



Л е к ц и я № 11

Сетевая фармакология

Разработал профессор П. М. Васильев
Кафедра фармакологии и биоинформатики

Для студентов, обучающихся по направлению 06.03.01 «Биология»
профили Биохимия, Генетика
при изучении дисциплины «Биоинформатика»

П л а н л е к ц и и

- **Сетевая фармакология**
- **Мультитаргетность**
- **Полифункциональность**

百花齐放

Пусть цветут

все цветы ...

Конфуций

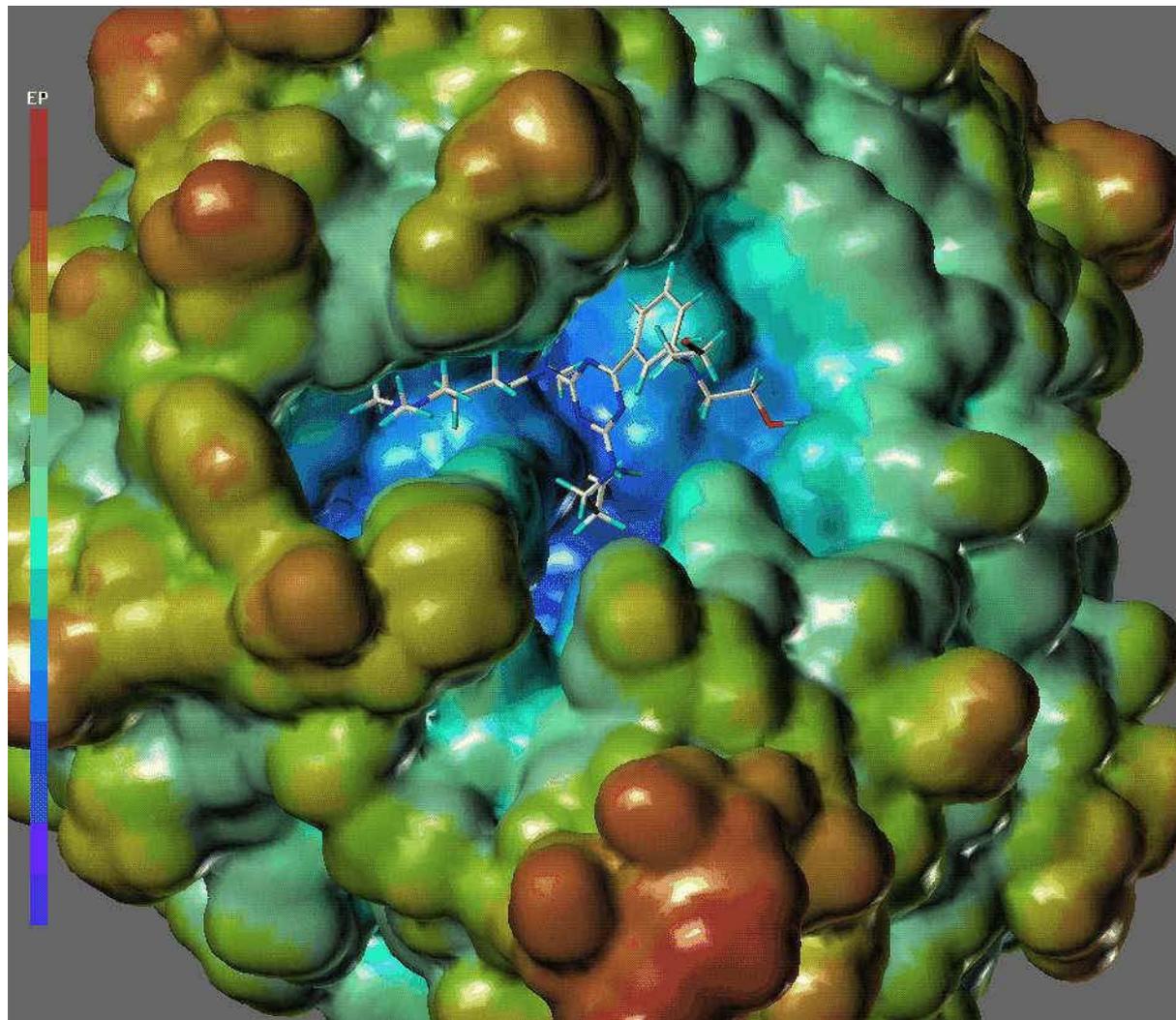


Моноцелестность как догма молекулярной фармакологии



Paul Ehrlich

Концепция
«магической пули»
Magische Kugel
1892



Альберт Э. Избирательная токсичность, М.: Мир, 1971. – 431 с.

Плейотропное действие оказывают все препараты

Д.А. Харкевич

Фармакология

Издание десятое

Учебник
для вузов

«... наряду с желательными эффектами практически все вещества оказывают неблагоприятное действие ...». В том числе, это «... эффекты, которые возникают при применении веществ в терапевтических дозах и составляют спектр их фармакологического действия».

Плейотропные свойства могут быть полезными

Мультитаргетные препараты применяются в клинике достаточно часто

Большинство из них – случайные находки

Мультифакторное действие выявлено ретроспективно

Препарат	Механизмы действия
Аспирин	Ингибитор циклооксигеназы-2 Ингибитор синтеза тромбксана A2 Протонный транспортер Ингибитор iNO-синтазы
Амиодарон	Блокатор K^+ , Ca^{+2} , Na^+ каналов Блокатор β - и α -адренорецепторов
Метформин	Активация AMP-киназы Активация фосфотирозинфосфатазы Активация транспортеров глюкозы Ингибитор синтеза тромбксана B2 Ингибитор NADPH-оксидазы

Первая конференция ВАТОХ

ВАТОХ

Первая Всесоюзная конференция
по теоретической
органической химии

Даже рецепторно-специфические
виды биологической активности
не могут быть описаны только с
позиций взаимодействия с одним
видом рецепторов



1991 ГОД

A-1

ОБЩЕННЫЙ ОБРАЗ КЛАССА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ -
- КОНЦЕПЦИЯ, АЛЬТЕРНАТИВНАЯ ПОНЯТИЮ "ФАРМАКОФОР"

П. Н. Васильев

Волгоградский медицинский институт, г. Волгоград

Предлагаемая нами концепция обобщенного образа класса биологически активных соединений основана на следующих постулатах.

1. Сложный процесс действия любого соединения на живой организм складывается из более простых процессов: транспорта, связывания с белками-переносчиками, метаболических процессов, взаимодействия с серией известных и неизвестных рецепторов и т.д. Даже рецепторно-специфические виды биологической активности не могут быть описаны только с позиций взаимодействия с одним видом рецепторов.
2. Живая система воспринимает конкретное химическое соединение через совокупность очень большого числа его характеристик, каждая из которых имеет свое значение.
3. Обобщенный образ класса соединений является характеристикой химического соединения, порождает информационные потоки в живом организме. Следует отметить, что эти системы не обязательно являются чисто рецепторными. Например, ферменты и ионы металлов, действуя в качестве кофакторов, участвуют в передаче информации от рецепторных систем к исполнительным системам, приводя к их активации.
4. Интегрированной результирующей таких информационных потоков является конкретная биологическая реакция данного вещества. Для описания биологической активности конкретного соединения необходимо рассмотреть как можно больше (в идеале - бесконечное число) его параметров. Для того, чтобы как можно полнее охарактеризовать конкретное соединение с заданной биологической активностью, необходимо рассмотреть как можно больше (в идеале - бесконечное число) его параметров.
5. Обобщенный образ класса соединений с заданной биологической активностью есть совокупность всех возможных структур соединений, обладающих этой активностью; при этом в понятие обобщенного образа класса соединений с заданной биологической активностью включаются все возможные параметры, характеризующие эти соединения.
6. Обобщенный образ класса соединений с заданной биологической активностью есть совокупность значений бесконечного числа всех возможных параметров бесконечного числа всех возможных соединений с этой биологической активностью.
7. На ограниченной выборке по ограниченному набору параметров можно построить только модели такого обобщенного образа.
8. Понятие "фармакофор" является включаемым в понятие обобщенного образа класса соединений с заданной биологической активностью, т.е. фрагмент молекулы, пусть даже и очень значимый, есть только лишь один структурный параметр из множества возможных.
9. Понятие обобщенного образа класса биологически активных соединений позволяет объяснить многие парадоксы QSAR - различную активность структур-аналогов, одинаковую активность непохожих структур и т.п.

Мишени для дизайна мультитаргетных лигандов

Наложение 92 фармакофоров

Первичная мишень	Другие мишени
AChE – ацетилхолин-эстераза	MAO – моноаминоксидаза
5-HT ₃ – серотониновый рецептор тип 3	5-HT _{1A} – серотониновый рецептор тип 1A nAChR – Н-холинорецептор
ACE – ангиотензин-превращающий фермент	NEP – нейтральная эндопептидаза TxS – тромбоксан A ₂ синтаза ECE – эндотелин-превращающий фермент
D ₂ – дофаминовый рецептор тип 2	D ₄ – дофаминовый рецептор тип 4 5-HT _{1A} – серотониновый рецептор тип 1A 5-HT _{2A} – серотониновый рецептор тип 2A 5-HT ₃ – серотониновый рецептор тип 3 β ₂ – β ₂ -адренорецептор
SERT – серотониновый транспортер	NK ₁ – нейрокининовый рецептор тип 1 5-HT _{1D} – серотониновый рецептор тип 1D 5-HT _{1A} – серотониновый рецептор тип 1A α ₂ – α ₂ -адренорецептор AChE – ацетилхолинэстераза DAT – дофаминовый транспортер NET – норадреналиновый транспортер

Мультифакторные заболевания

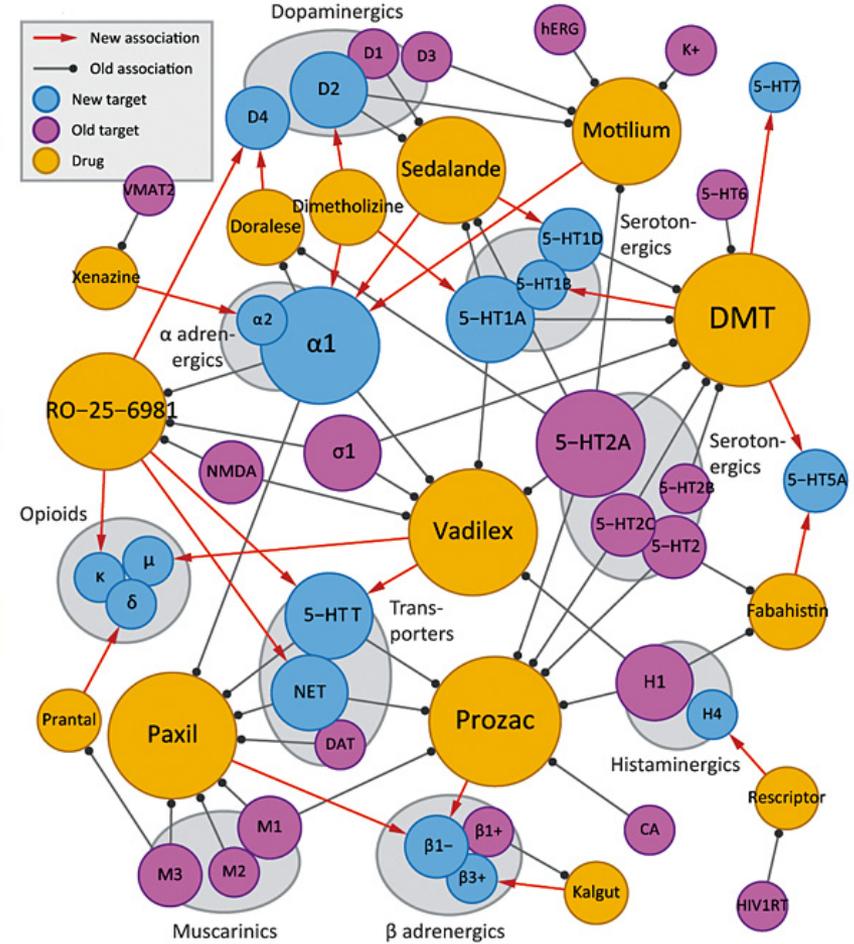
Заболевание	Патофизиологические условия	Современные методы терапии
Атеросклероз	Дислипидемия. Хроническое системное воспаление. Окислительный стресс. Агрегация тромбоцитов. Гиперкоагуляция.	Антигиперлипидемические. НПВС. Антиоксиданты. Антиагреганты. Антикоагулянты. Ингибиторы АПФ.
Болезнь Альцгеймера / Паркинсона	Нейродегенерация. Хроническое системное воспаление. Окислительный стресс.	Антихолинэстеразные . MAO-B ингибиторы. Антиоксиданты. Хелаторы железа. Антирадикальные.
Метаболический синдром	Атерогенная дислипидемия. Повышенное давление. Повышение глюкозы в плазме. Хроническое системное воспаление. Увеличение массы тела.	Антигиперлипидемические. Антигипертензивные. Антидиабетические. Антиоксиданты. Противовоспалительные.
Астма	Бронхоспазм. Воспаление. Гиперреактивность. Аллергия.	Бета-2-агонисты. Стероиды. Стабилизаторы тучных клеток. Антигистаминные.
Рак	Опухолевый рост. Иммуномодуляция. Боль.	Противоопухолевые. Иммуностимуляторы. Анальгетики. Анестетики.
Сахарный диабет типа 2	Гипергликемия. Инсулинорезистентность. Атерогенная дислипидемия. Окислительный стресс. Эндотелиальная дисфункция. Агрегация тромбоцитов.	Противодиабетические. Антигиперлипидемические. Антиоксиданты. Антиагреганты .

От монотаргетных к мультитаргетным лекарствам

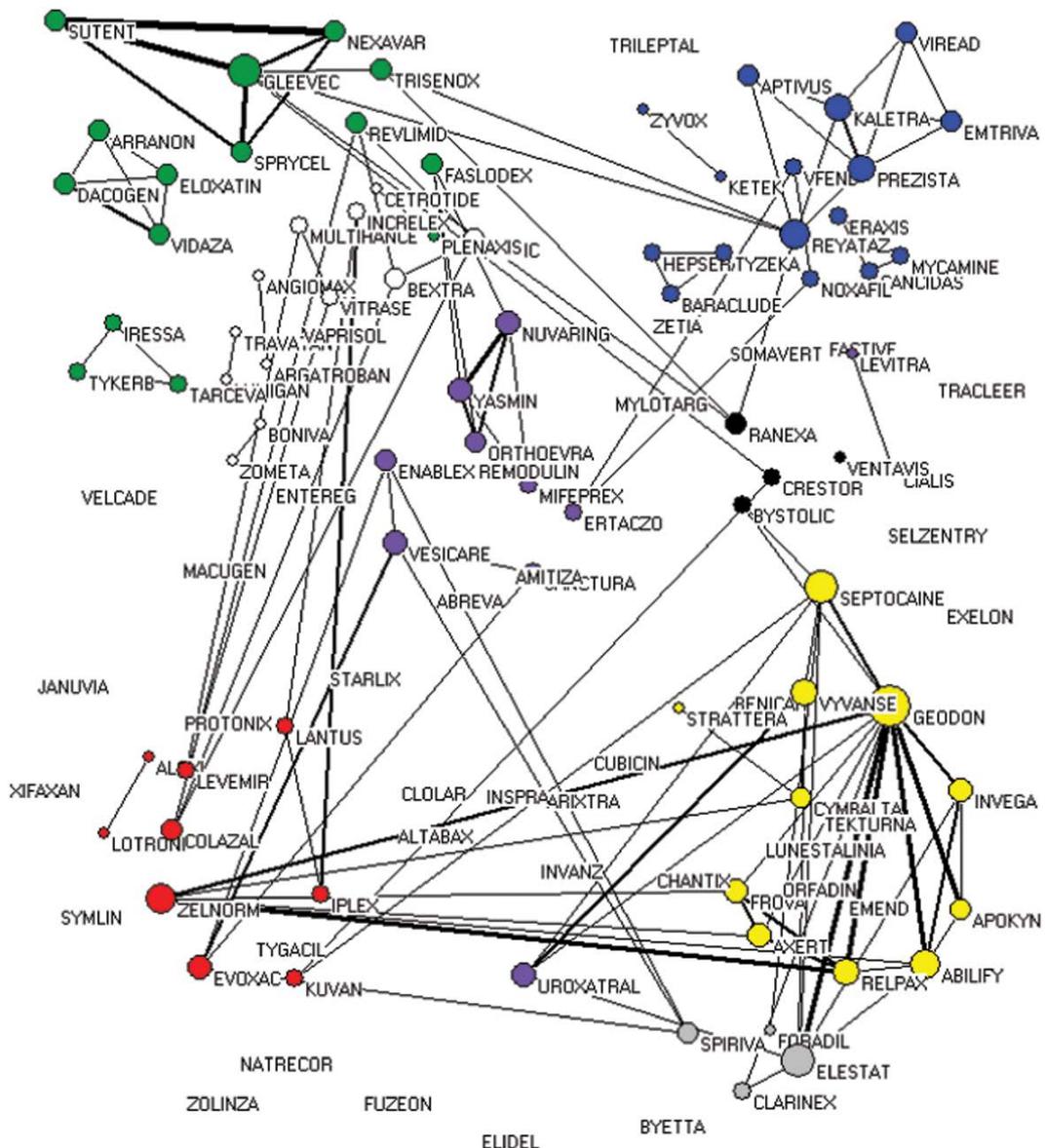
XX век



XXI век



Сеть «лекарство – лекарство»



Желудочно-кишечный тракт, метаболизм

Центральная нервная система

Антибактериальные

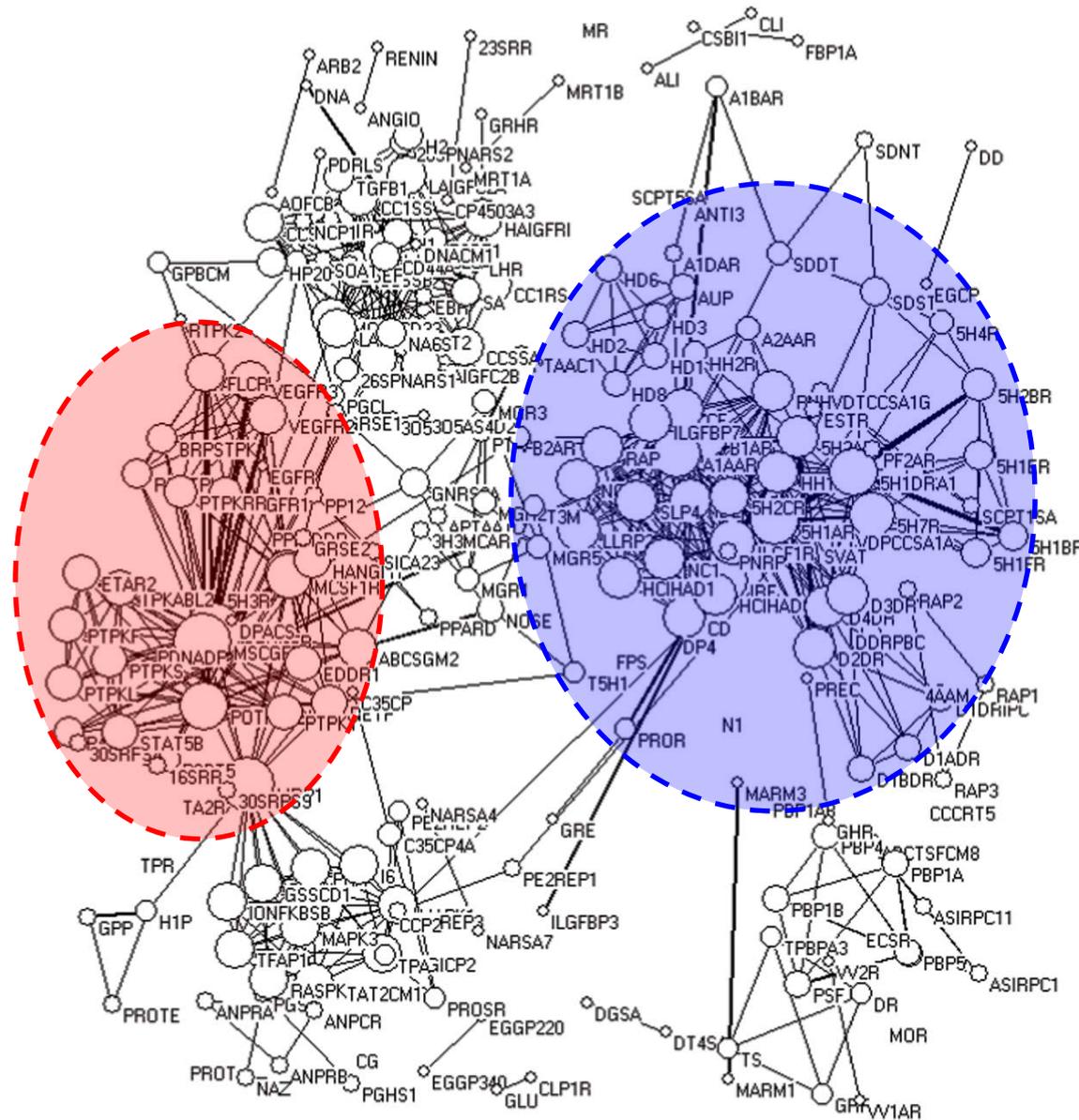
Противоопухолевые, иммуномодуляторы

Мочеполовая система, половые гормоны

Дыхательная система

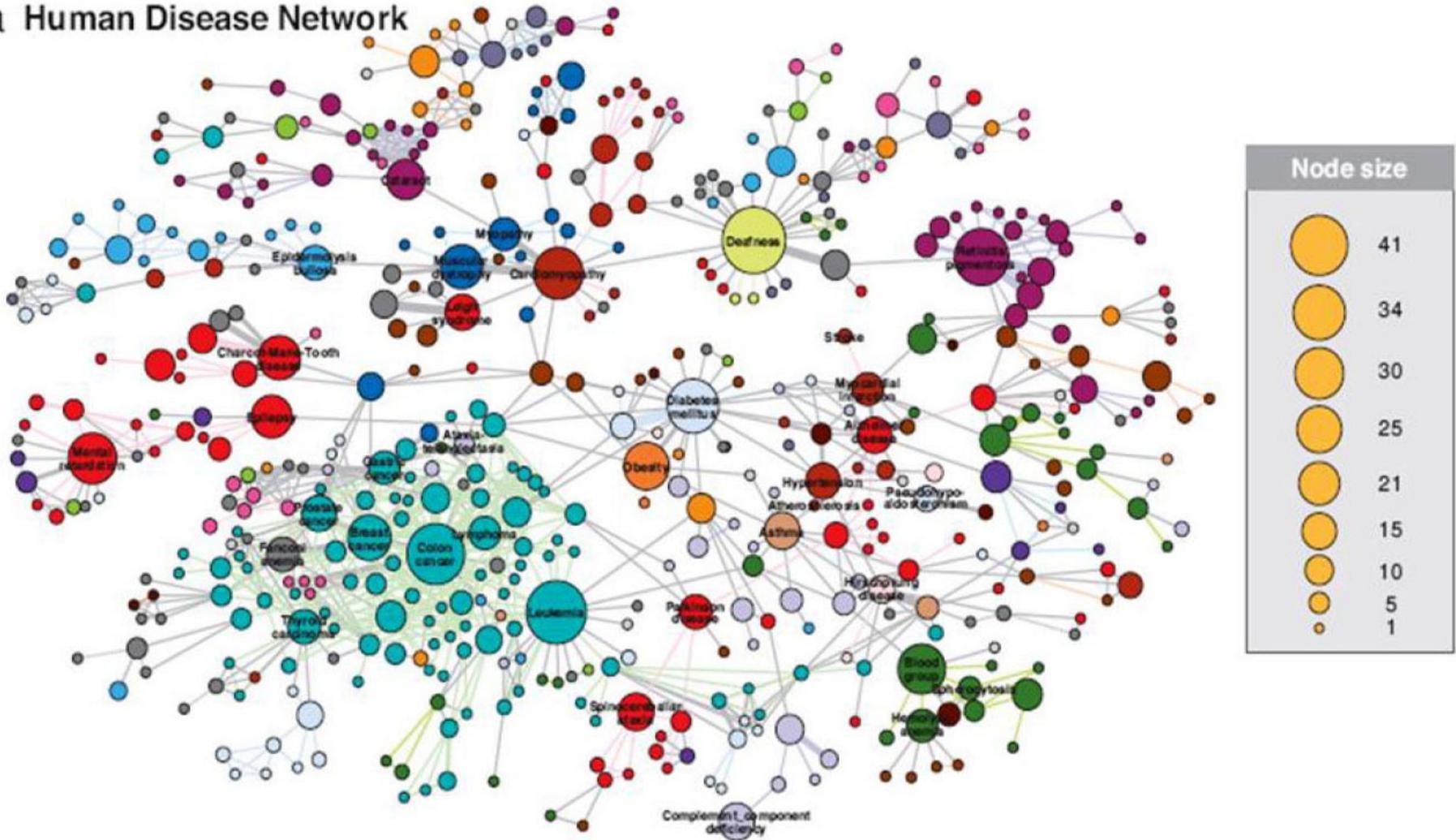
Сердечно-сосудистая система

Сеть «мишень – мишень»

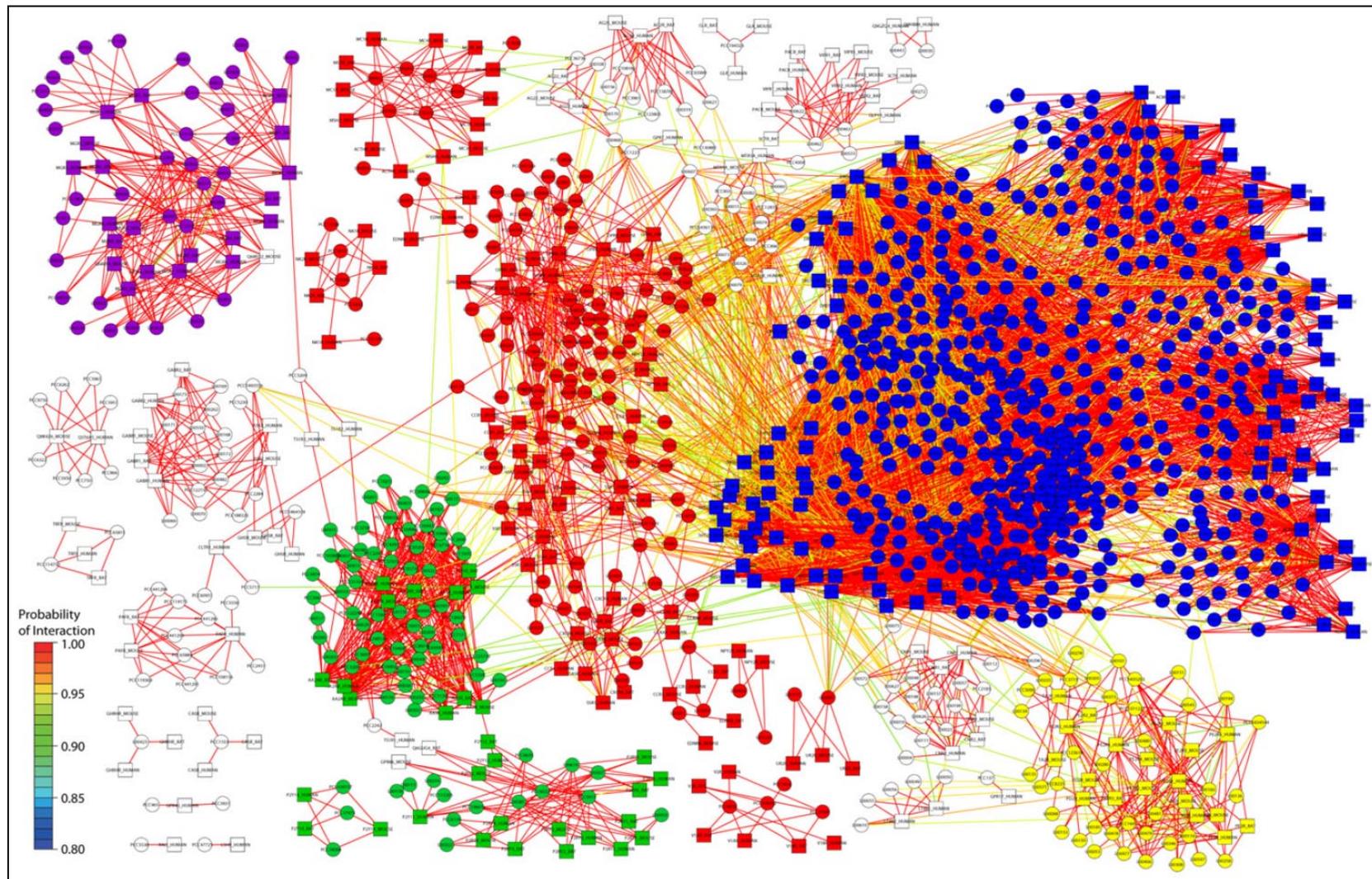


Сеть заболеваний человека

a Human Disease Network



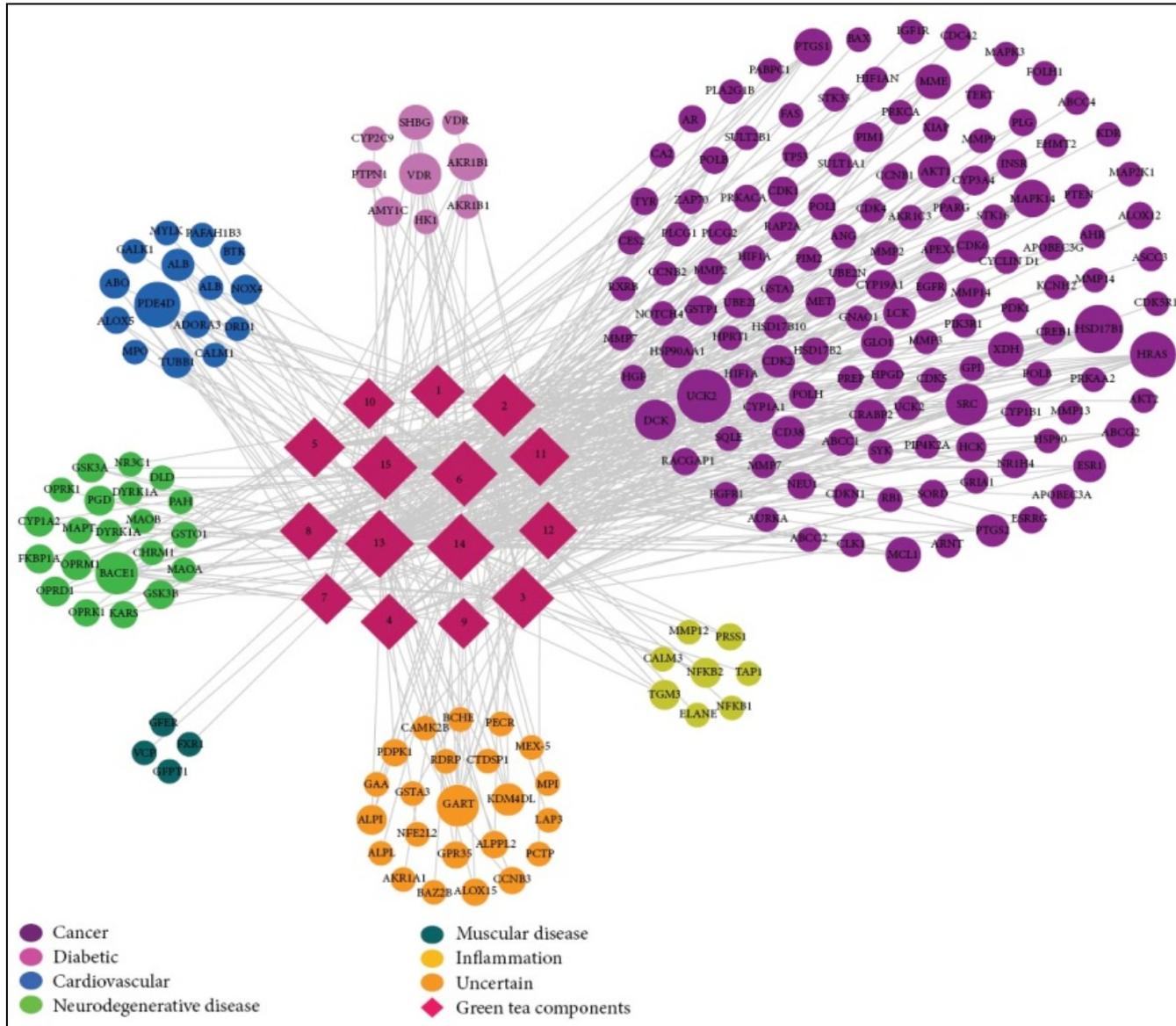
Сеть множественных взаимодействий GPCR-лигандов



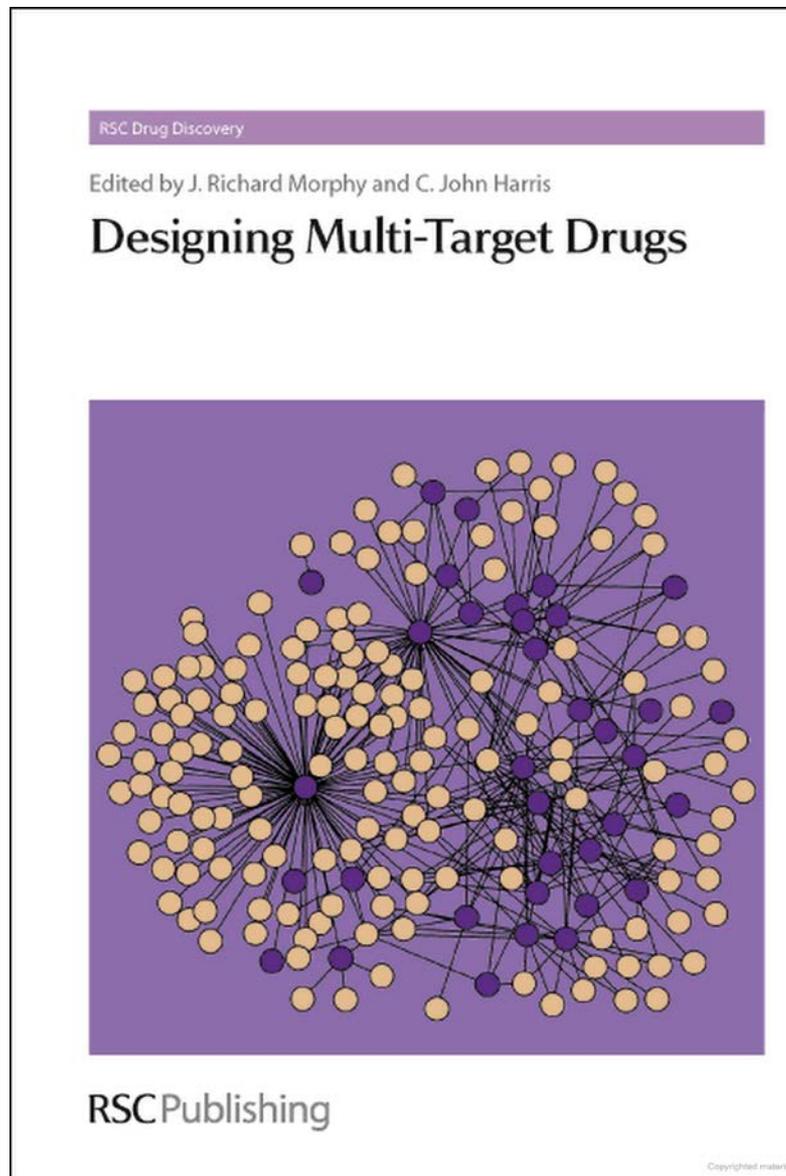
From «one-to-one» to «many-to-many»

Brown J.B. et al. Chem. Biol., 2012, Vol. 19, No. 1, P. 23-28.

Сеть «лекарство – мишень – болезнь»

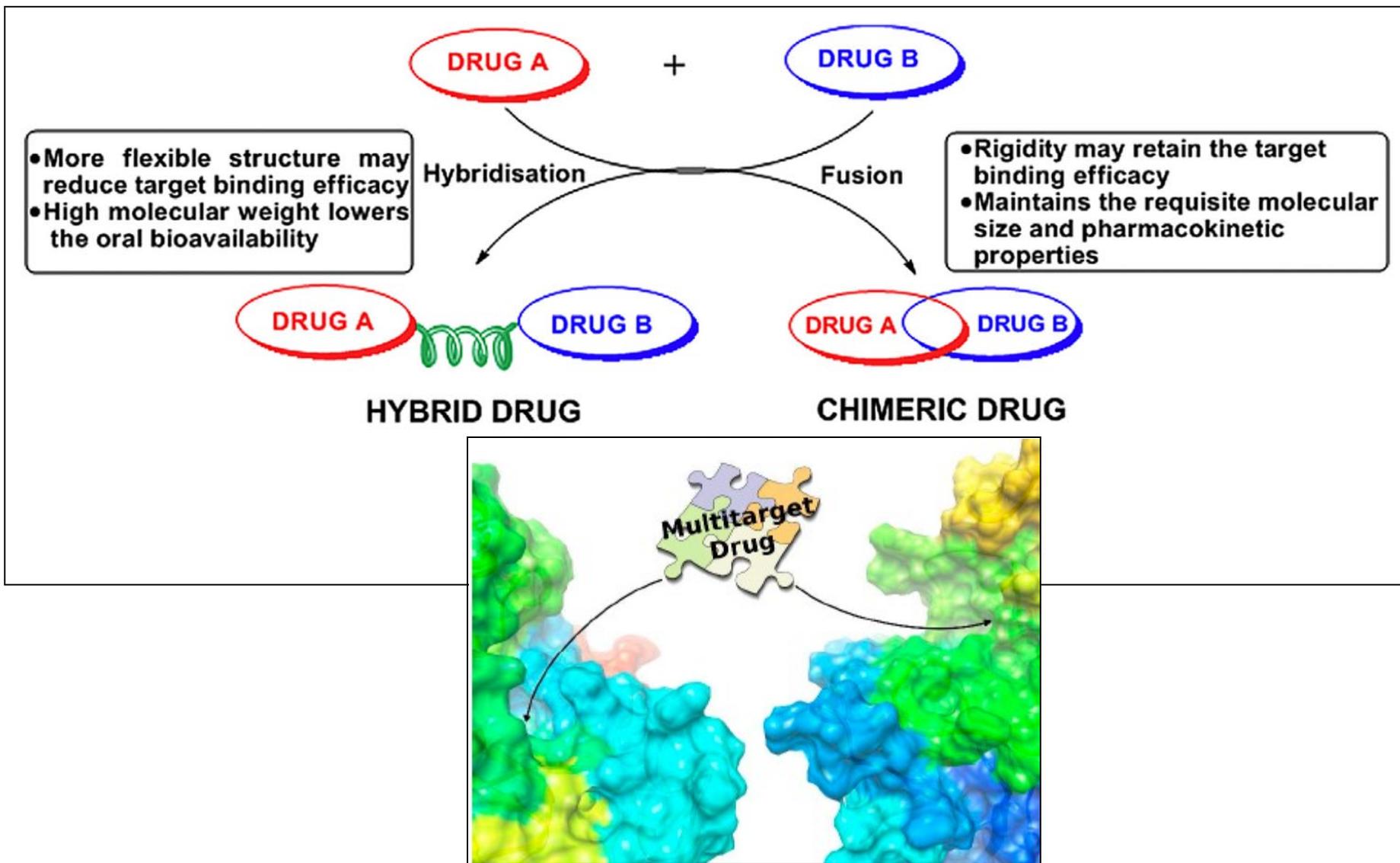


Все стали конструировать мультитаргетные лекарства



Designing Multi-Target Drugs / RSC Drug Discovery, Book 21, London: RSC, 2012. - 394 p.

Бивалентные лиганды



Сеть опухолевой клетки человека

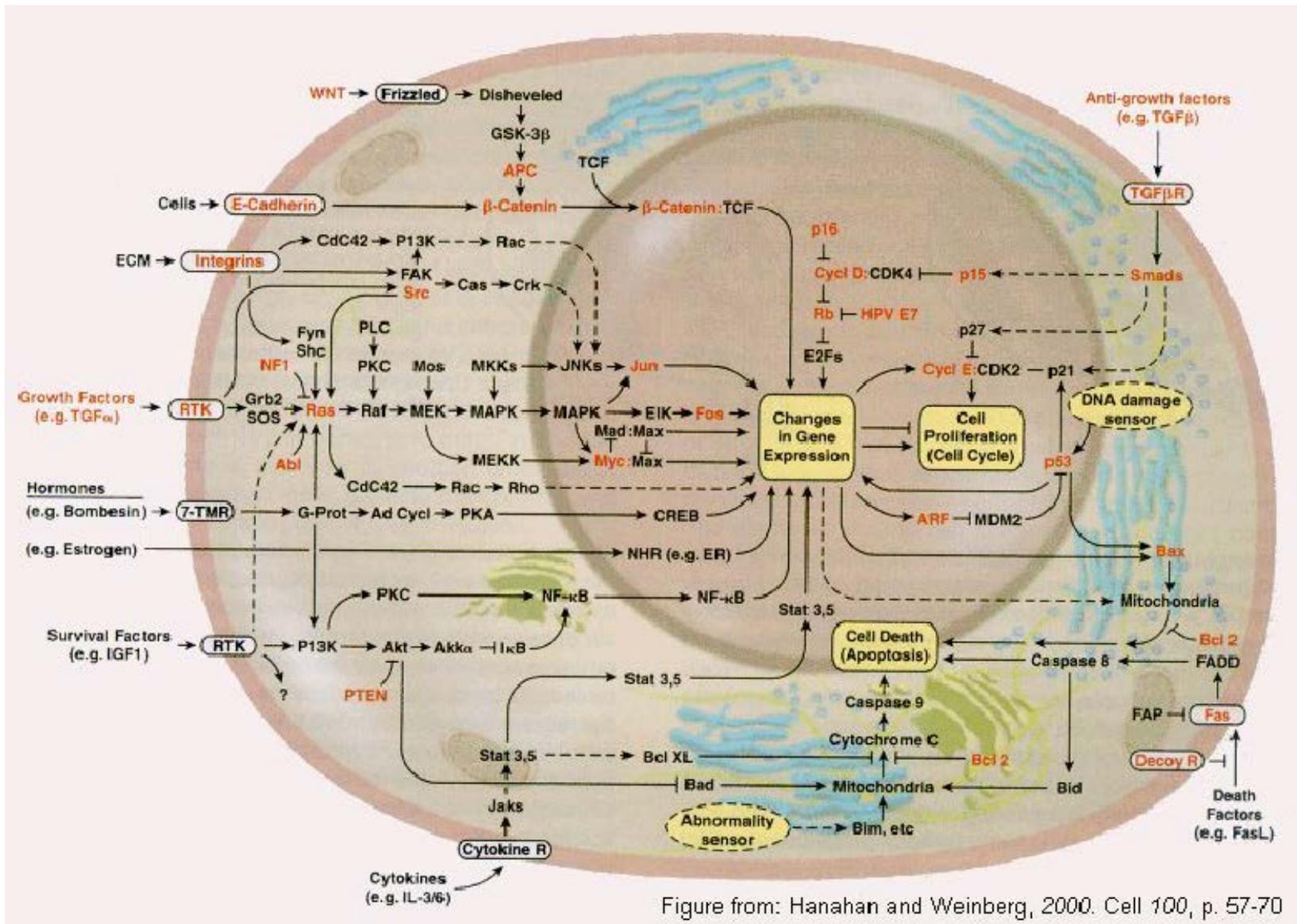
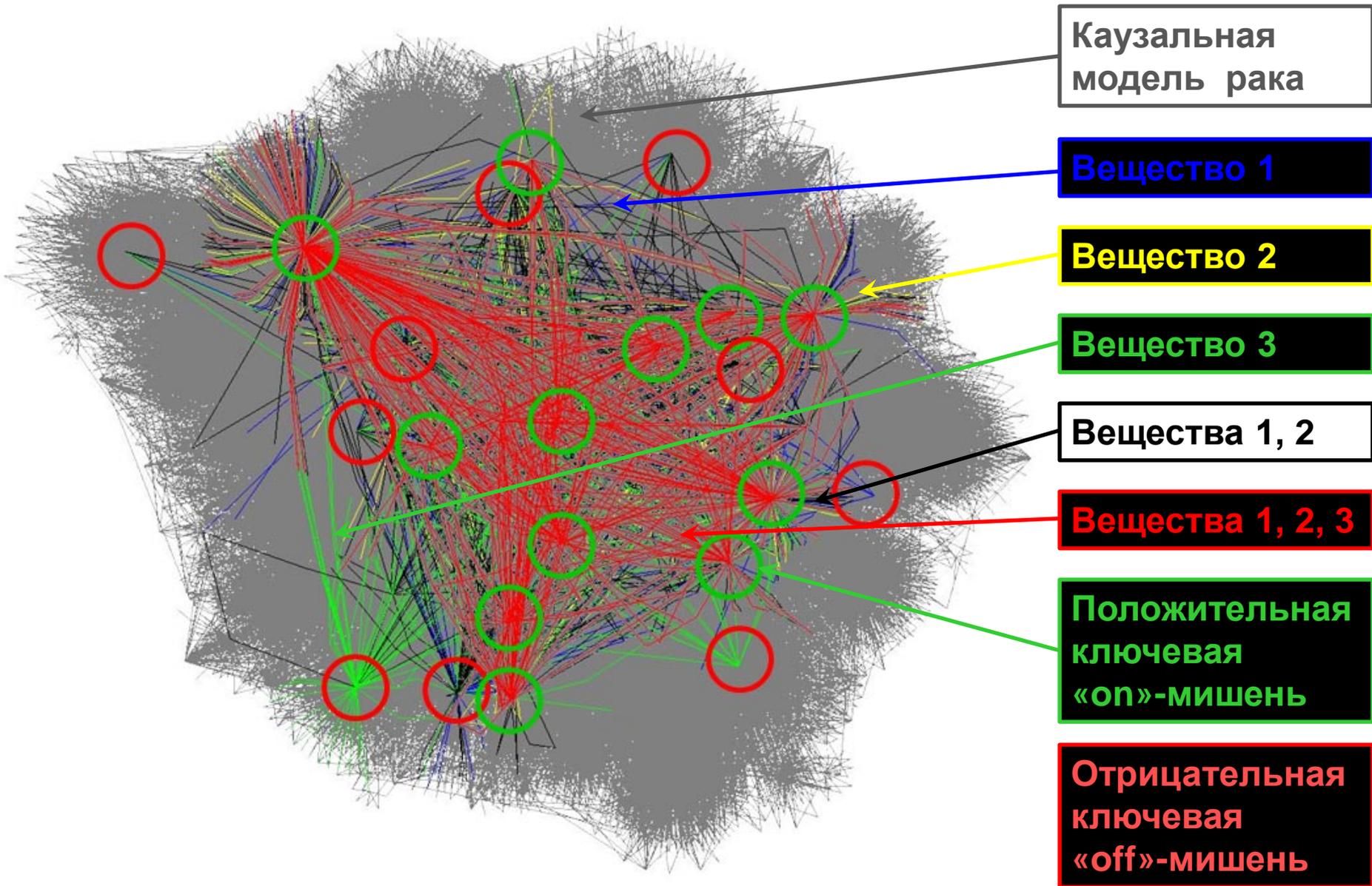


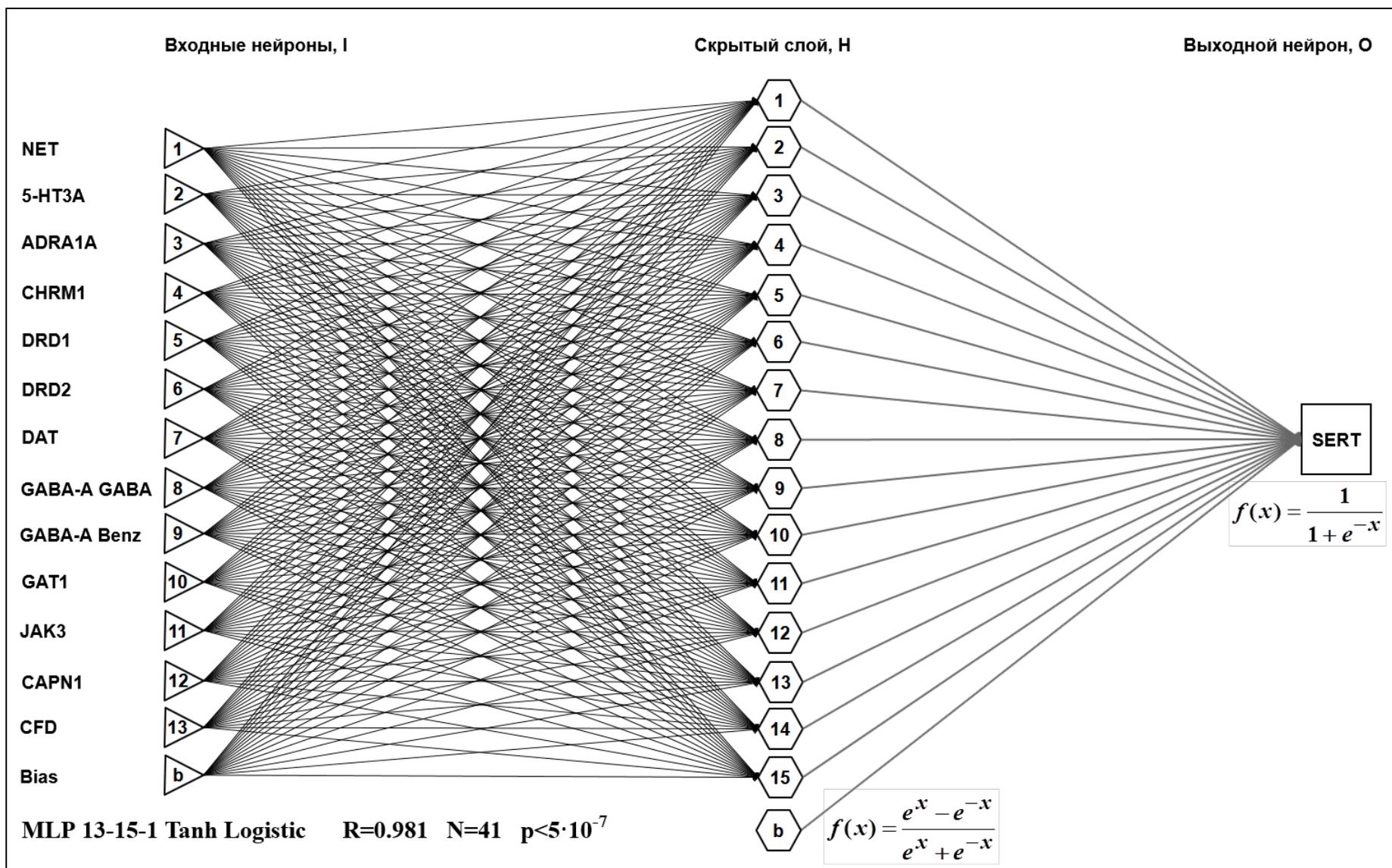
Figure from: Hanahan and Weinberg, 2000. Cell 100, p. 57-70

Сеть антагонистов EDF-рецепторов



Сетевая модель ингибирования SERT

Ингибирование SERT от энергии докинга в 13 других мишеней



Сравнение спектров

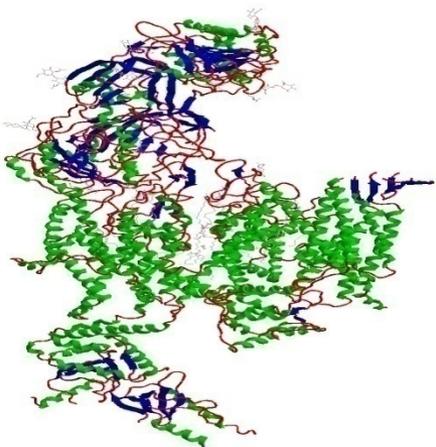
аффинности к

ионным каналам

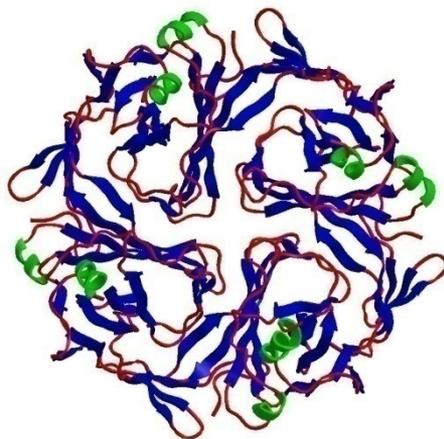
антиаритмических

веществ

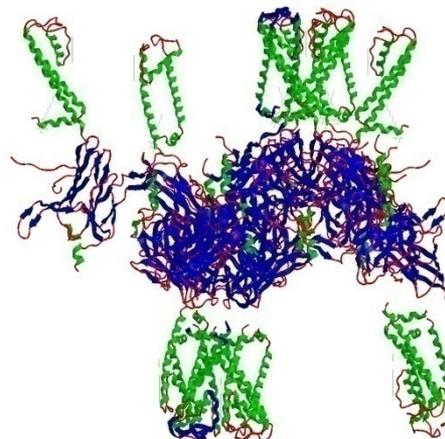
Ионные каналы сердца



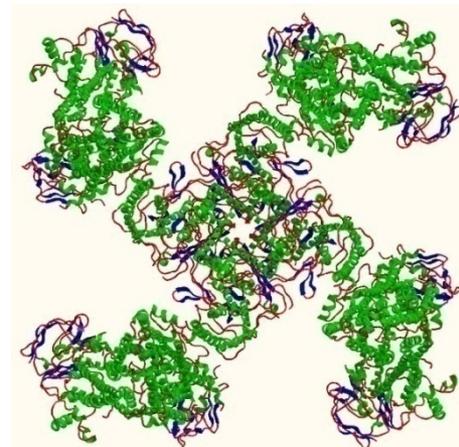
ICaL Cav1.1



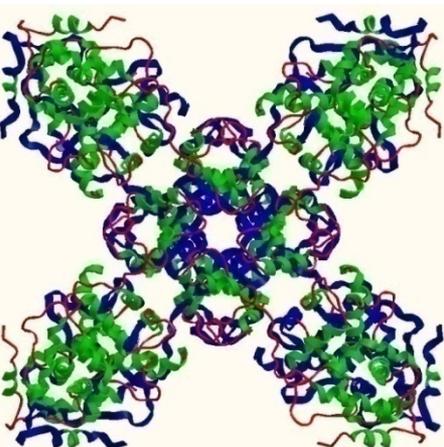
IK1 Kir2.1



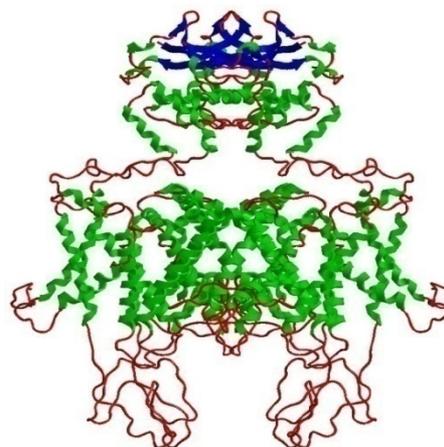
IKAch Kir1.3



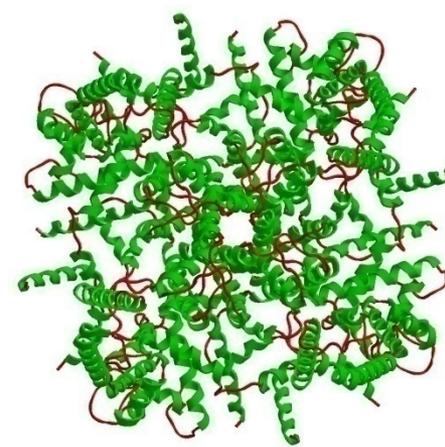
IKATP Kir6.2



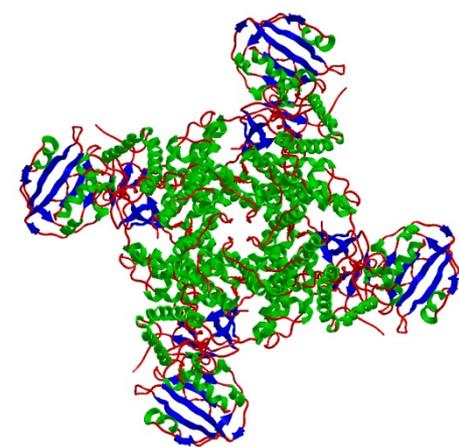
Ito Kv4.3



IKur Kv1.5



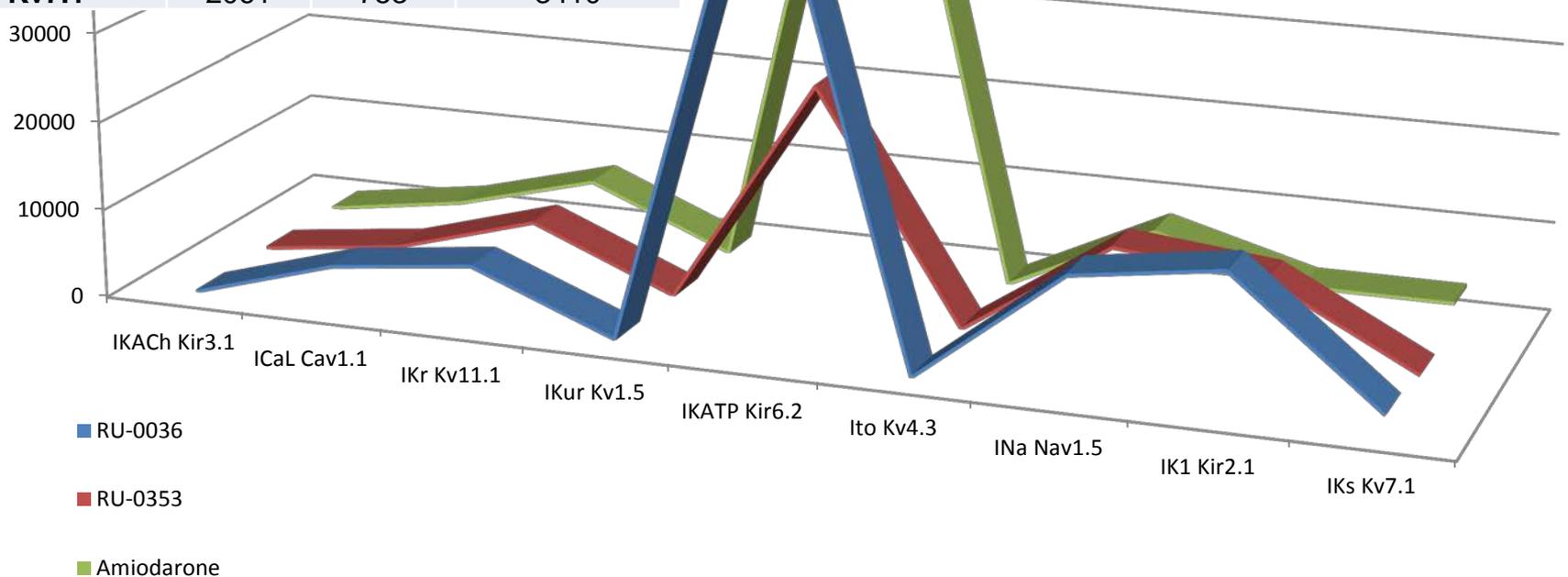
IKs Kv1.7



Ikr Kv11.1

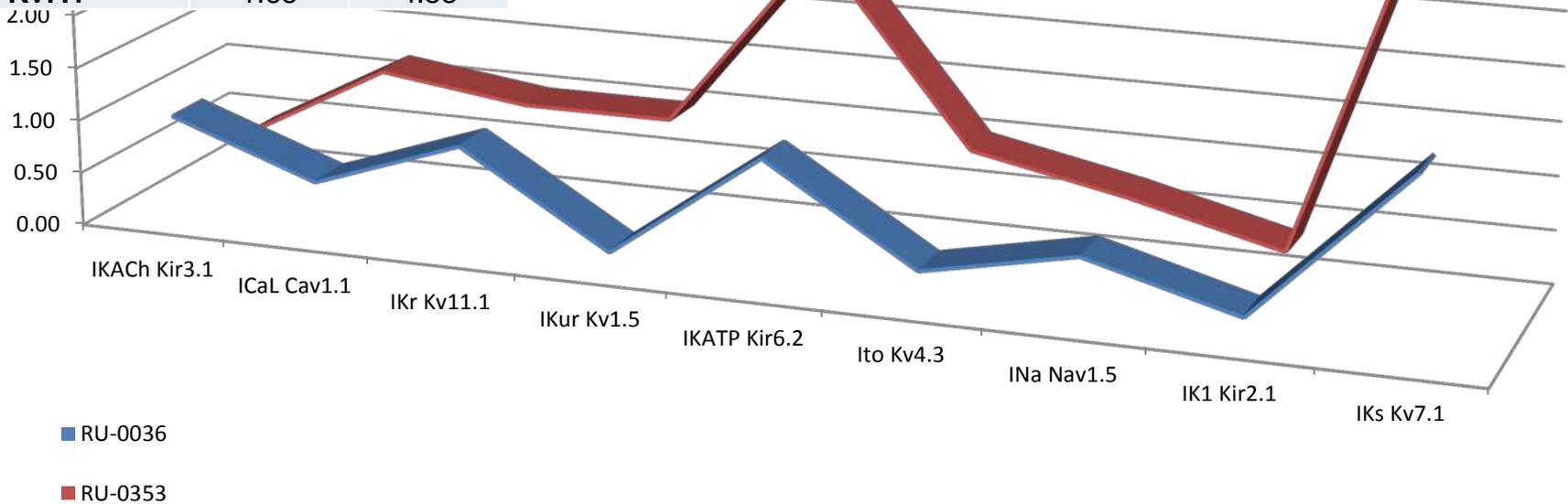
Сравнительная аффинность по величине К

Target	RU-0036	RU-0353	Amiodarone
IKAch Kir3.1	51	119	51
ICaL Cav1.1	4771	2061	2438
IKr Kv11.1	6674	6674	6674
IKur Kv1.5	325	51	51
IKATP Kir6.2	59161	25559	69973
Ito Kv4.3	10	3.0	3.0
INa Nav1.5	13061	11043	7894
IK1 Kir2.1	15448	9336	3410
IKs Kv7.1	2061	753	3410



Сравнительная аффинность к амиодарону

Target	RU-0036	RU-0353
IKAch Kir3.1	1.00	0.43
ICaL Cav1.1	0.51	1.18
IKr Kv11.1	1.00	1.00
IKur Kv1.5	0.16	1.00
IKATP Kir6.2	1.18	2.74
Ito Kv4.3	0.31	1.00
INa Nav1.5	0.60	0.71
IK1 Kir2.1	0.22	0.37
IKs Kv7.1	1.65	4.53



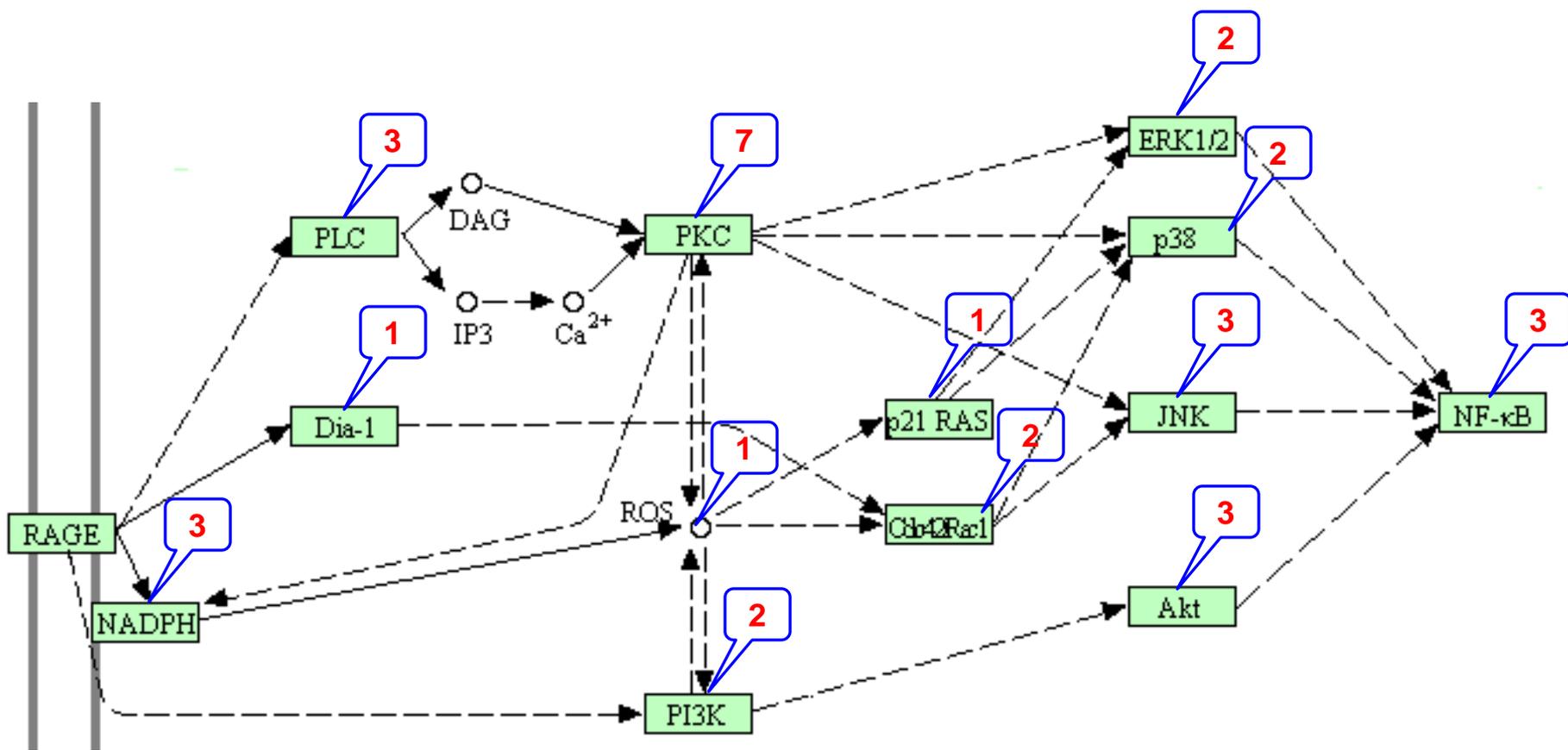
Системные

полифункциональные

мультитаргетные

ингибиторы RAGE

Белки-мишени сигнальных путей RAGE – NF-κB



34 мишени
841 3D-модель

Валидация

102 3D-модели

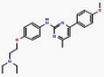
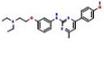
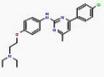
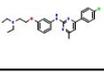
База данных ингибиторов RAGE

ChEMBL wellcome trust

Search ChEMBL... Compounds Targets Assays Documents Cells Tissues Exact Match Activity Source Filter

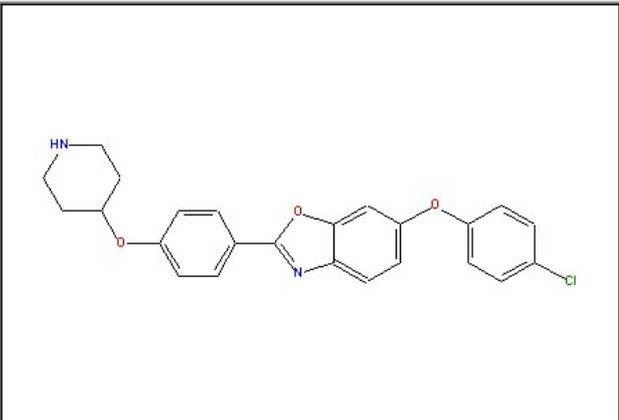
ChEMBL Bioactivity Search Results: 219 Please select... **183** структуры

10 records per page

Ingredient	Molweight	Standard Type	Relat
 CHEMBL2179054	406.52	Inhibition	=
 CHEMBL2179055	406.52	Inhibition	=
 CHEMBL2179056	410.94	Inhibition	=
 CHEMBL2179056	410.94	Inhibition	=

RAGE Antagonists ChEMBL 2018 v03

Structure



C1CCNCC1Oc2ccc(cc2)-c3nc4ccc(Oc5ccc(Cl)cc5)cc4o3

Mol_ID	Brutto formula	Mol weight	Salt Component
1	C ₂₄ H ₂₁ ClN ₂ O ₃	420.8	
COMPOUND_KEY - Code	MOL_PREF_NAME		
9			
CMPD_CHEMBLID	MOLREGNO	ALOGP	PSA
CHEMBL3594424	1953029	5.06	56.52

References and Comments

Comments

Bioorg. Med. Chem. (2015) 23:15:4919

DOC_ID	DOC_CHEMBLID	PUBMED_ID
92795	CHEMBL3593222	26051601

10 May 2018

Activity

ACTIVITY_ID	STANDARD_TYPE	STANDARD_VALUE	STANDARD_UNITS
15647770	Inhibition	20.6	%
P_CHEMBL_VALUE	ACTIVITY_COMMENT		

Assay

ASSAY_ID	ASSAY_CHEMBLID	ASSAY_ORGANISM
1505010	CHEMBL3595792	Homo sapiens
DESCRIPTION		
Inhibition of human RAGE-amyloid beta-42 interaction at 4 uM preincubated for 30 mins measured after 1 hr by FRET assay relative to control		

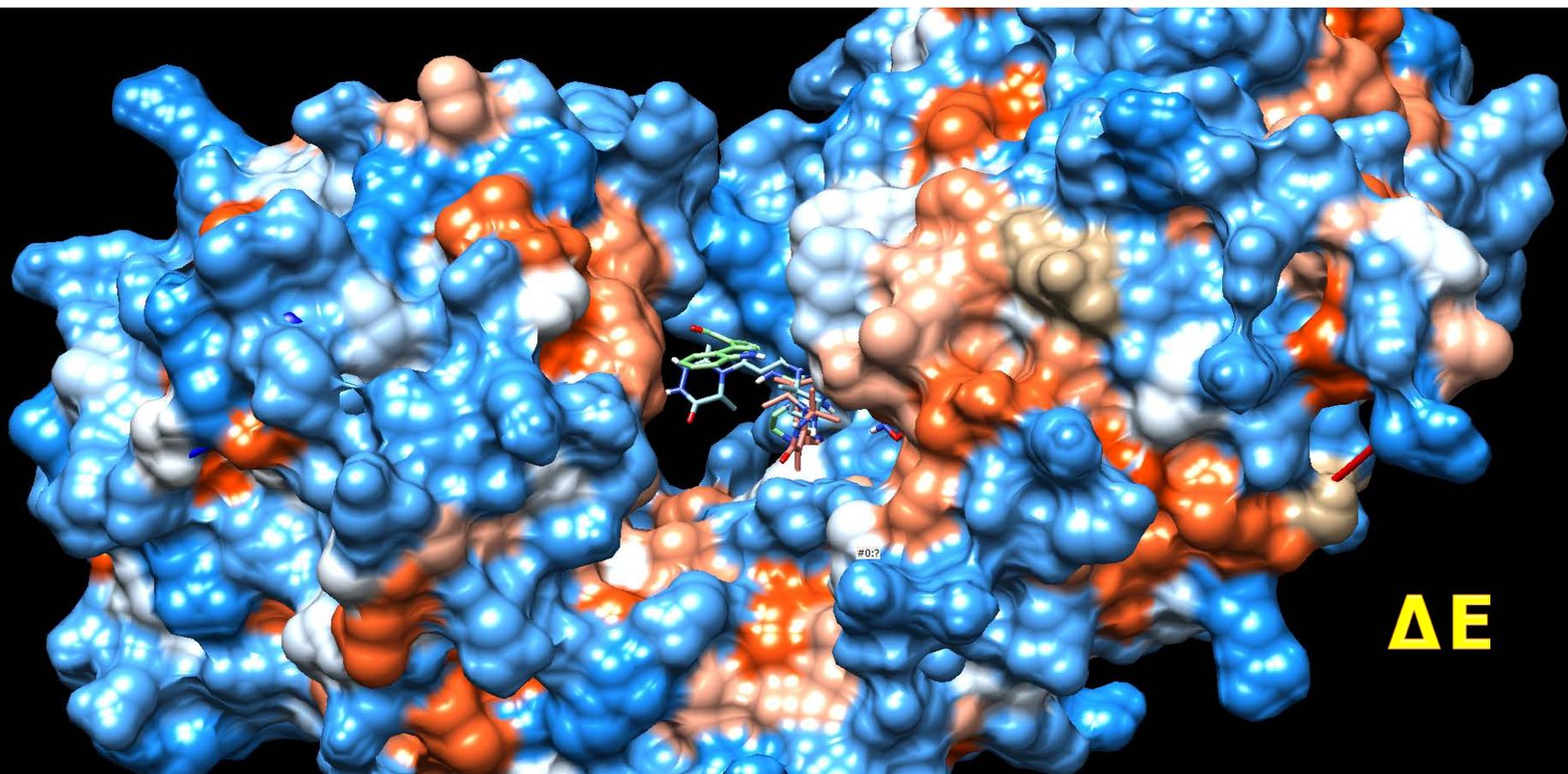
Cell

CELL_ID	CELL_CHEMBL_ID	CELL_NAME

Activity Processing

Gen_Assay_IDs	Levels
	moderate
Gen_Assay_CHEMBLID	

Ансамблевый докинг ингибиторов RAGE



Marvin, MOPAC, PyRx, AutoDock Vina

183 лиганда в 102 3D-модели по 5 раз

Построение нейросетевых моделей

Ингибирование RAGE от энергии докинга в 22 биомишени

SANN - Results: NetWorks RAGE-NFkB v02

Active neural networks

Net ...	Net name	Training ...	Test p...	Algorit...	Error fu...	Hidden ...	Output ...
1	MLP 22-1...	78.911565	80.555...	BFGS 14	SOS	Tanh	Logistic
2	MLP 22-1...	89.125000	86.111...	BFGS 14	SOS	Exponen...	Logistic
3	MLP 22-1...	79.591837	80.555...	BFGS 14	SOS	Exponen...	Tanh
4	MLP 22-1...	78.911565	80.555...	BFGS 14	SOS	Logistic	Logistic
5	MLP 22-9-2	78.231293	80.555...	BFGS 11	SOS	Identity	Tanh
6	MLP 22-1...	78.911565	80.555...	BFGS 9	SOS	Tanh	Logistic

200 обученных сетей
50 отобранных
1 лучшая

Select/Deselect active networks Delete networks

Neural network training in progress...

Building network 145 (MLP 22-16-2, exp, logistic)

Cycle=40:

Classification rate: Train=85.034, Test=75

Cancel Next Finish

Ensemble Standalones and ensemble

Targets Output Accuracy Standard res. Square res. Confidence l... Variables

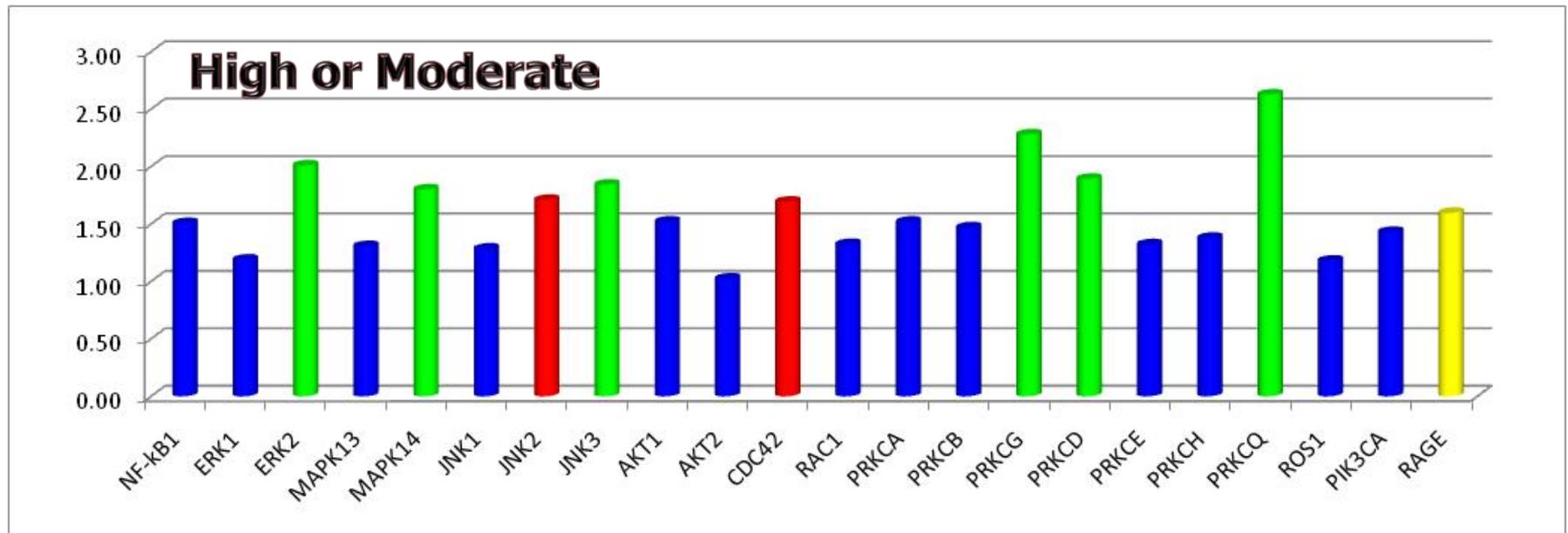
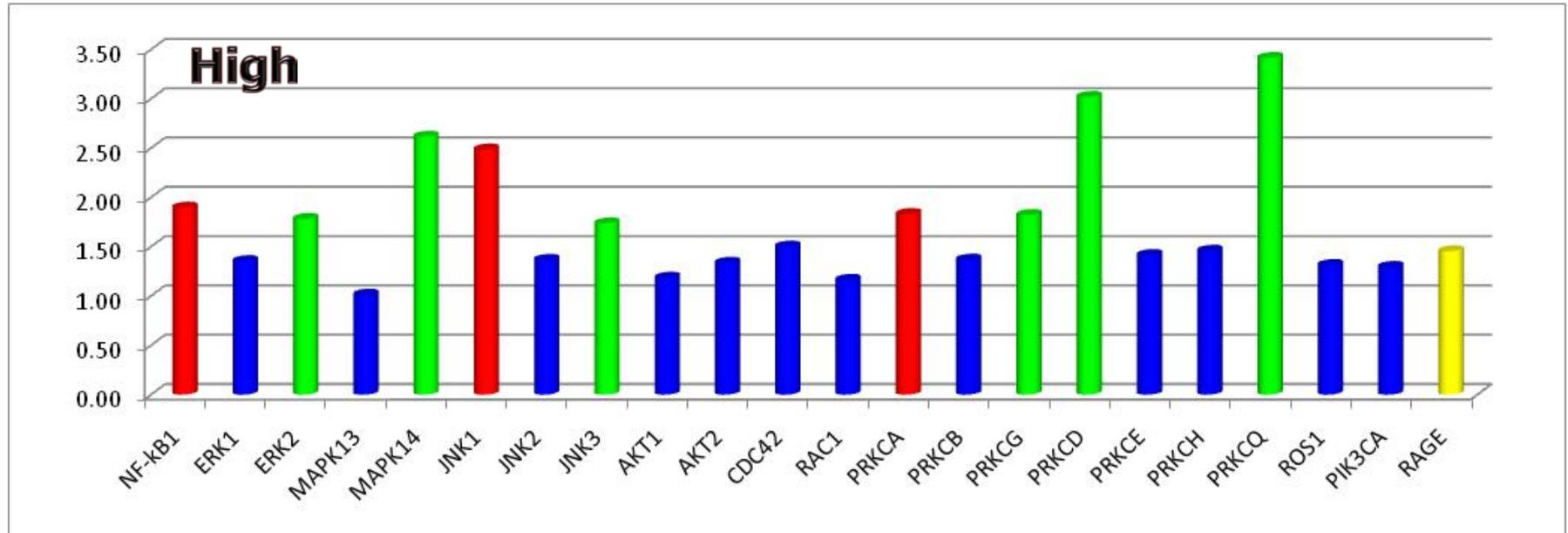
Predictions

Options

Sample

Train Test Validation Missing

Анализ сензитивности



**Высокоактивные
«ингибиторы RAGE»
на самом деле
ингибируют
сигнальные киназы!**

The End

