



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ МИНЗДРАВА РОССИИ



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА РОССИИ Б.Н. ЕЛЬЦИНА

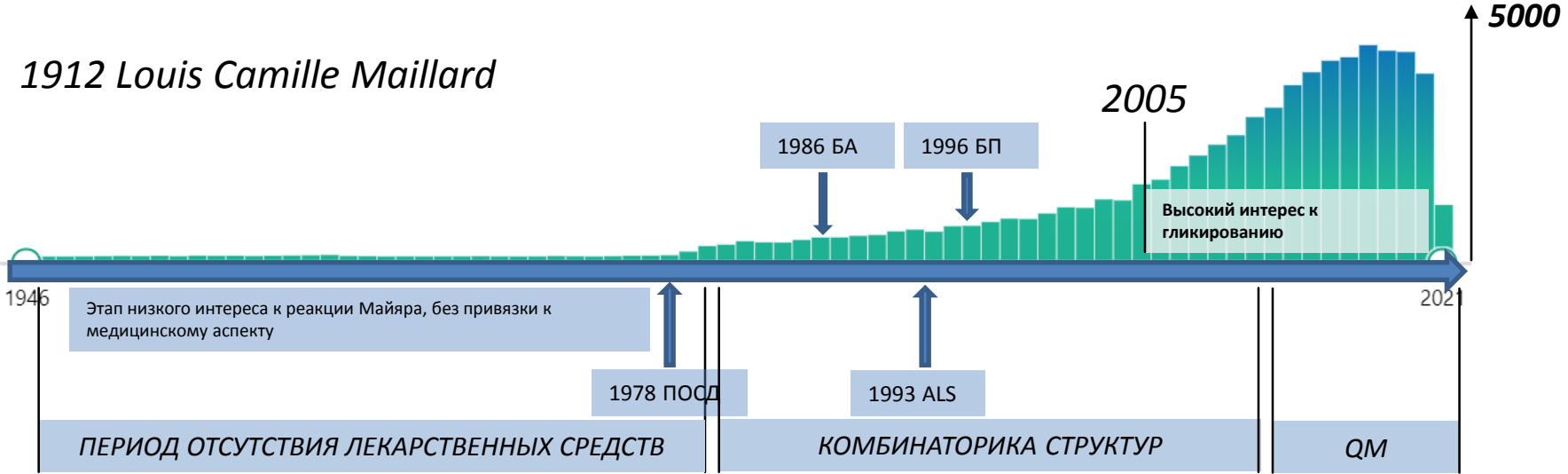
# КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКАЯ НЕЙРОСЕТЕВАЯ QSAR-МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА АНТИГЛИКИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОЛОТРИАЗИНА

Р.А. Литвинов, П.М. Васильев, Р.А. Дрокин, Л.Э. Усмьянова, А.В. Гонтарева

Литвинов Роман Александрович

Apr 2021

# ГЛИКИРОВАНИЕ



Comparative Study > Metabolism. 1979 Apr;28(4 Suppl 1):431-7. doi: 10.1016/0026-0495(79)90051-9.

**Role of nonenzymatic glycosylation in the development of the sequelae of diabetes mellitus**

A Cerami, V J Stevens, V M Monnier

PMID: 122296 DOI: 10.1016/0026-0495(79)90051-9

> Funct Neurol. Jan-Feb 1993;8(1):33-42.

**Peripheral nerve protein glycation and muscle fructolysis: evidence of abnormal carbohydrate metabolism in ALS**

K R Poulton<sup>1</sup>, M L Rossi

> Proc Natl Acad Sci U S A. 1994 Jun 7;91(12):5710-4. doi: 10.1073/pnas.91.12.5710.

**Advanced Maillard reaction end products are associated with Alzheimer disease pathology**

M A Smith<sup>1</sup>, S Taneda, P L Richey, S Miyata, S D Yan, D Stern, L M Sayre, V M Monnier, G Perry

Affiliations + expand

PMID: 8202552 PMCID: PMC44066 DOI: 10.1073/pnas.91.12.5710

> Brain Res. 1996 Oct 21;737(1-2):195-200. doi: 10.1016/0006-8993(96)00729-9.

**Glycoxidation and oxidative stress in Parkinson disease and diffuse Lewy body disease**

R Castellani<sup>1</sup>, M A Smith, P L Richey, G Perry

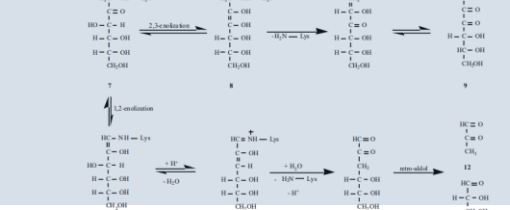
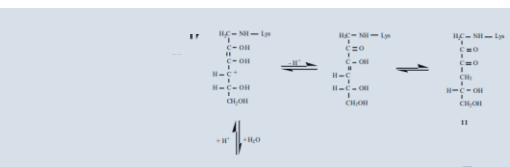
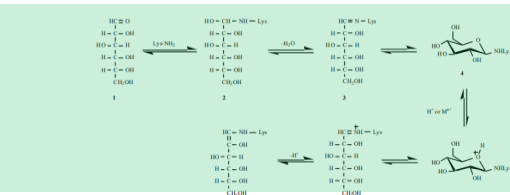
Affiliations + expand

PMID: 8930366 DOI: 10.1016/0006-8993(96)00729-9

# ГЛИКИРОВАНИЕ

## ИНИЦИАТОРНЫЙ ЭТАП

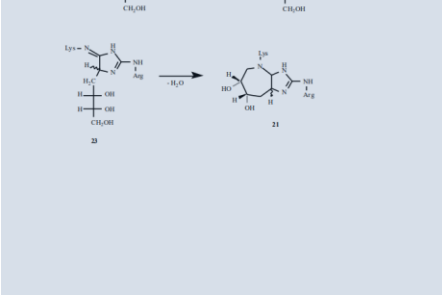
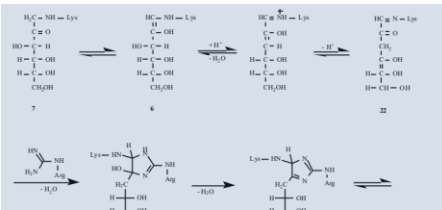
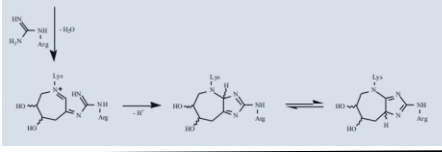
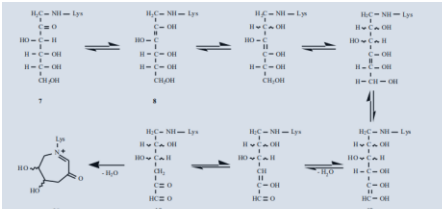
Глюкоза-Гемиаминаль-Альдимин-  
Глюкозамин-Ион иминия- Энаминол-Кетамин



**ДЕГРАДАЦИЯ КЕТАМИНОВ**  
Енолизация кетамин (енедиол)-Окисление  
или трансформирование до карбонил:  
-Метилглиоксаль;  
-1 Дезоксиглюкозон;  
-3 Дезоксиглюкозон.

## ДЕГРАДАЦИЯ КЕТАМИНОВ

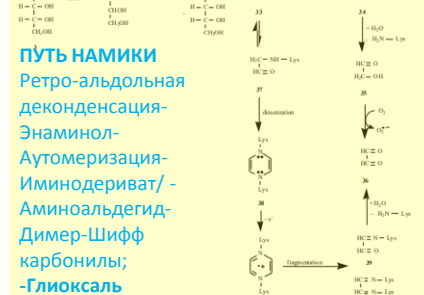
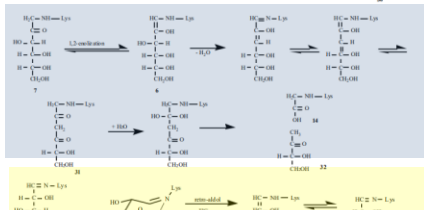
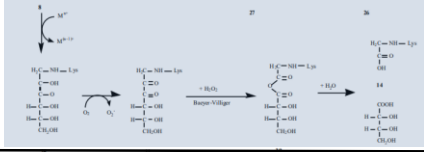
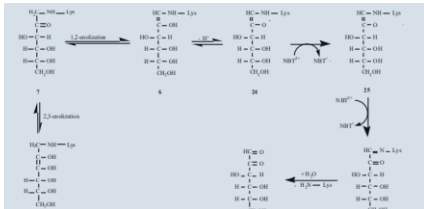
Енедиол-Связанный глюкозон-  
Циклизация- (+аргинин)-  
-Глюкозепан.



**ДЕГРАДАЦИЯ КЕТАМИНОВ**  
Енол<=>Альдимин-Дегидратация-  
(+аргинин)-  
DOGDIC-  
-Глюкозепан

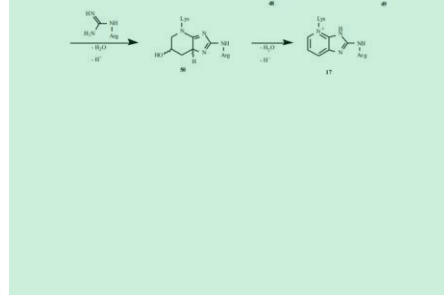
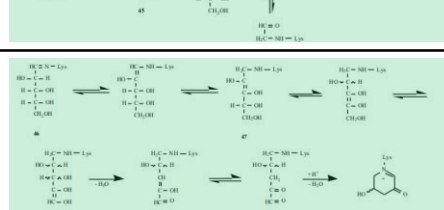
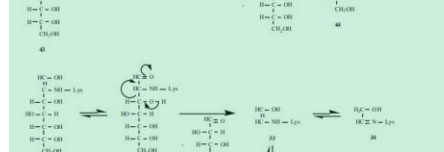
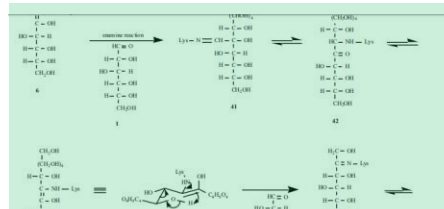
## ДЕГРАДАЦИЯ КЕТАМИНОВ

Енедиолизация кетамин-  
Металл зависимый катализ-Кислород  
зависимый катализ  
**Продукция пероксидов;**  
Окисление Байера Виллигера, CML,  
Эритронат



**ДЕГРАДАЦИЯ КЕТАМИНОВ**  
Енолизация, Дегидратация;  
2,4-дикетоны, Эритронат;  
CML

## АРАБИНОЗНЫЙ ПУТЬ

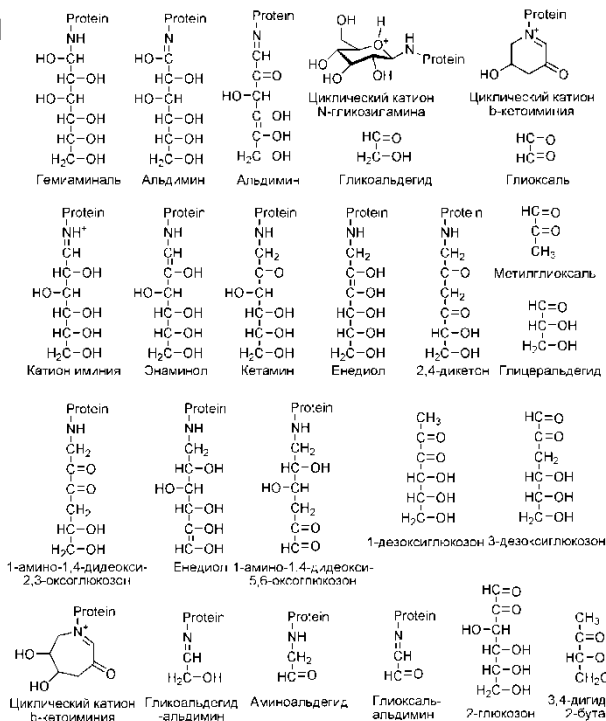


**ПУТЬ БИМЕЛЯ**

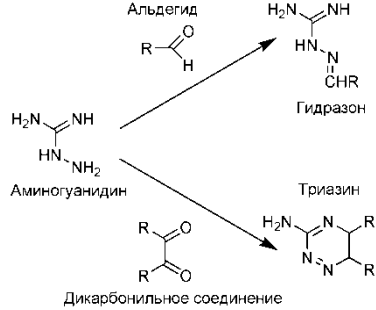
# ГЛИКИРОВАНИЕ, MO, SAR

## I. Реакции гликирования – биомишень

А. Гликирование есть каскад биохимических превращений



Б. Антигликирующее действие – биохимическая реакция с промежуточными продуктами реакций гликирования



В. В основе реакции взаимодействие валентных молекулярных орбиталей активной молекулы с орбиталями мишени реакций гликирования

Г. Нахождение наилучшего профиля энергий MO поможет в прогнозировании антигликирующего действия.

## II. MO – релевантные дескрипторы SAR

- MO является производной молекулярной структуры
- Энергия MO зависит от окружения (поля ядер и электронов)



MO репрезентативно описывают молекулу с позиций SAR и релевантны описания биохимических взаимодействий в организме

» *J Med Chem.* 2020 Jan 1;185:111808. doi: 10.1016/j.jmedchem.2019.111808. Epub 2019 Oct 25.

**Nitrothiadiazolo[3,2-a]pyrimidines as promising antiglycating agents**

Konstantin Savateev<sup>1</sup>, Victor Fedotov<sup>2</sup>, Ilya Butorin<sup>2</sup>, Oleg Eltsov<sup>2</sup>, Pavel Stepukhin<sup>3</sup>, Evgeny Ulomsky<sup>2</sup>, Vladimir Rusinov<sup>2</sup>, Roman Litvinov<sup>4</sup>, Denis Babkov<sup>4</sup>, Elisaveta Khokhacheva<sup>4</sup>, Pyotr Radaev<sup>4</sup>, Pavel Vassiliev<sup>4</sup>, Alexandr Spasov<sup>4</sup>

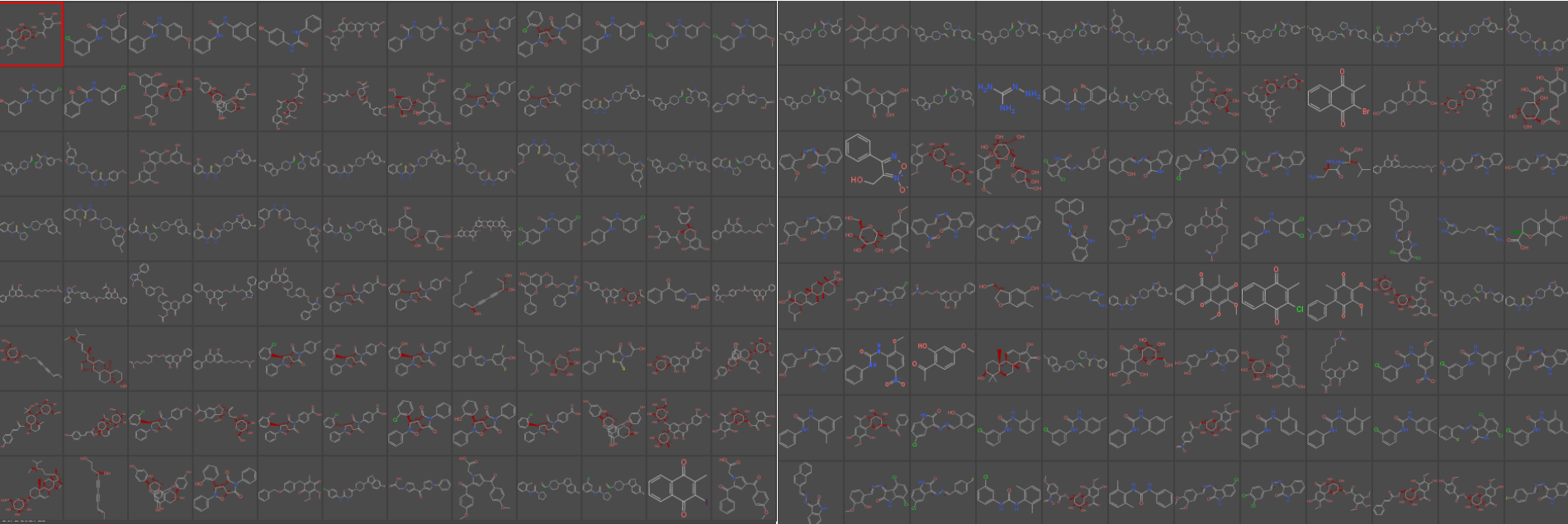
» *Chem Cent J.* 2017 Jan 23;11:8. doi: 10.1186/s13065-017-0239-7. eCollection 2017.

**A conceptual DFT study of the molecular properties of glycating carbonyl compounds**

Juan Frau<sup>1</sup>, Daniel Glossman-Mitnik<sup>1,2</sup>

# ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ОПРЕДЕЛЕНИЮ QM ДЕСКРИПТОРОВ

Источник БД: ChEMBL Database

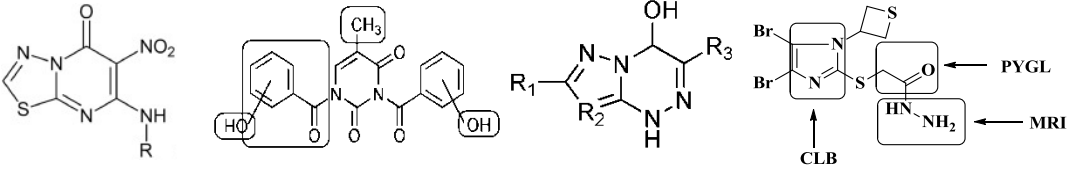


*Параллельные вычислительные технологии (ПаВТ'2021) // Parallel computational technologies (PCT'2021)*  
*agora.guru.ru/pvt*

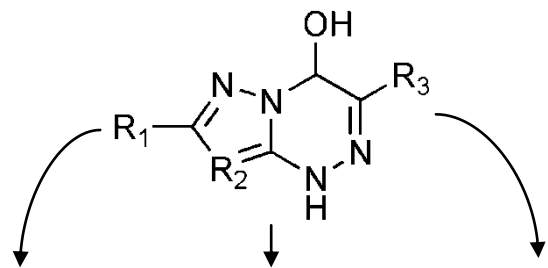
**Нейросетевое моделирование мультитаргетной лекарственной активности химических соединений с использованием параллельных вычислений\***

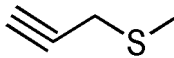
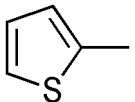
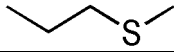
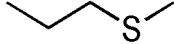
П.М. Васильев, А.А. Спасов, А.Н. Кочетков, Р.А. Литвинов

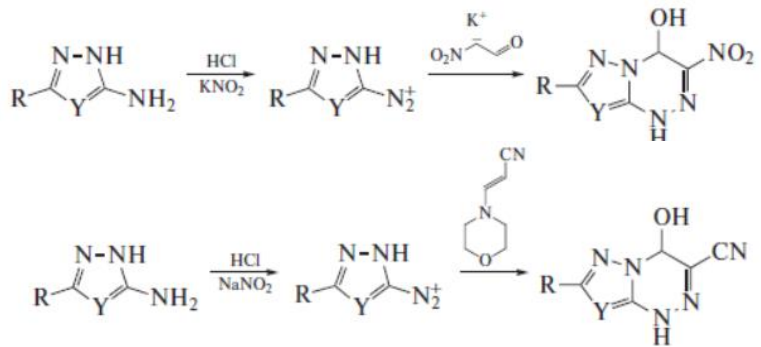
**199 соединений**, кластеризованных по величине активности  
**Установлено:** энергии HOMO LUMO - репрезентативные дескрипторы



# ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ДИЗАЙН



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>
H	CCOOEt	NO <sub>2</sub>
H	CCOOEt	CN
H	N	CN
SMe	N	CN
Me	N	CN
H	N	NO <sub>2</sub>
Me	N	NO <sub>2</sub>
	N	NO <sub>2</sub>
	N	NO <sub>2</sub>
SMe	N	NO <sub>2</sub>
COOEt	N	CN
CF <sub>3</sub>	N	NO <sub>2</sub>
	N	NO <sub>2</sub>
	N	CN
COOEt	N	NO <sub>2</sub>
CF <sub>3</sub>	N	CN



# МЕТОДИЧЕСКАЯ ЧАСТЬ

## 3D модели молекул:

- I. Предобработка для перехода к объемной модели с нахождением наименьшей энергии подвижных связей;
- II. Оптимизация MM2;
- III. Оптимизация полуэмпирически (PM7);
- IV. Оптимизация уэмпирически (6-31G(d,p))
- III. Определение энергий молекулярных орбиталей (6 шт).

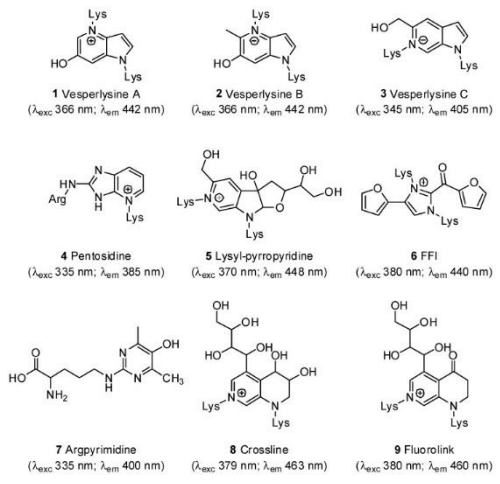
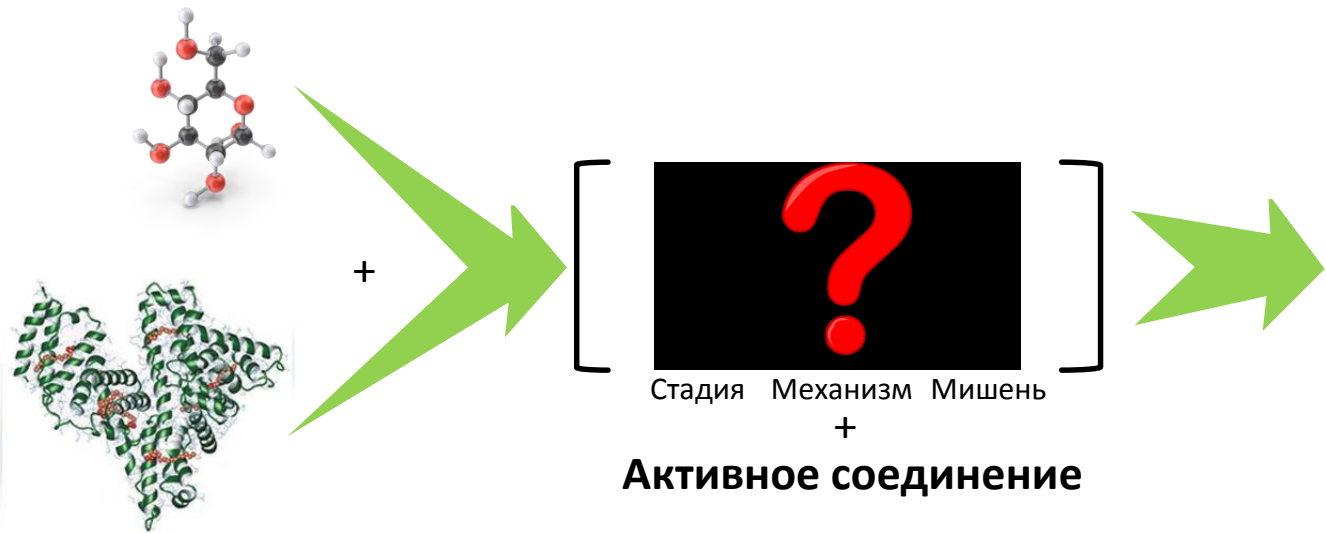
## Антигликирующая активность

**Реакция гликирования:**  
 Альбумин 1 г/л, глюкоза 0,36 М или МГО 0,05М, PBS 0.05 М рН6.4, Т 60°C или 37°C, 24 ч. Диапазон концентраций соединений 10-1000 мкМ (растворение в ДМСО\*).

**Спектрофлуориметрическая детекция продуктов гликирования в 10 спектральных диапазонах, детекция сохранности флуоресцирующих аминокислот** (Infinite M200Pro, TECAN);

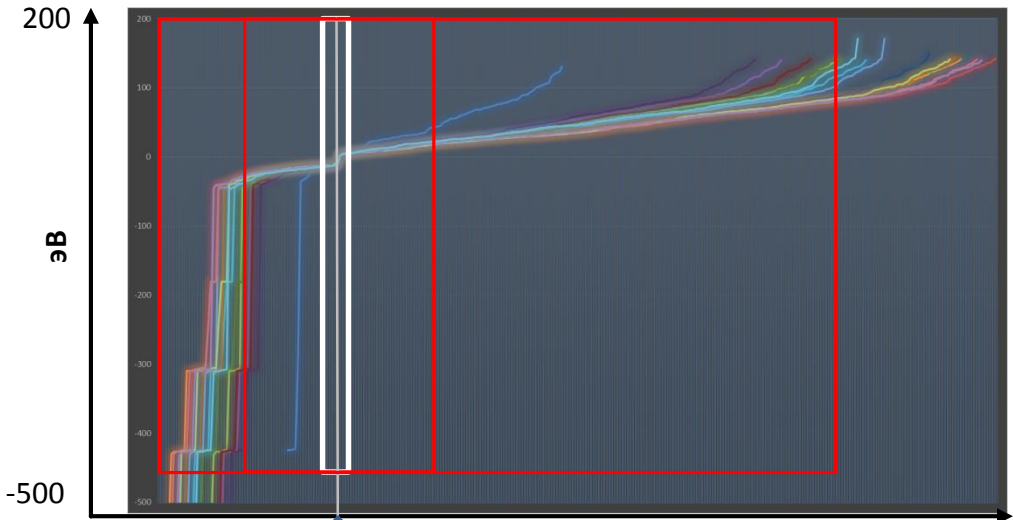
**Оценка распределения подгрупп данных:**  
 критерий Колмогорова-Смирнова);

**Многогрупповое сравнение:**  
 ANOVA (п.т. Туке или Ньюмена-Кейлса), Критерий Краскела-Уоллиса, (п.т. Данна)

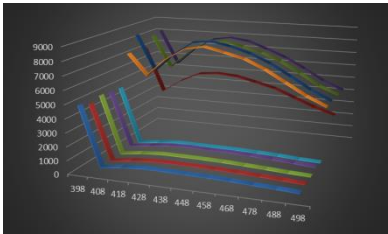




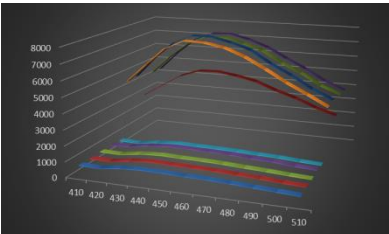
# ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ



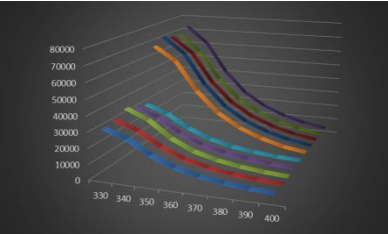
**Граничные МО**



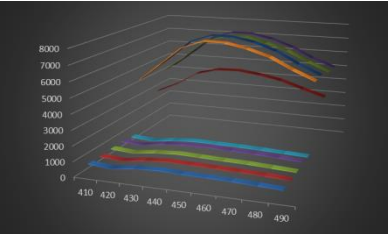
**Лизил-пирролидин**



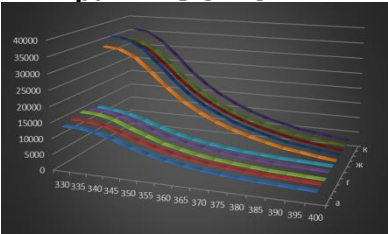
**Флуоролинк**



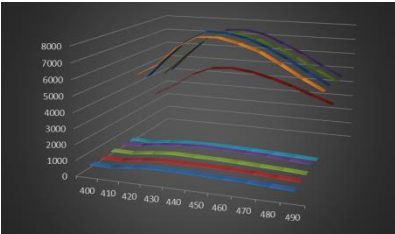
**Тирозин**



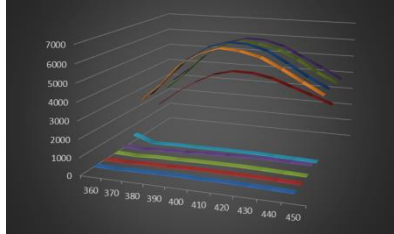
**FFI**



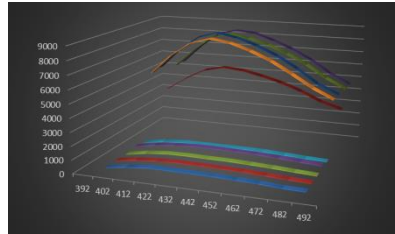
**Триптофан**



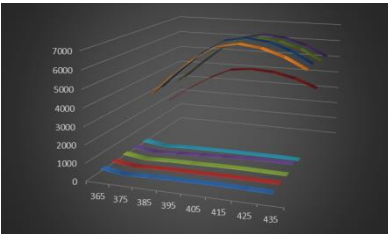
**Пентозидин**



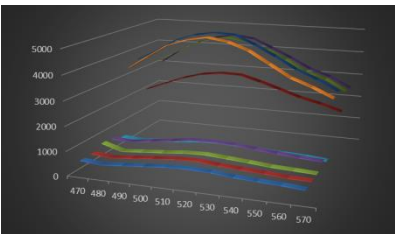
**Аргпиримидин**



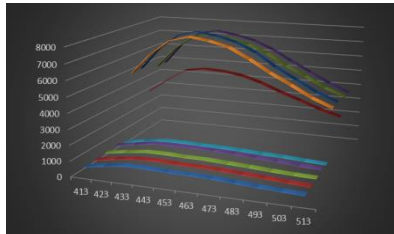
**Весперлизины А и В**



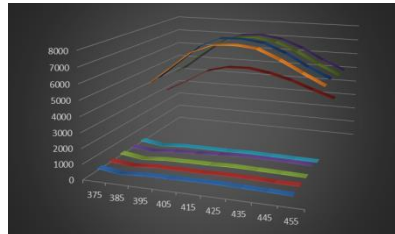
**370/440**



**440/520**



**Кросслайн**

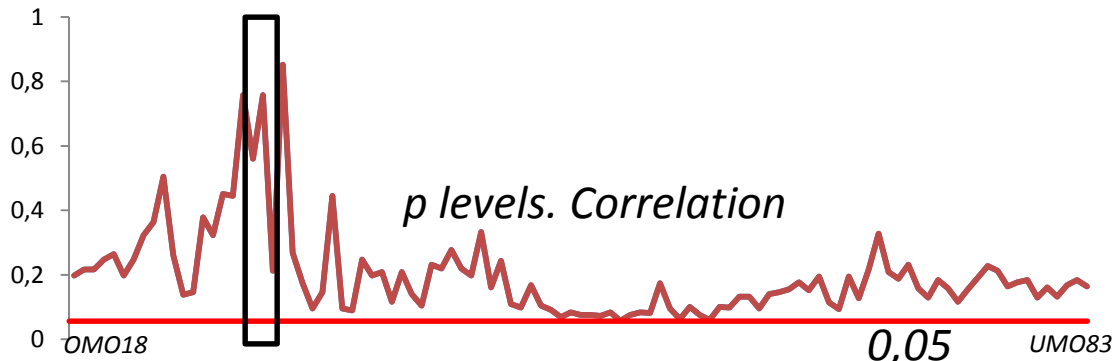
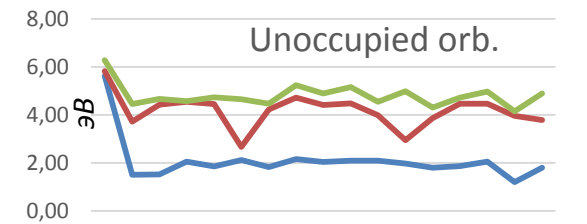
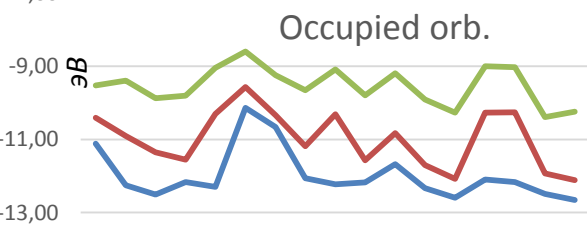
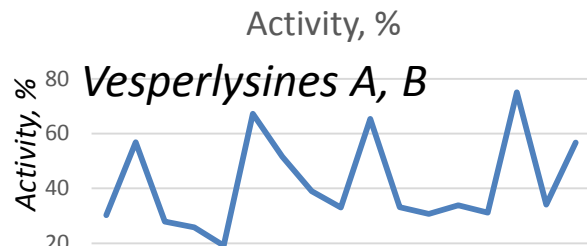


**Весперлизин С**



# ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

	-3	-2 HOMO	LUMO	2	3 Clust		
	-11,12	-10,41	-9,52	5,63	5,83	6,29	3
	-12,25	-10,91	-9,40	1,50	3,72	4,46	2
	-12,51	-11,36	-9,87	1,53	4,43	4,67	3
	-12,17	-11,56	-9,80	2,05	4,54	4,57	3
	-12,29	-10,30	-9,04	1,85	4,46	4,74	3
	-10,14	-9,57	-8,60	2,12	2,67	4,66	1
	-10,66	-10,34	-9,24	1,82	4,23	4,47	2
	-12,06	-11,18	-9,65	2,17	4,72	5,24	3
	-12,23	-10,31	-9,08	2,05	4,42	4,90	3
	-12,17	-11,57	-9,79	2,10	4,48	5,17	1
	-11,67	-10,83	-9,19	2,10	3,98	4,55	3
	-12,34	-11,70	-9,91	1,98	2,95	5,00	3
	-12,59	-12,08	-10,27	1,80	3,87	4,32	3
	-12,10	-10,27	-9,00	1,86	4,47	4,73	3
	-12,16	-10,26	-9,03	2,05	4,47	4,97	1
	-12,49	-11,93	-10,39	1,20	3,96	4,15	3
	-12,65	-12,11	-10,24	1,80	3,79	4,89	2
...	...	...	...	...	...	...	...
<b>p Pearson</b>	0,24	0,47	0,39	0,65	0,25	0,98	
<b>p Spearman</b>	0,41	0,76	0,56	0,84	0,23	0,85	



# ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

## I. Общие характеристики модели

100 000 => 500 => 5

	Train	Test	Val	Alg	Error function	Hidden activation	Output activation
MLP 6-7-3	100.0000	100.0000	100.0000	BFGS 22	SOS	Identity	Sine
MLP 6-3-3	100.0000	100.0000	100.0000	BFGS 33	SOS	Identity	Sine
MLP 6-7-3	100.0000	100.0000	100.0000	BFGS 24	SOS	Identity	Sine
MLP 6-8-3	100.0000	100.0000	100.0000	BFGS 32	SOS	Identity	Sine
MLP 6-9-3	100.0000	100.0000	100.0000	BFGS 20	SOS	Identity	Sine

## II. Анализ сенситивности дескрипторов

	HOMO	-1	-2	LUMO	+1	+2
MLP 6-7-3	4,61	3,32	3,41	2,24	1,12	1,04
MLP 6-3-3	3,50	2,76	2,66	1,72	1,08	1,03
MLP 6-7-3	4,59	3,40	3,23	2,04	1,17	1,03
MLP 6-8-3	4,14	3,01	2,99	2,13	1,01	1,06
MLP 6-9-3	3,84	3,11	2,80	2,19	1,20	1,02
Average	4,14	3,12	3,02	2,06	1,12	1,04

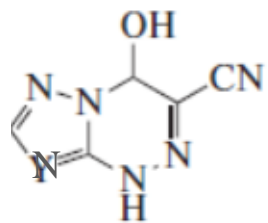
## III. Gains анализ



# ПРАКТИЧЕСКИЙ ИТОГ ИССЛЕДОВАНИЯ

---

- 1) Значения экспериментально определенной антигликирующей активности азолотриазинов с высокой точностью описаны нейросетевыми моделями, обученными на основе электронных дескрипторов;
- 2) Градация чувствительности электронных дескрипторов:  $\text{HOMO} > \text{OMO2} > \text{OMO3}$ ;  $\text{LUMO} > \text{UMO2} > \text{UMO3}$ ;  $\text{OMO} > \text{UMO}$ ;
- 3) Критерий принадлежности к активному классу: согласованность повышенного значения модулей всех дескрипторов  $\text{OMO}$  и  $\text{UMO}$ .



2020133693

Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Президента РФ МК-1887.2020.7.