Аннотация

Темой данной работы является поиск новых лекарств, возможных побочных эффектов и неспецифичных взаимодействий между биомолекулами. Целью работы являлось построение гибкого программного протокола, способного на основе референсных данных об эффективных и безопасных для человека лекарствах построить поиск наиболее сходного лиганда/мишени/комплекса на основе соответствующих входных данных. В результате такой протокол был создан, проверен и задокументирован. В него также был внедрен пользовательский интерфейс через запуск в командной строке с нужными ключами. Протокол позволяет осуществлять поиск наиболее близких референсных лигандов по их структуре и SMILES идентификатору с помощью молекулярных отпечатков, поиск наиболее схожих референсных белков по их аминокислотным последовательностям и 3D-структурам, а также поиск наиболее похожих комплексов референсных лигандов по структуре связывающих карманов. В будущем протокол может дополняться другими способами вычисления подобия, а также на его основе может строиться более сложный поиск, например, с помощью методов машинного обучения.

Содержание

Определения, обозначения и сокращения

Лиганд — в биологии это химическое соединение, обычно малая молекула, которая образует комплекс с той или иной биомолекулой-мишенью (чаще всего белком) и производит, вследствие такого связывания, те или иные биохимические, физиологические или фармакологические эффекты.

Мишень — биомолекула, с которой может связываться молекула-лиганд, производя некоторый биологический эффект в организме.

FDA — американское управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration) — служба, занимающаяся контролем качества лекарственных препаратов, пищевых продуктов и других категорий товаров, а также осуществляющая контроль за соблюдением законодательства и стандартов в этой области.

Метрика подобия или схожести – способ сопоставить всем парам объектов из входных данных одного типа некоторые безразмерные числа, позволяющие судить о схожести этих объектов.

а/к — аминокислота.

АКП — аминокислотная последовательность.

ID — идентификатор.

БД — база данных.

ПМ — программный модуль.

GPCR — рецепторы, сопряженные с G-белком (англ. G-protein-coupled receptors)

ТМ — трансмембранный участок

МГ — моделирование по гомологии

МД — молекулярная динамика

1 Введение

Математическое моделирование и вычислительные методы давно стали неотъемлемой частью исследований в биологии и медицине, причем налицо тенденция к росту важности и востребованности таких методов и в фундаментальной науке, и в приложениях. Так, в современной фармакологии высокопроизводительный виртуальный скрининг является важнейшим этапом отсева молекул-кандидатов на статус лекарства перед дорогостоящими клиническими испытаниями. Использование компьютерных расчетов позволяет значительно сократить количество затрачиваемых на поиск лекарства времени и ресурсов.

Одним из методов поиска и отсева кандидатов является сравнение с уже известными лекарствами, имеющими положительные и побочные эффекты. Таким способом можно производить поиск как новых мишеней для уже известных лекарств, так и по известным мишеням находить новые лиганды для них. Кроме поиска лекарства, такие исследования могут помочь в нахождении побочных эффектов и ранее неизвестных последствий одновременного использования нескольких препаратов. Однако, насколько нам известно, сейчас не существует публично доступного программного модуля, позволяющего искать кандидатов в новые лекарственные средства с использованием широкого спектра различных метрик подобия.

Целью данной работы являлось построение такого гибко настраиваемого программного протокола для поиска неспецифичных взаимодействий между лигандами и мишенями.

Для достижения этой цели были предложены следующие этапы:

1. извлечь из доступных баз данных биологических соединений необходимую информацию о подтвержденных FDA лекарствах, соответствующих лигандах и мишенях, и реализовать это в программном коде;
2. создать функции для конвертации данных одной молекулы в требуемые сторонними программами форматы;
3. создать функции для сравнения одного элемента входных данных с

одной подтвержденной FDA записью;

4. реализовать поиск наиболее подходящих в терминах различных метрик подобия для лигандов/мишеней/комплексов.

1.1 Обзор литературы

1.1.1 Полифармакология

При разработке лекарств важно добиться селективности, избавившись от побочных действий. Именно эта парадигма «одно лекарство — одна мишень», так называемая таргетированная терапия, до недавнего времени широко использовалась в фармакологии. С другой стороны, в последнее время стала осознаваться важность полифармакологии, которая означает множественное, но специфичное воздействие лекарства на многие мишени, позволяющее добиться синергетического эффекта и более эффективного лечения комплексных заболеваний, таких как рак[1].

При этом полифармакология может выгодно отличаться от комбинирования нескольких лекарств, так как:

(а) единственная молекула обычно имеет более предсказуемую и безопасную фармакокинетику;

(б) часто действующие на несколько мишеней лекарства имеют б**о**льшую эффективность на поздних стадиях заболевания;

(в) не нужно учитывать эффекты перекрестного взаимодействия лекарств, которые, являясь негативными, переносятся хуже в случае комбинационной терапии;

(г) при прочих равных вероятность вырабатывания лекарственной устойчивости к единственному лекарству меньше, чем к хотя бы одному из набора лекарств [1].

Стоит заметить, что каждый белковый домен в среднем содержит 3–5 связывающих карманов достаточного размера для связывания с типичными малыми лигандами[2]. Таким образом, существует возможность выбрать новый карман, отличный от ранее использовавшихся, для разработки лекарства. К тому же, количество видов связывающих карманов со

статистически значимыми различиями оценивается, как меньшее 400 [2], что позволяет считать полифармакологическую картину взаимодействий лиганд-мишень неизбежной, и потому более перспективной, чем таргетированная.

Новая парадигма подчеркивает важность поиска всевозможных пар взаимодействий лиганд-мишень. Такой анализ может аккумулировать результаты уже известных связей, приводя к построению сложных сетей [1], но важнее уметь предсказывать такие взаимодействия. Так как перебор и оценка силы всех взаимодействий лиганд-мишень *in vivo* и *in vitro* является непрактичной, в этом направлении активно развиваются компьютерные методы [3].

1.1.2 Неспецифичные взаимодействия

Неспецифичные взаимодействия — дополнительные взаимодействия выбранного лиганда/мишени с другими, кроме основных, мишенями/лигандами. Одной из главных проблем в поиске таких взаимодействий исходя из структуры является то, что часто эти связи в большой степени определяются подвижными частями рецептора, которые сложно или невозможно исследовать с достаточной атомарной точностью [4].

Принципиально, структурный поиск субъектов неспецифичного взаимодействия может осуществляться по структуре: (а) мишени; (б) лиганда; (в) связывающего сайта [5]:

(а) при поиске возможных лигандов по известной структуре мишени, воспроизводится обычный процесс современного дизайна лекарств, а именно высокопроизводительный скрининг по базе возможных лигандов. Таким образом, в сущности, оценивается, насколько сложно найти лиганд для этой мишени. Процесс можно ускорить, используя поиск по так называемым «горячим точкам», то есть набору мест на поверхности мишени, где максимальна энергия связывания с потенциальным лигандом [6]. Это напоминает концепцию фармакофорного поиска, то есть нахождения определенных пространственных и электронных структур, особенно энергети-

чески выгодных для связывания лиганда.

(б) поиск по структуре лиганда близок по своей сути к понятию лекарственной репозиции, заключающемуся в поиске новых мишеней и применений для лекарств, которые уже выпущены на рынок. Это позволяет сократить расходы на преклиническую стадию и оптимизацию [6; 7].

(в) связывающие сайты могут сравниваться по различным характеристикам, таким как геометрические и физико-химические свойства поверхности мишени, профили взаимодействия или структура остова. Также нахождение связывающих карманов само по себе сложная задача, к которой существует несколько подходов (добавить, как ее решать) [8].

Связывающие сайты могут описываться разными способами. Например, как трехмерный граф из вершин-атомов, соединенный ребрами-длинами. Или же как облако точек, то есть чисто геометрически. В этих моделях могут выделяться основанные на фармакофорном принципе черты, которые в дальнейшем позволяют значительно ускорить поиск. Один из наиболее затратных в вычислениях, но и чувствительных методов — построение карт электронной плотности [8].

1.1.3 Существующие протоколы

ДОПИСАТЬ ОБЗОР, чего не хватает в существующих, недостатки[9]

2 Основное содержание

2.1 Общая структура протокола

Опишем общую структуру протокола (см. рис. 1).

Так как для поиска по подобию нужны референсные данные, то необходимо найти их источник. Далее, извлекая сведения об подтвержденных FDA лекарствах, можно, используя эту же и другие базы данных биомолекул, получать необходимые для дальнейшего поиска сведения о свойствах референсных лигандов/мишеней и извлекать структурную информацию о них и их комплексах.

После этого с помощью сторонних программных пакетов и собственного кода достигается цель — нахождение списка лигандов/мишеней/комплексов наиболее близких к входным данным.

2.2 Материалы и методы исследования

2.2.1 Биологические базы данных

Описание устройства баз и примеры: Drugbank [10], Uniprot [11] , PDB [12], Pubchem [**pubchem**].

2.2.2 Коэффициенты Жаккара и Танимото

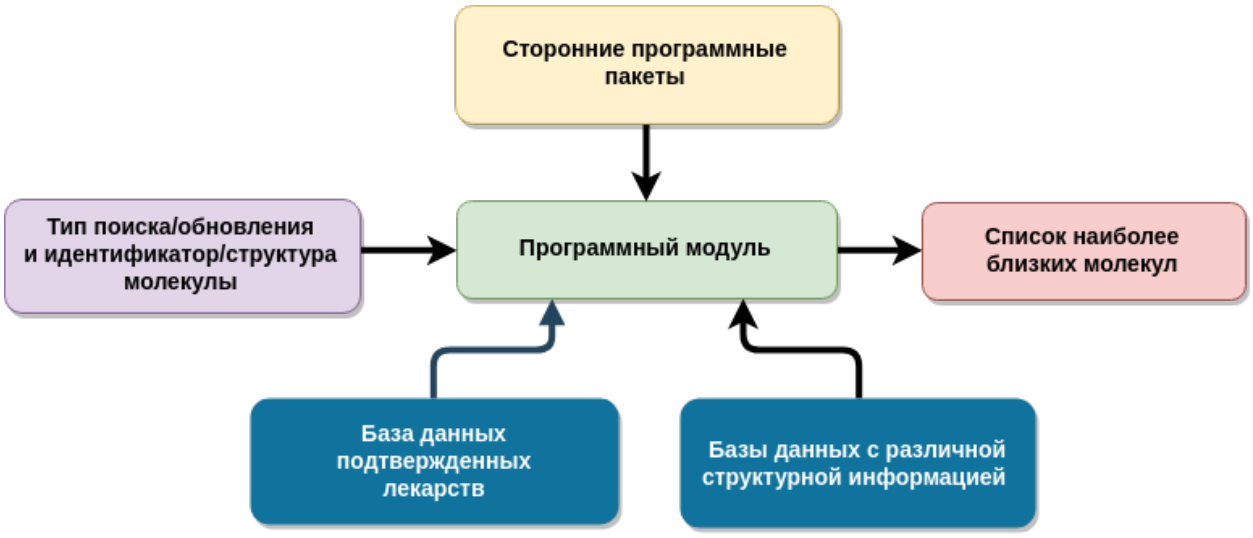
Для удобства работы с мерами сходства как с числами имеет смысл ввести единообразное для самых разных типов данных определение бинарного коэффициента сходства. Коэффициент Жаккара [13] позволяет для любых двух конечных множеств A, B получить коэффициент подобия $J(A, B)$ по формуле

$$J(A, B) = \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|} \in [0, 1]. \tag{1}$$

Видно, что равенство коэффициента нулю означает полное отсутствие сходства между множествами. Чем больше значение $J(A, B)$, тем выше степень сходства множеств вплоть до полного совпадения при $J(A, B) = 1$.

Частным случаем этого коэффициента является коэффициент Танимото, применяющийся в случае сравнения бинарных множеств. Тогда их

Рис. 1 — Общая схема структуры протокола.



можно охарактеризовать битовыми векторами $\mathbf{a}, \mathbf{b}$, а (1) можно переписать проще для прямого вычисления:

$$T(\mathbf{a}, \mathbf{b}) = \frac{\mathbf{a} \cdot \mathbf{b}}{|\mathbf{a}|^2 + |\mathbf{b}|^2 - \mathbf{a} \cdot \mathbf{b}}. \tag{2}$$

2.2.3 Сходство белков по аминокислотной последовательности

Для вычисления сходства белков по их аминокислотным последовательностям был использован модуль Biopython [14]. Он позволяет вычислить подобие и идентичность (ОПРЕДЕЛЕНИЯ) двух а/к последовательностей (АКП).(КАК РАБОТАЕТ) (ПРИМЕР выравнивания листингом)

2.2.4 Сходство белков по структуре

Для вычисления сходства белков, используя их структуру, использована программа TM-align [15; 16]. Сначала с помощью динамического программирования определяется оптимальное наложение двух белков друг на друга, которое, вообще, является NP-трудной задачей [17] и потому требует существенных вычислительных ресурсов. После этого вычисляется TM-score (англ. Template Modeling score)[18]

$$\text{TM-score} = \max \left[\frac{1}{L_{target}} \sum_{i}^{L_{aligned}} \frac{1}{1 + \left(\frac{d_i}{d_0(L_{target})} \right)^2} \right], \tag{3}$$

где L_{target} — количество а/к в целевом белке, сравниваемом с другими; $L_{aligned}$ — количество а/к в выравненной части двух белков, d_i — расстояние между i-й парой остатков в белках; d_0 — нормировочный коэффициент $d_0(L_{target}) = 1.24\sqrt[3]{L_{target} - 15} - 1.8$; сумма производится по парам соответствующих оснований. TM-score нормирован таким образом, что его значение меньше 0,2 говорит об отсутствии корреляций в структурах, а превышение эмпирической границы в 0,5 означает, что укладки белков практически совпадают [16].

Одновременно считается и коэффициент RMSD (англ. Root Mean Square Deviation)

$$\text{RMSD} = \sqrt{\frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\delta_i}, \tag{4}$$

где N — количество атомов в молекуле; δ_i — отклонение i-го атома от второй структуры.

TM-score считается более подходящим для оценки подобия белков, чем RMSD, так как в отличие от RMSD он не зависит от длин сравниваемых белков (нормируется на полусумму их длин и находится в полуинтервале $(0, 1]$), а также учитывает различные области белков с разными весами, что позволяет получать адекватные результаты для структур с одинаковой глобальной топологией, но небольшими отклонениями по всей длине белка. В случае использования RMSD результат будет подразумевать то, что структуры различны, а TM-score, вероятнее всего, детектирует схожесть [16].

2.2.5 Сходство лигандов по структуре

Для нахождения сходства лигандов по их топологической структуре могут использоваться молекулярные отпечатки нескольких типов. Существуют различные принципы построения отпечатков: могут хэшироваться различные топологические пути, могут искаться фармакофоры или определенные подструктуры, существуют и способы с использованием только текста SMILES [19]. Получающиеся битовые строки двух сравниваются, что

приводит к коэффициенту Танимото как оценке степени подобия структур.

Мы использовали вычисление таких отпечатков по SMILES (текстовый отпечаток) и SDF файлу (топологические пути). Нахождение этих отпечатков реализовано, с помощью модулей RDkit [20] и Open Babel [21] соответственно. Не представляет сложности при необходимости добавить другие типы, например, из тех же модулей.

2.2.6 Сходство сайтов связывания

Для вычисления подобия сайтов связывания используется программный пакет IsoMIF [22; 23], считающийся одним из лучших для данного вычисления [8]. (ТОЧНО??? Проверить)

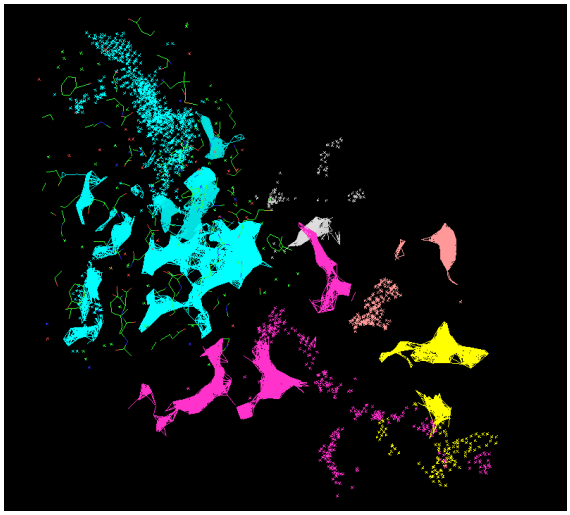
Суть его работы состоит в нахождении полостей структуры комплекса лиганд-мишень[24; 25](подробнее как ищутся).

После этого с помощью встроенной в пакет программы MIF (англ. Molecular Interaction Field) в области сайта связывания строится сетка, в каждом узле которой считаются энергии взаимодействия пробника определенного типа с соседними атомами белка до некоторого радиуса обрезки. Всего используется 6 типов свойств пробника: гидрофобность, ароматичность, способность быть донором/акцептором водородной связи, положительный/отрицательный электрический заряд, энергии спадают одинаково и экспоненциально от расстояния, а значения энергий на 1 Å подбираются эмпирически для всевозможных пар из 6 типов пробника и 13 видов атома белка (см. рис. 2 (б)).

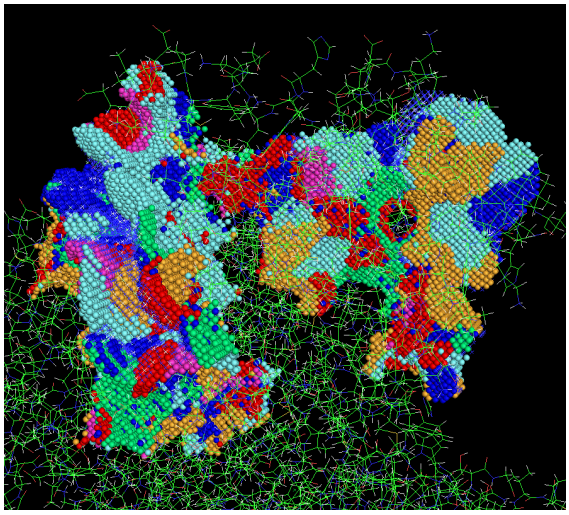
После получения этих сеток для двух сайтов связывания (с 6 значениями энергии в каждом узле) происходит построение графа, у которого вершины обозначают пары узлов сетки, берущихся по одному из сравниваемых структур и имеющих хотя бы один общий из 6 типов энергии больше некоторого порога, то есть является значимым. Ребра в этом графе строятся, если расстояния между соответствующими узлами в двух полостях отличаются менее, чем на 3 Å.

Затем в этом графе производится поиск наибольшей клики (полного

Рис. 2 — Визуализация работы (а) поиска полостей и (б) вычисления MIF(сделать картинки одного формата)



(a) Пять наибольших найденных с помощью Get Cleft полостей комплекса показаны разными цветами.



(b) Размеченная посредством MIF полость, разные цвета обозначают тип максимального по энергии взаимодействия в этой области.

подграфа) с помощью алгоритма Брона — Кербоша [26; 27] и с использованием эвристического наблюдения, что наибольшая клика часто находится одной из первых, так что для значительного уменьшения вычислительной нагрузки проводится только 100 поисков по умолчанию.

Результат работы алгоритма — мера подобия полостей, — вычисляется как

$$\mathrm{MSS} = \frac{N_c}{N_a + N_b - N_c}, \tag{5}$$

[23]. где N_c — количество значимых общих типов взаимодействий у всех вершин в клике, N_a, N_b — количества значимых типов взаимодействий в узлах сеток для первого и второго белка.

TM-align?

2.3 Описание программного модуля и результаты

Программный код на языке программирования Python 3.7 [28] и содержащий более ?1000 строк доступен в открытом репозитории https://github.com/antmaxi/BSc_thesis.

Модуль состоит из четырех программ: Search.py, Drugbank.py, IsoMIF.py, Auxiliary.py, различные функции из которых могут вызываться посредством вызова программы Search.py с соответствующими потребностям пользователя или другой программы ключами. ключи еще не сделаны

Состав программ:

1. Search.py — все, кроме реализованной с помощью программного пакета IsoMIF, функции обработки данных для получения значений метрик схожести и скрининга по референсным данным.
2. Drugbank.py — функции для извлечения, дополнения и обработки референсных данных из БД Drugbank.
3. IsoMIF.py — функции для проведения поиска схожих комплексов с помощью IsoMIF.
4. Auxiliary.py — вспомогательные функции для работы с файловой системой, для соединения записей об одной молекуле с помощью ID различных БД (Drugbank, PubChem, Uniprot, PDB) и разных характеристик (SMILES, a/a последовательность).

Работа модуля была протестирована на компьютере с операционной системой Ubuntu 16.04 LTS 64-bit, с процессором Intel® Core™ i9-7940X CPU @ 3.10GHz × 28 и видеокартой GeForce GTX 1080 Ti/PCIe/SSE2.

2.3.1 Извлечение данных

Было решено производить извлечение референсных данных из БД Drugbank, так как она является наиболее полной и хорошо аннотированной БД лекарств cite и содержит не только информацию о лигандах, но и о мишенях вместе со ссылками на другие специфические источники информации.

Хотя в приложении к полной БД Drugbank находятся таблицы с частью нужной для работы протокола информации (ссылки на другие БД, химические идентификаторы), было принято решение извлекать информацию напрямую из полной БД, что позволяет:

(а) не зависеть от обновления приложений ко всей БД, которые могут запаздывать относительно общего обновления БД;

(б) делать поиск по нужным записям/свойствам более гибким и простым для будущих модификаций и усовершенствований протокола.

2.3.2 Сходство белков по аминокислотной последовательности

В цикле по мишеням, извлеченным из БД Drugbank, производится сравнение АКП входного белка (можно задать по последовательности или ID Uniprot, тогда АКП запрашивается у онлайн-сервиса Uniprot) с АКП соответствующей мишени. Результатом каждого сравнения является пара чисел (подобие, идентичность), характеризующих степень похожести АКП. Затем производится сортировка полученного списка по одной из этих мер подобия, и результат выводится на экран.

Пример использования этой функции в листинге 1 . Была взята АКП GPCR человеческого белка родопсина, одного из важнейших белков у человека и ключевого инструмента оптогенетики. Неудивительно, что наиболее похожей мишенью из БД Drugbank оказался он же сам. Последовательности остальных найденных белков сильно отличаются от данной (падение схожести с 1843 до 318, идентичности с 348 до 156), Почему нет GPCR? так что, вероятно, в данном случае сложно говорить о возможности совпадения лигандов родопсина и остальных мишеней из списка.

```
In:
  get_closest_fastas_from_uniprot('P08100', path_to_data_in_fasta, k=0, align_matrix='
    blosum62', sim_or_ident=True)
Out:

    position_in_fasta   similarity  identity  sequence  name
  1392     1392  1843  348   lcl|BSEQ0016346|Rhodopsin
  1931     1931  318   156   lcl|BSEQ0010278|Cholecystokinin
  151      151   295   147     lcl|BSEQ0016698|Somatostatin
  152      152   292   154     lcl|BSEQ0006800|Somatostatin
  676      676   270   156   lcl|BSEQ0002303|Gastrin/cholecystokinin
  1317     1317  262   139   lcl|BSEQ0010362|Melatonin
```

```
  711     711    250    147     lcl|BSEQ0001536|Mu-type

CPU times: user 10min 41s, sys: 1.26 s, total: 10min 42s
Wall time: 10min 43s
```

Листинг 1 — Определение сходства мишеней по а/к последовательности посредством Biopython, входные данные — ID Uniptor человеческого родопсина из семейства GPCR.

Сравнение одной пары занимает от долей секунды до около 10 секунд, вся база данных порядка 10-30 минут.

2.3.3 Сходство белков по структуре

Список ID PDB, в которые входит белок, автоматически берется с помощью онлайн -сервиса БД Unirprot. Далее необходимо из этих структур выбрать те, в которых белок находится сам по себе, без других аминокислотных цепей (так как TM-align считает схожесть для всех атомов в аминокислотах, даже если белков или их частей в файле несколько)

Для такой фильтрации списка используется ранее упоминавшееся вычисление схожести а/к последовательностей. ..... В ПРОЦЕССЕ, КОД ПИШУ

2.3.4 Сходство лигандов по структуре

ОТНОСИТЕЛЬНО ПОДРОБНО РАСПИСАНО, ТАК ВСЕ БУДУТ ТИПЫ ПОИСКОВ (+КАРТИНКИ НАДО)

Поиск по ID SMILES:

Из БД Drugbank извлекаются соответствующие ID SMILES подтвержденных FDA лигандов. Информация дополняется извлеченными из БД PubChem (https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov) идентификаторами тех лигандов, у которых нет ID SMILES в БД Drugbank, но имеющих запись в БД PubChem.

Далее, с помощью ПМ RDkit строятся и сравниваются молекулярные отпечатки, вычисляется коэффициент Танимото между ними, приводя к отсортированному по степени подобия списку подтвержденных FDA

лигандов. Пример приведен в листинге 2.

```
In:
  get_closest_smiles_names('ClCCNC(=O)N(CCCl)N=O', root, 5)
Out:
  query             smiles               similarity               name
  124   O=NN(CCCl)C(=O)NCCCl      ClCCNC(=O)N(CCCl)N=O    1.000000    Carmustine
  919   O=NN(CCCl)C(=O)NCCCl  ClCCN(N=O)C(=O)NC1CCCCC1    0.644351     Lomustine
  465   O=NN(CCCl)C(=O)NCCCl            NCC=C.ClCC1CO1    0.550000     Sevelamer
  1110  O=NN(CCCl)C(=O)NCCCl              NC(CO)(CO)CO    0.540984  Tromethamine
  1066  O=NN(CCCl)C(=O)NCCCl                 CCCCCON=O    0.524590  Amyl Nitrite
CPU times: user 2.66 s, sys: 7.99 ms, total: 2.67 s
Wall time: 2.66 s
```

Листинг 2 — Сходство лигандов по текстовым молекулярным отпечаткам с помощью ПМ RDkit для входных данных — SMILES структуры молекулы

Поиск по структуре в формате SDF:

С сайта БД Drugbank скачивается файл со структурами всех лигандов в формате SDF, из него по ID в БД Drugbank извлекаются структуры подтвержденных FDA лигандов. Затем по этим структурам получаются молекулярные отпечатки, вычисляется коэффициент Танимото между ними, результируя в искомом списке. Пример приведен в листинге 3.

```
In:
  get_closest_ligands_from_3d_structure(path_to_structure, path_to_sdf_approved, root,
fptype='maccs', number_to_print=5)
Out:
Name          Tanimoto coeff  Drugbank ID   Fingerprint_type
0  Dichlorobenzyl alcohol        0.343284     DB13269              fp2
1         Tiludronic acid        0.317647     DB01133              fp2
2           Chloroxylenol        0.308824     DB11121              fp2
3             Sulconazole        0.290598     DB06820              fp2
4               Guanabenz        0.268293     DB00629              fp2
CPU times: user 1.87 s, sys: 7.68 ms, total: 1.88 s
Wall time: 1.88 s
```

Листинг 3 — Сходство лигандов по топологическим молекулярным отпечаткам с помощью ПМ Open Babel для входных данных — SDF структуры молекулы

НУЖНО ЛИ ПОДРОБНО ОБЪЯСНЯТЬ, ЧТО ВВОДИТСЯ, ЧТО ВЫВОДИТСЯ? КАРТИНКА СО СРАВНЕНИЕМ ИЗОБРАЖЕНИЙ МОЛЕКУЛ

Время поиска по фармакофорам 1-3 сек.

2.3.5 Сходство сайтов связывания

Для сравнения комплекса из входных данных с референсными комплексами необходимо каким-то образом получить их структуры. С этой целью для лиганда и мишени строятся два списка ID PDB, включающих в себя их.

Для мишени список составляется просто по ID Uniprot с помощью запросов к онлайн -сервису БД Uniprot, позволяющего находить соответствующие данному белку ID PDB (при этом может случиться, что в этих структурах находится белок как сам по себе, так и в комплексе с некоторым лигандом).

Для лиганда по его SMILES ищутся ID PDB, в которых есть похожая на него структура. Для этого нужно ввести требуемый уровень коэффициента Танимото или же указать шаг, с которым этот коэффициент будет уменьшаться начиная с 1 до тех пор, пока не будет найдена хотя бы одна структура в БД PDB.

Затем находятся общие элементы списков ID PDB для мишени и лиганда. Из них можно взять тот, с которым подобие лиганда максимально для ускоренного поиска, или же использовать все.

В конце концов, с помощью ПМ IsoMIF находятся коэффициент подобия карманов связывания для всех найденных референсных структур комплексов и входного комплекса, и выводятся наиболее похожие.

Для одной пары полостей время построения MIF обычно около 1–3 мин, время вычисления IsoMIF около 3–5 мин, остальные части этого поиска длятся пренебрежимо мало.

Возможно, в будущем для ускорения работы стоит сделать параллельную версию этой части протокола.

3 Заключение

Построен протокол поиска подобных и соответствующих подтвержденным FDA лигандов/мишеней/комплексов по нескольким типам входных данных с использованием различных способов задания вычисления подобия: по 1D –, 2D –, 3D – структурам. Работа протокола проверена и задокументирована, программный код и примеры опубликованы в открытом доступе. (В ПРОЦЕССЕ)

Из-за своей модульной структуры в будущем протокол может дополняться новыми вариантами нахождения меры схожести. Также на его основе с применением машинного обучения могут быть построены более сложные методы поиска, учитывающие несколько различных метрик подобия.

Список использованных источников

1. *Anighoro A.*, *Bajorath J.*, *Rastelli G.* Polypharmacology: Challenges and opportunities in drug discovery // Journal of Medicinal Chemistry. — 2014. — Т. 57, № 19. — С. 7874—7887. — ISSN 15204804. — DOI: 10.1021/jm5006463.
2. Implications of the small number of distinct ligand binding pockets in proteins for drug discovery, evolution and biochemical function / J. Skolnick, M. Gao [и др.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. — 2015. — Март. — Т. 25, № 6. — С. 1163—1170. — DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.01.059. — URL: https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.01.059.
3. Computational polypharmacology: a new paradigm for drug discovery / R. Chaudhari [и др.] // Expert Opinion on Drug Discovery. — 2017. — Т. 12, № 3. — С. 279—291. — DOI: 10.1080/17460441.2017.1280024. — eprint: https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1280024. — URL: https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1280024 ; PMID: 28067061.
4. *Loving K. A.*, *Lin A.*, *Cheng A. C.* Structure-Based Druggability Assessment of the Mammalian Structural Proteome with Inclusion of Light Protein Flexibility // PLOS Computational Biology. — 2014. — Июль. — Т. 10, № 7. — С. 1—13. — DOI: 10.1371/journal.pcbi.1003741. — URL: https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1003741.
5. *Rognan D.* Structure-Based Approaches to Target Fishing and Ligand Profiling // Molecular Informatics. — 2010. — Март. — Т. 29, № 3. — С. 176—187. — DOI: 10.1002/minf.200900081. — URL: https://doi.org/10.1002/minf.200900081.
6. Lessons from Hot Spot Analysis for Fragment-Based Drug Discovery / D. R. Hall, D. Kozakov, A. Whitty, S. Vajda // Trends in Pharmacological Sciences. — 2015. — Нояб. — Т. 36, № 11. — С. 724—736. — ISSN 0165-6147. — DOI: 10.1016/j.tips.2015.08.003. — URL: https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.08.003.
7. On the integration of in silico drug design methods for drug repurposing / E. March-Vila, L. Pinzi [и др.] // Frontiers in Pharmacology. — 2017. — Т. 8, MAY. — С. 1—7. — ISSN 16639812. — DOI: 10.3389/fphar.2017.00298. — arXiv: arXiv:1011.1669v3.
8. *Ehrt C.*, *Brinkjost T.*, *Koch O.* Impact of Binding Site Comparisons on Medicinal Chemistry and Rational Molecular Design // Journal of Medicinal Chemistry. — 2016. — Май. — Т. 59, № 9. — С. 4121—4151. — ISSN 0022-2623. — DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00078. — URL: https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00078.
9. Large-scale detection of drug off-targets: Hypotheses for drug repurposing and understanding side-effects / M. Chartier, L. P. Morency, M. I. Zylber, R. J. Najmanovich // BMC Pharmacology and Toxicology. — 2017. — Т. 18, № 1. — С. 1—16. — ISSN 20506511. — DOI: 10.1186/s40360-017-0128-7.
10. URL: https://www.drugbank.ca.
11. URL: https://www.uniprot.org.
12. URL: https://www.rcsb.org.
13. *Jaccard P.* Comparative de la distribuition florale dans une portion des Alpes et des Jura // Bulletin de la Société Vaudoise des Sciences Naturelles. — 1901. — № 7. — С. 547—579.
14. URL: https://biopython.org.
15. URL: https://zhanglab.ccmb.med.umich.edu/TM-align.

16. *Zhang Y.*, *Skolnick J.* TM-align: a protein structure alignment algorithm based on the TM-score // Nucleic Acids Research. — 2005. — Янв. — Т. 33, № 7. — С. 2302—2309. — ISSN 0305-1048. — DOI: 10.1093/nar/gki524. — eprint: http://oup.prod.sis.lan/nar/article-pdf/33/7/2302/7127128/gki524.pdf. — URL: https://doi.org/10.1093/nar/gki524.

17. *Lathrop R. H.* The protein threading problem with sequence amino acid interaction preferences is NP-complete // "Protein Engineering, Design and Selection". — 1994. — Т. 7, № 9. — С. 1059—1068. — DOI: 10.1093/protein/7.9.1059. — URL: https://doi.org/10.1093/protein/7.9.1059.

18. *Levitt M.*, *Gerstein M.* A unified statistical framework for sequence comparison and structure comparison // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 1998. — Май. — Т. 95, № 11. — С. 5913—5920. — DOI: 10.1073/pnas.95.11.5913. — URL: https://doi.org/10.1073/pnas.95.11.5913.

19. Molecular fingerprint similarity search in virtual screening / A. Cereto-Massagué, M. J. Ojeda [и др.] // Methods. — 2015. — Т. 71, № С. — С. 58—63. — ISSN 10959130. — DOI: 10.1016/j.ymeth.2014.08.005.

20. URL: http://www.rdkit.org/docs/index.html.

21. URL: http://openbabel.org/wiki/Main_Page.

22. URL: https://github.com/mtthchrtr/IsoMif.

23. *Chartier M.*, *Najmanovich R.* Detection of Binding Site Molecular Interaction Field Similarities // Journal of Chemical Information and Modeling. — 2015. — Т. 55, № 8. — С. 1600—1615. — ISSN 15205142. — DOI: 10.1021/acs.jcim.5b00333.

24. *Gaudreault F.*, *Morency L.-P.*, *Najmanovich R. J.* NRGsuite: a PyMOL plugin to perform docking simulations in real time using FlexAID // Bioinformatics. — 2015. — Авг. — btv458. — DOI: 10.1093/bioinformatics/btv458. — URL: https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btv458.

25. *Laskowski R. A.* SURFNET: A program for visualizing molecular surfaces, cavities, and intermolecular interactions // Journal of Molecular Graphics. — 1995. — Окт. — Т. 13, № 5. — С. 323—330. — DOI: 10.1016/0263-7855(95)00073-9. — URL: https://doi.org/10.1016/0263-7855(95)00073-9.

26. *Bron C.*, *Kerbosch J.* Algorithm 457: finding all cliques of an undirected graph // Communications of the ACM. — 1973. — Т. 16, № 9. — С. 575—577. — ISSN 00010782. — DOI: 10.1145/362342.362367.

27. *Tomita E.*, *Tanaka A.*, *Takahashi H.* The worst-case time complexity for generating all maximal cliques and computational experiments // Theoretical Computer Science. — 2006. — Т. 363, № 1. — С. 28—42. — ISSN 03043975. — DOI: 10.1016/j.tcs.2006.06.015.

28. URL: https://www.python.org/downloads/release/python-370.