

Применение модели глубокого обучения для de novo дизайна потенциальных ингибиторов ВИЧ-1

Воробьев Данила Александрович

Факультет прикладной математики и информатики, Минск

E-mail: daniel.vorobiov.2002@yandex.ru

Соавторы: Карпенко А.Д.

На сегодняшний день задача поиска новых лекарственных препаратов является крайне востребованной и важной проблемой для общества. В то же время, использование генеративных нейронных сетей дает возможность получить соединения, которые отсутствуют в уже существующих базах данных химических соединений, но которые будут более эффективны в задачах ингибирования заданной молекулярной мишени, чем известные в настоящее время лекарственные препараты.

В данной работе, с помощью следующих методов виртуального скрининга: фармакофорное моделирование и фармакофорный поиск (программа Pharmit; [3]), а также молекулярного докинга (программа AutoDock Vina; [6]), на основе ингибитора NBD-14204 в комплексе с белком GP120 HIV-1 (PDB ID: 8F9Z) [1], была сформирована обучающая выборка на 94661 низкомолекулярное соединение, для обучения модели LSTM автоэнкодера [2]. С помощью этой модели, было сгенерировано 46846 новых соединений в виде линейных представлений молекул SMILES. Данные представления были очищены от дубликатов, проверены на валидность и интерпретируемость с помощью модуля RDKit [4] и преобразованы из представлений SMILES в химические 2D и 3D структуры молекул (Рисунок 1), из которых методом молекулярного докинга для случайной выборки из 7023 соединений была оценена эффективность энергии связывания, по отношению к белку-мишени GP120. По результатам проведённых исследований 527 показали энергию связывания не хуже, чем у эталонного ингибитора NBD-14204 (-8.3 kcal/mol).

Для 100 соединений, лучших по энергии связывания соединений , была оценена водная растворимость, синтезируемость и токсичность при использовании программы SwissADME [5]. По результатам проверки в SwissADME 84 соединения могут являться потенциальными ингибиторами GP120 HIV-1.

Источники и литература

- 1) Curreli, F., Kwon, Y. D., Nicolau, I. et al (2022). Antiviral Activity and Crystal Structures of HIV-1 gp120 Antagonists. Int J Mol Sci., 15;23(24):15999.
- 2) Shuldau, M. A., Yushkevich, A. M., Bosko, I. P., Tuzikov, A. V., Andrianov, A. M. (2022). Generative Autoencoders for Designing Novel Small-Molecule Compounds as Potential SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors. Communications in Computer and Information Science, vol. 1562, 120-136.
- 3) <https://pharmit.csb.pitt.edu>
- 4) <http://www.rdkit.org>
- 5) <http://swissadme.ch>
- 6) <https://vina.scripps.edu>

Иллюстрации

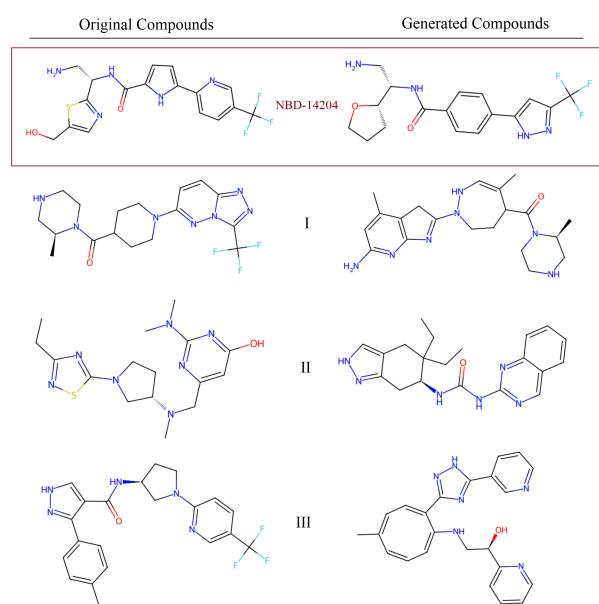


Рис. : 1. Пример сгенерированных соединений для трех лучших по энергии связывания сгенерированных соединений и эталонного ингибитора