

КОНСЕНСУСНОЕ АНСАМБЛЕВОЕ МУЛЬТИТАРГЕТНОЕ НЕЙРОСЕТЕВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Васильев П.М.¹, Перфильев М.А.¹, Мальцев Д.В.¹, Лузина О.А.², Спасов А.А.¹, Бабков Д.А.¹, Гришко В.В.³, Назаров М.А.³, Толмачева И.А.³, Кочетков А.Н.¹

¹*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград*

²*Новосибирский институт органической химии им. Н.Н.Ворожцова СО РАН, Новосибирск*

³*Институт технической химии УрО РАН, Пермь*

pvassiliev@mail.ru

Излагаются результаты построения с использованием методологии искусственных нейронных сетей классификационных консенсусных ансамблевых мультитаргетных моделей 4-х различных видов системной фармакологической активности химических соединений – RAGE-ингибирующей, анксиолитической, гипогликемической и снижающих LPS-интоксикацию. Обучающие выборки формировали по литературным данным о структуре и активности известных экспериментально изученных веществ: 183 RAGE-ингибитора; 216 анксиолитиков; 318 гипогликемических соединений; 12849 веществ, снижающих LPS-интоксикацию. Во всех случаях рассматривали 3 градации активности: high, high or moderate, active. Входными нейронами служили энергии докинга в 34, 14, 20 и 7 биомишеней, наиболее значимых для формирования перечисленных системных эффектов. В качестве архитектуры нейронной сети был выбран двухслойный перцептрон с узким горлом. Обучение проводили на 7-ми переменных сэмплинга. Всего было обучено ~100 тыс., ~125 тыс., ~135 тыс., ~2.5 тыс. нейросетей и сформированы 4 консенсусных ансамблевых мультитаргетных нейросетевых модели для указанных видов активности. Каждая такая модель состоит из 3-х ансамблей нейросетей для 3-х градаций активности, по 7 нейросетей в каждом ансамбле. Средняя точность 4-х моделей по 3-м уровням активности для простого консенсуса 1-го уровня составила 98.2%, 98.8%, 96.4%, 90.9%, соответственно. Как пример, для 10 природных хемотипов приведена оценка *in silico* анксиолитической активности, найдены 6 перспективных по прогнозу соединений. Полученные модели используются для направленного поиска *in silico* новых системных лекарственных веществ с высокой активностью: RAGE-ингибиторов для лечения осложнений при сахарном диабете и болезни Альцгеймера; анксиолитиков нетрадиционного действия; мультитаргетных гипогликемических соединений для лечения сахарного диабета типа 2; веществ, предотвращающих развитие цитокинового шторма при COVID-19.