

ВЕБ-СЕРВИС ДЛЯ ОЦЕНКИ СХОДСТВА ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ИЗВЕСТНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

П.И. Савосина, Д.С. Дружиловский, А.В. Рудик, Д.А. Филимонов, В.В. Поройков

Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (ИБМХ)

Молекулярное подобие



Цель работы

Создание свободного веб-сервиса, позволяющего выполнять оценку сходства химического соединения с фармакологическими субстанциями, которые одобрены к клиническому применению в различных странах.

База данных фармацевтических субстанций



World Wide Approved Drugs

http://www.way2drug.com/dr/ww_drug_approved.php

HOME	ABOUT	SERVICES	ACTIVITIES	PUBLICATIONS	RESULTS	Already have an account? LOGIN
------	-------	----------	------------	--------------	---------	--------------------------------

World wide approved drugs

Database contains information on about 4,108 medications, including the name of the drug, synonyms, the structural formula of the drug substance, pharmacotherapeutic fields and mechanisms of action.

One may browse the records in the database or search for a particular drug using drug name as a query.

Show 10 entries

Search:

Structure	Brand Name	Target	Pharmacotherapeutic application	Pharmacological class	Approved link	PDB link	PASSOnline prediction
	acalabrutinib	Tyrosine-protein kinase BTK (Organism: Homo sapiens, class: Kinase, accessions: Q06187, gene: BTK, swissprot: BTK_HUMAN) inhibitor (Source: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/210259s000lbl.pdf) Cytochrome P450 3A7 (Organism: Homo sapiens, class: Enzyme, accessions: P24462, gene: CYP3A7, swissprot: A5CYP3A7, uniprot: HUMAN CP3A5_HUMAN CP3A7_HUMAN) (Source: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/210259s000lbl.pdf) Cytoplasmic protein BMX (Organism: Homo sapiens, class: Protein, gene: BMX, swissprot: BMX_HUMAN) (Source: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12111111) Tyrosine Kinase Tec (Organism: Homo sapiens, class: Kinase, accessions: P42680, gene: TEC, swissprot: TEC_HUMAN) (Source: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12111111) Tyrosine-protein kinase TYK2 (Organism: Homo sapiens, class: Kinase, accessions: Q06187, gene: TYK2, swissprot: TYK2_HUMAN) (Source: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/210259s000lbl.pdf)	Acalabrutinib is a small-molecule inhibitor of BTK. Acalabrutinib and its active metabolite, ACP-5862, form a covalent bond with a cysteine residue in the BTK active site, leading to inhibition of BTK enzymatic activity. BTK is a signaling molecule of the B cell antigen receptor and cytokine receptor pathways. In B cells, BTK signaling results in activation of pathways necessary for B cell development and survival.	Kinase Inhibitor (Code: N0000175605) Tyrosine Kinase Inhibitors (Code: N0000020001)	2017-10-31 FDA		

PASS Online prediction for acalabrutinib

Pa	Pi	Activity
0,412	0,023	MAP3K5 inhibitor
0,381	0,003	Prokinetic
0,302	0,004	Insulin like growth factor 1 antagonist
0,342	0,046	Antiparkinsonian
0,286	0,004	Insulin growth factor antagonist
0,352	0,098	Neurodegenerative diseases treatment
0,294	0,049	HIV attachment inhibitor
0,390	0,162	Nicotinic alpha4beta4 receptor agonist
0,227	0,018	5 Hydroxytryptamine agonist
0,336	0,149	Heat shock protein 27 antagonist
0,281	0,099	Antineoplastic (multiple myeloma)
0,249	0,070	Dihydropicolinate reductase inhibitor
0,243	0,086	Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Fgr inhibitor
0,176	0,022	Neuropeptide agonist
0,267	0,123	Analgesic, non-opioid
0,166	0,039	ErbB-1 antagonist

Оценка сходства MNA и QNA

MNA

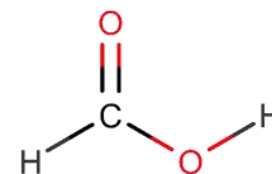
(multilevel neighborhoods of atoms)



MNA/0: S
MNA/1: S(NO00)
MNA/2: S(N(HHS)O(CS)O(S)O(S))

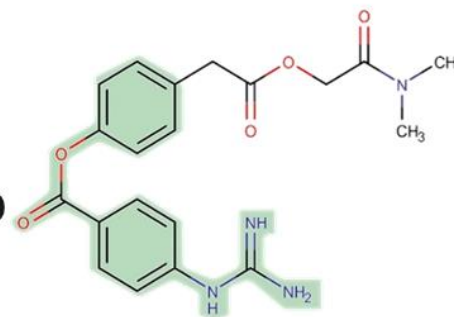
QNA

(quantitative neighborhoods of atoms)



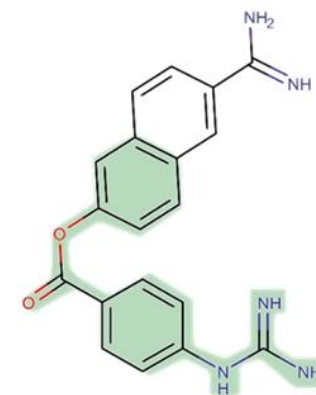
	P	Q
C	-0.00218	-0.1820
O	0.02944	0.3019
O	0.06199	0.5297
H	0.05812	0.4706
H	0.05304	0.3533

Оценка сходства по Танимото



Камостат

MNA Similarity: 0.526
QNA Similarity: 0.244



Нафамостат

Оценка сходства по Тодескини

Интерфейс веб-сервиса

www.way2drug.com/dr/simil_new/index.php

Similarity



ChemAxon

Cut-off value
0

Find structures

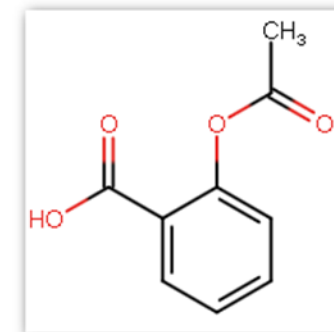


Done Close x

H
C
N
O
S
F
P
Cl
Br
I
*

Powered by ChemAxon

Similarity



ChemAxon

Cut-off value
0.6

Find structures



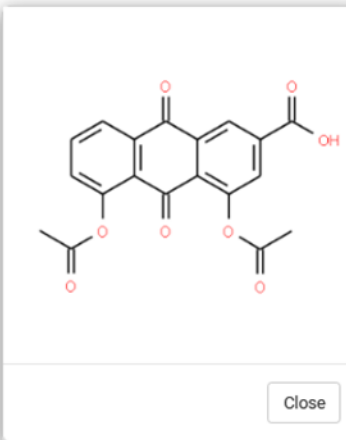
Результаты поиска

www.way2drug.com/dr/simil_new/view_sim2.php?id_task=...

Show 10 entries

Search:

Structure	Name	Indication	Activity	Approval	Target	Similarity MNA	Similarity QNA	Detail
	acetylsalicylic acid	Coronary Artery Disease Pain Inflammation Myocardial Infarction Prevention Thrombosis Prevention	Cyclooxygenase 1 inhibitor Cyclooxygenase 2 inhibitor P-glycoprotein substrate Endothelin A receptor antagonist Acid-sensing ion channel blocker Non-steroidal antiinflammatory agent	1950-12-31 Health Canada	Prostaglandin G/H synthase 1 (Organism: Homo sapiens, accessions: P23219) inhibitor (Source: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/200671s000lbl.pdf) Prostaglandin G/H synthase 2 (Organism: Homo sapiens, accessions: P35354) inhibitor (Source: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17480099)	1.000	1.000	Detail
	diacerein	Osteoarthritis	Butyrylcholinesterase inhibitor Osteoarthritis treatment Antiarthritic	1992-08-12 ANSM (French National Agency for Medicines and Health Products Safety)	Rhein: Cytochrome P450 2E1 (Organism: Rattus norvegicus, accessions: P05182) inhibitor (Source: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18814214) Cytochrome P450 3A (Organism: Rattus norvegicus, accessions: P04800 P05183 P51538 Q64581) inhibitor (Source: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18814214) Cholinesterase (Organism: Homo sapiens, accessions: P06276) inhibitor (Source: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24568372)	0.647	0.789	Detail
	salsalate	Rheumatoid Arthritis Osteoarthritis	Osteoarthritis treatment Rheumatoid arthritis treatment Antiinflammatory Antiarthritic	1993-12-31 Health Canada		0.633	.value<cut off	Detail



Name
diacerein

Description
Diacerein is a prodrug which is metabolized to rhein. Rhein dose-dependently inhibits superoxide anion production, chemotaxis and phagocytic activity of neutrophils, and macrophage migration and phagocytosis. In addition, rhein exerts its anticancer effects via the modulation of processes of cellular proliferation, apoptosis, migration, and invasion. It is currently approved for the treatment of osteoarthritis.

Close

Выводы

- Разработан свободный веб-сервис для оценки сходства химического соединения с 4033 терапевтическими препаратами на основе MNA и QNA дескрипторов.
- Результаты поиска представлены в виде интерактивной таблицы, содержащей сведения о лекарствах и два значения оценок сходства, полученных разными методами.
- Результат поиска доступен для пользователя в любое время по уникальной ссылке.
- Созданный веб-сервис позволяет проводить:
 - поиск близких аналогов исследуемого химического соединения среди известных лекарственных средств;
 - оценку вещества с точки зрения его фармакотерапевтического потенциала;
 - изучение вероятных механизмов действия молекулы.
- Применение такого подхода может быть «методом выбора» в условиях пандемии COVID-19 и будущих биогенных угроз.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 20-04-60285.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ