) *J. Cheminform.*, **7**, 15.
32. *Fomenko A.E., Filimonov D.A., Sobolev B.N., Poroikov V.V.* (2006) *OMICS*, **10**(1), 56-65.
33. *Alexandrov K., Sobolev B., Filimonov D., Poroikov V.* (2008) *J. Bioinform. Computat. Biol.*, **6**(4), 709-725.
34. *Yamanishi Y., Araki M., Gutteridge A., Honda W., Kanehisa M.* (2008) *Bioinformatics*, **24**(13), i232-i240.
35. *Karasev D.A., Sobolev B.N., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V.* (2020) *Int. J. Mol. Sci.*, **21**, 24.
36. *Koborova O.N., Filimonov D.A., Zakharov A.V., Lagunin A.A., Ivanov S.M., Kel A., Poroikov V.V.* (2009) *SAR QSAR Environ. Res.*, **20**(7-8), 755-766.
37. *Коборова О.Н., Филимонов Д.А., Кель А.Э., Поройков В.В.* (2011) Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ NetFlowEx №2011617330 от 21.09.2011 г. Москва: Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам. [*Koborova O.N., Filimonov D.A., Kel A.E., Poroikov V.V.* (2011) NetFlowEx program package, Russian State Patent Agency Certificate, No. 2011617330 of 21.09.2011.]
38. *Иванов С.М., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Поройков В.В.* (2014) Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ Net2Target №2014660877 от 17.10.2014 г. Москва: Федеральная служба по интеллектуальной собственности. [*Ivanov S.M., Filimonov D.A., Lagunin A.A., Poroikov V.V.* (2011) Net2Target program package, Russian State Patent Agency Certificate, No. 2014660877 of 17.10.2014.]
39. *Коборова О.Н., Филимонов Д.А., Захаров А.В., Лагунин А.А., Кель А., Колпаков Ф., Кондрахин Ю.В., Шарипов Р., Поройков В.В.* (2009) *Информ. вестн. ВОГиС*, **13**(1), 201-207. [*Koborova O.N., Filimonov D.A., Zakharov A.V., Lagunin A.A., Kel A., Kolpakov F., Sharipov R., Kondrachin Y., Poroikov V.V.* (2009) *The Herald of Vavilov Society for Geneticists and Breeding Scientists*, **13**(1) 201-207.]
40. ChemNavigator. Retrieved January, 2020, from [www.chemnavigator.com](http://www.chemnavigator.com)
41. *Зефирова О.Н., Балакин К.В., Красавин М.Ю., Палюлин В.А., Поройков В.В., Радченко Е.В., Салахутдинов Н.Ф., Спасов А.А., Фисенко В.П., Бачурин С.О.* (2019) *Изв. АН. Сер. хим.*, №12, 2381-2395. [*Zefirova O.N., Balakin K.V., Krasavin M.Yu., Palyulin V.A., Poroikov V.V., Radchenko E.V., Salakhutdinov N.F., Spasov A.A., Fisenko V.P., Bachurin S.O.* (2019) *Rus. Chem. Bull.*, No. 12, 2381-2395.]
42. *Weilbacher A., Gutekunst M., Oren M., Aulitzky W.E., van der Kuip H.* (2014) *Cell Death Dis.*, **5**, e1318. DOI: 10.1038/cddis.2014.284.
43. *Щекотихин А.Е., Селиванова Г.Н., Поройков В.В., Захаров А.В., Кель А.Э., Кучеров В.Г.* (2020) Евразийский патент №031473 от 31.01.2020 г. Москва: Евразийское патентное ведомство. [*Shchekhotikhin A.E., Selivanova G.N., Poroikov V.V., Zakharov A.V., Kel A.E., Kutcherov V.G.* (2020) Eurasian Patent No. 031473 of 31.01.2020. Eurasian Patent Agency, Moscow.]
44. *Ivanov S.M., Lagunin A.A., Poroikov V.V.* (2016) *Drug Discov. Today*, **21**(1), 58-71.
45. *Pogodin P.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V.* (2015) *SAR QSAR Environ. Res.*, **26**(10), 783-793.
46. *Lagunin A., Ivanov S., Rudik A., Filimonov D., Poroikov V.* (2013) *Bioinformatics*, **29**(16), 2062-2063.
47. *Ivanov S.M., Lagunin A.A., Pogodin P.V., Filimonov D.A., Poroikov V.V.* (2014) *Chem. Res. Toxicol.*, **27**(7), 1263-1281.
48. *Ivanov S.M., Lagunin A.A., Pogodin P.V., Filimonov D.A., Poroikov V.V.* (2015) *Toxicol. Sci.*, **145**(2), 321-336.
49. *Poroikov V.V., Filimonov D.A., Gloriozova T.A., Lagunin A.A., Druzhilovskiy D.S., Rudik A.V., Stolbov L.A., Dmitriev A.V., Tarasova O.A., Ivanov S.M., Pogodin P.V.* (2019) *Russ. Chem. Bull.*, **68**(12), 2143-2154.
50. *White R.E.* (2012) in: *Encyclopedia of Drug Metabolism and Interactions*. Vol. 1. (Lyubimov A.V., ed.) Wiley, Weinheim a.o., p.p. 3-42.
51. *Bezhentsev V.M., Tarasova O.A., Dmitriev A.V., Rudik A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V.* (2016) *Russ. Chem. Rev.*, **85**(8), 854-879.
52. *Tonholo D.R., Maltarollo V.G., Kronenberger T., Silva I.R., Azevedo P.O., Oliveira R.B., Souza L.C.R., Tagliati C.A.* (2019) *Chem. Biol. Interact.*, **315**, 108896. DOI: 10.1016/j.cbi.2019.108896.
53. *Rudik A.V., Dmitriev A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V.* (2014) *J. Chem. Inform. Model.*, **54**(2), 498-507.
54. *Rudik A., Dmitriev A., Lagunin A., Filimonov D., Poroikov V.* (2015) *Bioinformatics*, **31**(12), 2046-2048.
55. *Rudik A.V., Dmitriev A.V., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V.* (2016) *J. Cheminform.*, **8**, 68.

56. Rudik A.V., Bezhtentsev V.M., Dmitriev A.V., Druzhilovskiy D.S., Lagunin A.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. (2017) J. Chem. Inform. Model., **57**(4), 638-642.
57. Dmitriev A., Rudik A., Filimonov D., Lagunin A., Pogodin P., Dubovskaja V., Bezhtentsev V., Ivanov S., Druzhilovskiy D., Tarasova O., Poroikov V. (2017) Pure Appl. Chem., **89**(10), 1449-1458.
58. Рудик А.В., Дмитриев А.В., Лагунин А.А., Иванов С.М., Филимонов Д.А., Пороиков В.В. (2019) Биомедицинская химия, **65**(2), 114-122. [Rudik A.V., Dmitriev A.V., Lagunin A.A., Ivanov S.M., Filimonov D.A., Poroikov V.V. (2019) Biochemistry (Moscow), Supplement Series B: Biomedical Chemistry, **13**(3), 228-236.]
59. Gulick R.M., Flexner C. (2019) Annu. Rev. Med., **70**, 137-150.
60. Tarasova O., Filimonov D., Poroikov V. (2016) J. Bioinform. Comput. Biol., **15**(2), 1650040 1 14. DOI: 10.1142/S0219720016500402.
61. Tarasova O., Biziukova N., Kireev D., Lagunin A., Ivanov S., Filimonov D., Poroikov V. (2020) Int. J. Mol. Sc., **21**(3), 748.
62. Тарасова О.А., Филимонов Д.А., Пороиков В.В. (2017) Биомедицинская химия, **63**(5) 457-460. [Tarasova O.A., Filimonov D.A., Poroikov V.V. (2017) Biomeditsinskaya Khimiya, **63**(5) 457-460.]
63. Tarasova O., Biziukova N., Filimonov D., Poroikov V. (2018) Molecules, **23**(11), 2751. DOI: 10.3390/molecules23112751.
64. Пороиков В.В. (1999) Химия в России, №2, 8-12. [Poroikov V.V. (1999) Khimiya v Rossii, No. 2, 8-12.]
65. Lagunin A., Stepanchikova A., Filimonov D., Poroikov V. (2000) Bioinformatics, **16**(8), 747-748.
66. PASS Online. Retrieved January, 2020, from <https://way2drug.com/passonline>
67. PubChem. Retrieved January, 2020, from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>
68. ChEMBL. Retrieved January, 2020, from <https://www.ebi.ac.uk/chembl/>
69. DrugBank. Retrieved January, 2020, from <https://www.drugbank.ca/>
70. ChemProt. Retrieved January, 2020, from <http://potentia.cbs.dtu.dk/ChemProt/>
71. SEA. Retrieved January, 2020, from <http://sea.bkslab.org/>
72. SuperPred. Retrieved January, 2020, from <http://prediction.charite.de/>
73. SwissTargetPrediction. Retrieved January, 2020, from <http://www.swisstargetprediction.ch/>
74. TargetHunter. Retrieved January, 2020, from <http://www.cbilgand.org/TargetHunter/>
75. Liu X., Gao Y., Peng J., Xu Y., Wang Y., Zhou N., Xing J., Luo X., Jiang H., Zheng M. (2015) Bioinformatics, **31**(12), 2049-2051.
76. Anusevicius K., Mickevicius V., Stasevych M., Zvarych V., Komarovska-Porokhnyavets O., Novikov V., Tarasova O., Glorizova T., Poroikov V. (2015) Res. Chem. Intermed., **41**(10), 7517-7540.
77. Дружиловский Д.С., Рудик А.В., Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глоризова Т.А., Пороиков В.В. (2016) Известия Академии наук. Серия химическая, №2, 384-393. [Druzhilovskiy D.S., Rudik A.V., Filimonov D.A., Lagunin A.A., Glorizova T.A., Poroikov V.V. (2016) Russ. Chem. Bull., Int. Ed., **65**(2), 384-393.]
78. Murtazaliev K.A., Druzhilovskiy D.S., Goel R.K., Sastry G.N., Poroikov V.V. (2017) SAR QSAR Environ. Res., **28**(10), 843-862.
79. Poroikov V.V., Filimonov D.A., Glorizova T.A., Lagunin A.A., Druzhilovskiy D.S., Rudik A.V., Stolbov L.A., Dmitriev A.V., Tarasova O.A., Ivanov S.M., Pogodin P.V. (2019) Russ. Chem. Bull., **68**(12), 2143-2154.
80. MICF. Retrieved January, 2020, from <http://www.way2drug.com/micF/>
81. Иванов А.С., Пороиков В.В., Арчаков А.И. (2003) Вестник РНИМУ, №4(30), 19-23. [Ivanov A.S., Poroikov V.V., Archakov A.I. (2003) Vestnik RNIMU, No. 4(30), 19-23.]
82. Liu E.T., Lauffenburger D.A. (eds.) (2009) Systems Biomedicine. Concepts and Perspectives. Elsevier, Amsterdam et al., 448 p.
83. Mager D.E., Kimko H.H.C. (eds.) (2016) Systems Pharmacology and Pharmacodynamics. Springer, Basel et al., 511 p.
84. von Eichborn J., Murgueitio M.S., Dunkel M., Koerner S., Bourne P.E., Preissner R. (2011) Nucl. Acids Res., **39**(Database issue), D1060-D1066.
85. Huang R., Southall N., Wang Y., Yasgar A., Shinn P., Jadhav A., Nguyen D.-T., Austin C.P. (2011) Sci. Transl. Med., **3**(80), 80ps16. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001862.
86. Santos R., Ursu O., Gaulton A., Bento A.P., Donadi R.S., Bologa C.G., Karlsson A., Al-Lazikani B., Hersey A., Oprea T.I., Overington J.P. (2017) Nat. Rev. Drug Discov., **16**(1), 19-34.
87. Nguyen D.T., Mathias S., Bologa C., Brunak S., Fernandez N., Gaulton A., Hersey A., Holmes J., Jensen L.J., Karlsson A., Liu G., Ma'ayan A., Mandava G., Mani S., Mehta S., Overington J., Patel J., Rouillard A.D., Schürer S., Sheils T., Simeonov A., Sklar L.A., Southall N., Ursu O., Vidovic D., Waller A., Yang J., Jadhav A., Oprea T.I., Guha R. (2017) Nucl. Acids Res., **45**(D1), D995-D1002.
88. Carvalho-Silva D., Pierleoni A., Pignatelli M., Ong C.K., Fumis L., Karamanis N., Carmona M., Faulconbridge A., Hercules A., McAuley E., Miranda A., Peat G., Spitzer M., Barrett J., Hulcoop D.G., Papa E., Koscielny G., Dunham I. (2019) Nucl. Acids Res., **47**(D1), D1056-D1065.
89. Ursu O., Holmes J., Bologa C.G., Yang J.J., Mathias S.L., Stathias V., Nguyen D.T., Schürer S., Oprea T. (2019) Nucl. Acids Res., **47**(D1), D963-D970.
90. Nikitina A.A., Orlov A.A., Kozlovskaya L.I., Palyulin V.A., Osolodkin D.I. (2019) Database (Oxford), **2019**, bay139. DOI: 10.1093/database/bay139.
91. Zahoránszky-Köhlmi G., Sheils T., Oprea T.I. (2020) J. Cheminform., **12**, 5.
92. Poroikov V., Druzhilovskiy D. (2019) In: In Silico Drug Design, 1st Edition. Repurposing Techniques and Methodologies. Kunal Roy, eds. Elsevier (Academic Press), Amsterdam a. o., p.p. 3-17.
93. Drug Repositioning Platform. Retrieved January, 2020, from <http://www.way2drug.com/dr/>

Поступила в редакцию: 20. 01. 2020.  
 После доработки: 16. 02. 2020.  
 Принята к печати: 17. 02. 2020.

**COMPUTER-AIDED DRUG DESIGN:  
FROM DISCOVERY OF NOVEL PHARMACEUTICAL AGENTS TO SYSTEMS PHARMACOLOGY**

*V.V. Poroikov*

Institute of Biomedical Chemistry,  
10/8 Pogodinskaya str., Moscow, 119121, Russia; e-mail: vladimir.poroikov@ibmc.msk.ru

New drug discovery is based on the analysis of public information about the mechanisms of the disease, molecular targets, and ligands, which interaction with the target could lead to the normalization of the pathological process. The available data on diseases, drugs, pharmacological effects, molecular targets, and drug-like substances, taking into account the combinatorics of the associative relations between them, correspond to the Big Data. To analyze such data, the application of computer-aided drug design methods is necessary. An overview of the studies in this area performed by the Laboratory for Structure-Function Based Drug Design of IBMC is presented. We have developed the approaches to identifying promising pharmacological targets, predicting several thousand types of biological activity based on the structural formula of the compound, analyzing protein-ligand interactions based on assessing local similarity of amino acid sequences, identifying likely molecular mechanisms of side effects of drugs, calculating the integral toxicity of drugs taking into account their metabolism, have been developed in the human body, predicting sustainable and sensitive options strains and evaluating the effectiveness of combinations of antiretroviral drugs in patients, taking into account the molecular genetic characteristics of the clinical isolates of HIV-1. Our computer programs are implemented as the web-services freely available on the Internet, which are used by thousands of researchers from many countries of the world to select the most promising substances for the synthesis and determine the priority areas for experimental testing of their biological activity.

**Key words:** chemical-biological interactions; bioinformatics; chemoinformatics; ligand-based drug design; systems pharmacology

**Funding.** The work was carried out in the framework of the Program for Basic Research of State Academies of Sciences for 2013-2020.

Received: 20.01.2020, revised: 16.02.2020, accepted: 17.02.2020.