

**П.М. Васильев^{1,2}, А.П. Саранульцев^{1,3}, М.В. Комелькова¹,
М.А. Перфильев^{1,2}, А.Н. Кочетков², Г.П. Саранульцев³, С.А. Федоров¹,
П.О. Платковский¹, И.А. Утепова^{1,4}, С.Л. Деев⁴**

НЕЙРОСЕТЕВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МУЛЬТИТАРГЕТНОГО СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОГО МЕХАНИЗМА КЛЕТОЧНОГО СТРЕССА

¹ ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет

(национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, Российская Федерация;

² ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Волгоград, Российская Федерация;

³ ФГБУН Институт иммунологии и физиологии

Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Российская Федерация;

⁴ ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России
Б.Н. Ельцина», г. Екатеринбург, Российская Федерация

Резюме. Цель исследования. Построение нейросетевой мультитаргетной регрессионной модели зависимости SERT-аффинитета химических соединений от энергий их докинга в релевантные биомишени, анализ чувствительности полученной модели и выявление ключевых биомишеней, наиболее существенно влияющих на аффинность соединений к серотониновому транспортеру. **Материалы и методы.** Данные по 2D-структуре и SERT-ингибирующей активности 3436 известных соединений и препаратов; 478 3D-моделей белков мишеней человека, релевантных SERT-ингибирующей активности; 10 оригинальных и лицензионных компьютерных программ. Проводилось построение оптимизированных 3D-моделей SERT-ингибирующих соединений и препаратов; определение биомишеней, релевантных SERT-ингибирующей активности; нахождение сайтов связывания и валидных 3D-моделей этих биомишеней; проведение ансамблевого докинга известных SERT-ингибиторов в релевантные биомишени, вычисление минимальных энергий докинга, формирование обучающей выборки; обучение и тестирование регрессионных нейронных сетей, выбор лучшей нейросети; анализ чувствительности нейросетевой мультитаргетной модели, выявление ключевых биомишеней, существенно влияющих на SERT-аффинность. **Результаты.** Определена 21 биомишень, релевантная SERT-ингибирующей активности, выявлено для них 25 сайтов связывания, найдены 68 валидных 3D-моделей. Выполнен ансамблевый докинг известных SERT-ингибиторов в релевантные биомишени, сформирована обучающая выборка. Обучено 7500 нейросетей, построена регрессионная нейросетевая модель зависимости SERT-аффинности соединений от их аффинности к 24 сайтам 20 релевантных биомишеней, имеющая коэффициент корреляции $R_{\text{Total}}=0,885$ и статистическую достоверность $p<5\cdot 10^{-7}$. Проведен анализ чувствительности этой модели, выявлены 12 ключевых биомишеней, наиболее существенно влияющих на SERT-аффинность. **Выводы.** С использованием методов искусственного интеллекта найдены 12 ключевых биомишеней, наиболее существенно влияющих на аффинность к SERT, из которых шесть мишеней характеризуются положительным влиянием (ADRA1A, AMPA, DRD1, GAT1, HTR2A-A10, HTR3A) и шесть мишеней характеризуются отрицательным влиянием (HTR2C, JAK2, MAPK11, NMDA-Block, ROCK2, SLC18A2). Указанные биомишени отражают мультитаргетный механизм серотонинергической регуляции клеточного стресса при воспалении и различных функциональных расстройствах.

Ключевые слова: искусственные нейронные сети, ингибиторы серотонинового транспортера, релевантные биомишени, докинг, серотонинергические механизмы клеточного стресса

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Сарапульцев Алексей Петрович

asarapultsev@gmail.com

Дата поступления: 28.11.2024

Образец цитирования: Васильев П.М., Сарапульцев А.П., Комелькова М.В., Перфильев М.А., Кочетков А.Н., Сарапульцев Г.П., Федоров С.А., Платковский П.О., Утепова И.А., Деев С.Л. Нейросетевое моделирование мультитаргетного серотонинергического механизма клеточного стресса. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2025, Том 22, № 1, с. 73–91, DOI: 10.22138/2500-0918-2025-22-1-73-91

Введение

Клеточный стресс представляет собой совокупность универсальных и специфических для определённых клеточных популяций процессов, которые активируются в ответ на воздействие повреждающих факторов [1]. Эти процессы включают оксидативный стресс, ответ на повреждение ДНК, митохондриальный стресс, дисфункцию эндоплазматического ретикулума, индукцию белков теплового шока, аутофагию, формирование стресс-гранул и некодирующих РНК. Основными исходами клеточного стресса являются восстановление нормального состояния клетки, апоптоз, различные виды программируемого некроза, трансдифференцировка, малигнизация или клеточное старение.

Важной частью регуляции клеточного стресса является серотонинергическая система, которая оказывает модулирующее воздействие на его ключевые процессы. Серотонин, как центральный нейромедиатор, участвует в регуляции оксидативного стресса, модификации митохондриальных функций и активации защитных белков. Показано, что серотонин снижает уровень реактивных форм кислорода в клетках, предотвращая повреждения, вызванные оксидативным стрессом. Он активирует продукцию белков теплового шока, которые защищают клеточные структуры от неблагоприятных воздействий.

Ключевым элементом системы является транспортер серотонина (SERT), который регулирует уровень серотонина в синаптической щели. Этот механизм определяет длительность и интенсивность воздействия серотонина на его рецепторы, включая 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} и 5-HT₃. Эти рецепторы играют важную роль в клеточных сигнальных путях, связанных с адаптацией к стрессу и воспалительными реакциями. Через 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} серотонин модулирует активацию провоспалительных цитокинов, что важно для ограничения воспаления и предотвращения хронического повреждения тканей [2].

При нарушении серотонинергической системы, что наблюдается при депрессии и хроническом психоэмоциональном стрессе, баланс между провоспалительными и противовоспалительными механизмами смещается. Это приводит к усилению клеточного и тканевого стресса, накоплению повреждений и развитию хронических патологий. Снижение уровня серотонина из-за активации кинуренинового пути провоспалительными цитокинами дополнительно усиливает стрессовые реакции в клетках. Следовательно, серотонинергическая система играет центральную роль в регуляции клеточного стресса, делая её ключевой мишенью для терапии стресс-ассоциированных заболеваний [2].

Показано, что построение с использованием технологии искусственных нейронных сетей мультитаргетных моделей, описывающих особенности формирования различных системных видов физиологических реакций, с последующим анализом чувствительности найденных нейросетевых моделей, является эффективным методом выявления совокупности ключевых биомишеней, определяющих молекулярный механизм этих сложных физиологических эффектов [3, 4].

Таким образом, создание с помощью методов искусственного интеллекта нейросетевой модели зависимости SERT-аффинитета соединений от их аффинитета к релевантным биомишеням, формирующим мультитаргетный механизм серотонинергической регуляции клеточного стресса, с выявлением на основе анализа чувствительности этой модели ключевых биомишеней, наиболее существенно влияющих на SERT-аффинность, является актуальной теоретической и практической задачей.

Цель работы

Построение нейросетевой мультитаргетной регрессионной модели зависимости SERT-аффинитета химических соединений от энергий их докинга в релевантные биомишени, анализ чувствительности полученной модели и выявление ключевых биомишеней, наиболее существенно влияющих на аф-

финность соединений к серотониновому транспортеру.

Проведенное исследование включало следующие основные этапы.

1. Построение оптимизированных 3D-моделей SERT-ингибирующих соединений.
2. Определение биомишеней, релевантных SERT-ингибирующей активности, выявление их сайтов связывания.
3. Нахождение валидных 3D-моделей релевантных биомишеней.
4. Проведение ансамблевого докинга известных SERT-ингибиторов в сайты связывания релевантных биомишеней, вычисление минимальных энергий докинга.
5. Формирование обучающей выборки по аффинности к SERT-известных соединений и их аффинности к остальным релевантным биомишеням.
6. Обучение и тестирование регрессионных нейронных сетей, выбор лучшей по точности нейросетевой модели.
7. Анализ чувствительности нейросетевой мультитаргетной регрессионной модели, выявление ключевых биомишеней, наиболее существенно влияющих на аффинность соединений к серотониновому транспортеру.

Материалы и методы исследования

В проведенном исследовании в качестве материалов выступали 2D-структуры 3404 известных экспериментально изученных на SERT-ингибирующую активность химических соединений, референсного соединения L-17, 31 референсного препарата с SERT-ингибирующим действием; структуры 478 верифицированных экспериментальных 3D-моделей 21 белка-мишени человека, релевантных SERT-ингибирующей активности. Для последовательной обработки и анализа данных в настоящем исследовании использовались следующие компьютерные программы: 1) прогноз спектра биологической активности соединений – PASS 10.4 [5]; 2) анализ взаимозависимостей различных видов биологической активности химических соединений – PharmaExpert 10.1 [6]; 3) создание QL-дескрипторного описания структуры химических соединений – IT Microcosm 7.2 [7]; 4) прогноз спектров таргетной активности химических соединений – Microcosm BioS 20.6.6 [8]; 5) построение методами молекулярной механики конформеров соединений – MarvinSketch 17.1.23 [9]; 6) оптимизацию методами квантовой химии конформации соединений – MORAC2012 [10]; 7) формирование и анализ пространства сайта связывания – PyRx 0.8 [11]; 8) выявление ключевых аминокислот сайта связывания – LigPlot+ 1.4.5 [12]; 9) молекулярный докинг – AutoDock Vina 1.1.1 [13]; 10) обучение искусственных нейронных сетей – Statistica 7 [14]. Расчеты выполняли с использованием суперкомпьютерной техники общей производительностью ~37 Тфлопс.

Построение оптимизированных 3D-моделей SERT-ингибирующих соединений

Структурные формулы 3404 известных экспериментально изученных на SERT ингибирующую активность соединений были получены из оригинальной верифицированной базы данных «Ингибиторы серотонинового траспортера SERT» [15]. Структура референсного соединения L-17 взята из работы [16]. Структуры 31 референсного лекарственного препарата с SERT-ингибирующим действием были найдены в международных базах данных IUPHAR/BPS (<https://www.guidetopharmacology.org/>) и PubChem [<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>]. Для всех соединений методами молекулярной механики с помощью программы MarvinSketch 17.1.23 [9] были построены по 10 конформеров с наименьшей энергией. Построенные конформеры были оптимизированы с помощью программы MORAC2012 с использованием полуэмпирического квантово-химического метода PM7 [10]. Среди оптимизированных конформеров были отобраны для каждого соединения по одному конформеру с наименьшей общей энергией.

Определение биомишеней, релевантных SERT-ингибирующей активности, выявление их сайтов связывания

I. Определение биомишеней, релевантных SERT-ингибирующей активности, было выполнено в три этапа. На первом этапе с использованием программы PASS 10.4 [5] проведен прогноз спектра активностей референсного соединения L-17, 2-(N-морфолил)-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазина. Были отобраны биомишени, соответствующие условиям $P_a > 0,1$ и $P_a/P_i > 1$, где P_a – вероятность наличия

активности, а P_i – вероятность отсутствия активности. Перечень перспективных системных видов активности уточняли с учетом результатов экспериментального изучения фармакологических эффектов соединения L-17 [16]. Для наиболее перспективных системных видов активности с помощью программы PharmaExpert 10.1 [6] выполняли анализ таргетных механизмов действия, с вычислением для дополнительно найденных биомшеней значений P_a , P_i и P_a/P_i . Окончательно отбирали наиболее вероятные, по совместным прогнозным оценкам в PASS 10.4 и PharmaExpert 10.1, таргетные виды активности, соответствующие системным фармакологическим эффектам соединения L-17 и имеющие расчетные значения $P_a/P_i > 1$. Всего было найдено 17 биомшеней человека, релевантных серотонинергическому действию референсного соединения L-17. На втором этапе с использованием систем IT Microcosm 7.2 [7] и Microcosm BioS 20.6.6 [8] методом структурного сходства выполнен прогноз спектра уровней таргетных активностей 31 референсного лекарственного препарата с SERT-ингибирующим действием в отношении 17 отобранных на первом этапе релевантных биомшеней. Для каждой таргетной активности вычислялись по 31 референсному препарату средние значения QL-модифицированного коэффициента структурного сходства Танимото T_{QL} – изменяется от 0 до 1 [17], и средние значения индекса уровня активности IndAct – принимает значения от -5 (отсутствие активности) до +5 (очень высокая активность), 0 соответствует среднему уровню активности. Показатели T_{QL} и Ind_{Act} для каждого прогнозируемого соединения (31 референсного препарата) рассчитывались на основании данных о 10 его ближайших структурных аналогах из специализированной QSAR-базы системы Microcosm BioS 20.6.6, содержащей верифицированную информацию по химической структуре и уровню активности 625888 известных соединений, изученных мировым научным сообществом на 11509 различных видов таргетной биологической активности. По результатам прогноза в Microcosm BioS 20.6.6 релевантными считали биомшени, для которых $Ind_{Act} \geq 0$ и/или $T_{QL} > 0.25$. Этим условиям удовлетворяли все 17 проанализированных биомшеней. На третьем этапе, с целью расширения списка релевантных биомшеней, также с использованием систем IT Microcosm 7.2 [7] и Microcosm BioS 20.6.6 [8], выполнен прогноз спектра уровней таргетных активностей 1240 активных SERT-ингибиторов из базы данных [15] в отношении 2697 биомшеней человека из QSAR-базы Microcosm BioS 20.6.6. Выбор дополнительных релевантных биомшеней был проведен по условию $[(Ind_{Act-Drugs} + Ind_{Act-Subst})/2] > 2$, что соответствует вероятному уровню таргетной активности «существенно выше средней». Здесь $Ind_{Act-Drugs}$ – средний индекс уровня анализируемой активности для 31 референсного препарата, $Ind_{Act-Subst}$ – средний индекс уровня анализируемой активности для 1240 известных активных SERT-ингибиторов. Выбор дополнительных релевантных биомшеней осуществляли с учетом молекулярных особенностей функционирования серотонинергической системы. Дополнительно было найдено четыре релевантных SERT-ингибирующей активности биомшени. Всего была найдена 21 биомшень человека, релевантная SERT-ингибирующей активности химических соединений.

II. Выявление сайтов связывания релевантных биомшеней. Из 21 релевантной биомшени 18 имеют только один специфический сайт связывания; две биомшени имеют по два сайта связывания; одна биомшень имеет три сайта связывания. Таким образом, для 21 релевантной биомшени было определено местоположение 25 сайтов связывания. Для выявления сайтов связывания в белках-мишенях были использованы три подхода: 1) литературные данные о точечных аминокислотных мутациях в белках; 2) выявление с помощью программы LigPlot+ 1.4.5 [12] аминокислот, обуславливающих связывание лигандов в экспериментальных 3D-моделях белков; 3) литературные данные о молекулярном моделировании связывания лигандов с соответствующими белками. Использование одновременно трех подходов позволило обеспечить надежность определения локализации сайтов и их ключевых связывающих аминокислот.

Нахождение валидных 3D-моделей релевантных биомшеней

Нахождение валидных 3D-моделей белков-мишеней, релевантных SERT-ингибирующей активности проводилось по следующей схеме. Для каждой релевантной биомшени в международной базе данных IUPHAR/BPS (<https://www.guidetopharmacology.org/>) и с использованием системы Microcosm BioS [8] были найдены активные и неактивные референсные лиганды. В международных базах данных UniProt [<https://www.uniprot.org/uniprot/>], PDBe [<https://www.ebi.ac.uk/pdbe/>] и RCSB PDB [<https://www.rcsb.org/>] для 21 релевантной биомшени были найдены 478 верифицированных экспе-

риментальных 3D-моделей, полученных методами рентгеноструктурного анализа, криоэлектронной микроскопии и ядерного магнитного резонанса. С использованием программы PyRx 0.8 [11] и данных о ключевых связывающих аминокислотах во всех 3D-моделях были сформированы пространства 25 сайтов связывания, с помощью программы AutoDock Vina 1.1.1 [13] выполнен ансамблевый докинг активных и неактивных референсных лигандов и определены для них минимальные энергии докинга. Для каждого из 25 сайтов 21 релевантной биомишени были отобраны по три наиболее валидных 3D-модели, соответствующие трем наименьшим величинам разностей средних значений минимальных энергий докинга активных и неактивных референсных лигандов. Всего были найдены 68 валидных 3D-моделей релевантных биомишеней.

Проведение ансамблевого докинга известных SERT-ингибиторов в сайты связывания релевантных биомишеней, вычисление минимальных энергий докинга

Ансамблевый докинг оптимизированных 3D-моделей 3404 известных SERT-ингибиторов проводили в 25 сайтов связывания 68 валидных экспериментальных 3D-моделей 21 релевантного белка-мишени с помощью программ PyRx 0.8 [11] и AutoDock Vina 1.1.1 [13]. Отдельно для каждой из 68 3D-моделей каждого вида белка-мишени и каждой из 3404 структур соединений докинг в соответствующий сайт связывания выполняли по пять раз, каждый раз в отдельном расчете, с рассмотрением 10 энергетически наиболее выгодных конформаций лиганда в сайте биомишени. По полученным 50 значениям для докируемого соединения определяли минимальную энергию его докинга для данной 3D-модели биомишени, а затем – минимальную энергию докинга этого соединения ΔE (ккал/моль) по всем 3D-моделям каждой биомишени, с учетом сайта. Всего был обработан массив из 11 573 600 значений энергий докинга.

Формирование обучающей выборки по аффинности к SERT известных соединений и их аффинности к остальным релевантным биомишеням

Для дальнейшего построения с помощью технологии искусственных нейронных сетей мульти-таргетной регрессионной нейросетевой модели зависимости энергии докинга известных SERT-ингибиторов в сайт связывания SERT от энергий их докинга в релевантные биомишени была сформирована обучающая выборка, которая включала в себя следующие компоненты: 1) буквенно-цифровой идентификатор соединения; 2) целевой показатель аффинности соединения в отношении SERT, значения которого получены в результате докинга; 3) 24 показателя аффинности соединения в отношении 24 сайтов остальных 20 релевантных биомишеней, значения которых также получены в результате докинга. Всего обучающая выборка содержит 85 100 минимальных значений энергий докинга ΔE для 3404 известных SERT-ингибиторов.

Обучение и тестирование регрессионных нейронных сетей, выбор лучшей по точности нейросетевой модели

Обучение нейросетей, описывающих зависимость расчетной аффинности известных соединений к SERT от расчетной аффинности этих же соединений к 24 сайтам 20 релевантных биомишеней осуществлялось в программе Statistica 7.0 [14]. В соответствии с теоремой Колмогорова [18], с помощью двухслойной искусственной нейронной сети может быть аппроксимирована зависимость любой сложности. При этом желательно было обеспечить свертку сигналов от множества входных нейронов в небольшое число промежуточных образов. Поэтому в качестве исходной архитектуры нейронной сети был выбран двухслойный перцептрон MLP k-m-1 с узким горлом. Здесь k – число входных нейронов, в данном случае 24, по числу энергий докинга в 24 сайта 20 биомишеней; m – число скрытых нейронов, устанавливается программой от 2 до 23, поскольку $1 < m < k$. В качестве функции ошибки использовалась сумма квадратов отклонений выходных расчетных значений от целевых показателей, активационными функциями служили Identity, Logistic, Tanh, Exponential. Обучение нейросетей проводили с использованием алгоритма обратного распространения ошибок, перебором четырех различных активационных функций для скрытого и выходного слоев нейронов, с применением метода Монте-Карло при соотношении объемов обучающей, тестовой и валидационной подвыборок 70:15:15% соответственно. Всего было обучено 7500 нейросетей (в двух циклах обучения по 2500 и 5000 нейросетей), с автоматическим отбором в конце цикла обучения 750 наи-

лучших сетей. На первом этапе тестирования среди этих 750 нейросетей были найдены 28 наиболее точных, для которых коэффициент корреляции R_{Train} при обучении был не менее 0.900. На втором этапе для каждой такой сети была выполнена оценка на объединенной выборке общего коэффициента корреляции R_{Total} , в соответствии с максимальным значением которого была выбрана лучшая нейросеть.

Анализ чувствительности нейросетевой мультитаргетной регрессионной модели, выявление ключевых биомишеней, наиболее существенно влияющих на аффинность соединений к серотониновому транспортеру

Анализ общей чувствительности нейросети позволяет определить относительный вклад каждого нейрона в формирование отклика выходных нейронов. Анализ пошаговой чувствительности нейросети позволяет через вычисление средних значений определить положительный или отрицательный характер влияния нейронов на целевой показатель нейросети. Оба вида анализа чувствительности лучшей найденной регрессионной нейросети были выполнены с помощью программы Statistica 7.0 [14]. В обоих случаях биомишени считались ключевыми, если значения их нейросетевой чувствительности были выше медианы ряда.

Результаты и их обсуждение

В рамках подготовки данных построены оптимизированные 3D-модели 3404 известных экспериментально изученных на SERT-ингибирующую активность химических соединений и 31 референсного препарата с SERT-ингибирующим действием. Характеристики 21 выявленной биомишени, релевантной SERT-ингибирующей активности, и коды их валидных 3D-моделей приведены в таблице 1.

Таблица 1
Биомишени, релевантные SERT-ингибирующей активности
Table 1
Biotargets relevant to SERT inhibitory activity

Обозначение	Международное название	Код UniProt	PDB-коды 3D-моделей
Designation	International name	UniProt code	PDB codes
ADRA1A	Alpha-1A adrenergic receptor	P35348	6e67, 6kux, 7b6w
AMPA	Glutamate receptor 1	P42261	5vhz, 8c1q
CHRM1	Muscarinic acetylcholine receptor M1	P11229	6wjc, 6zg4, 6zg9
DAT	Sodium-dependent dopamine transporter	Q01959	4xp4
DRD1	D(1A) dopamine receptor	P21728	7ckz, 7jvq, 7x2f
DRD2	D(2) dopamine receptor	P14416	6cm4, 6vms, 7dfp
EGFR	Epidermal growth factor receptor	P00533	1ivo, 7om4, 7sz1
GABAR ¹	Gamma-aminobutyric acid receptor $\alpha 1/\beta$ -2/ γ -2	P14867 P47870 P18507	6d6u, 6x3v, 6x3x 6x3u, 6x3v, 6x3w
GAT1	Sodium- and chloride-dependent GABA transporter 1	P30531	7sk2, 7y7v, 7y7z
HTR2A ²	5-hydroxytryptamine receptor 2A	P28223	6wgt, 7wc8 6a93, 6a94, 6wgt
HTR2C	5-hydroxytryptamine receptor 2C	P28335	6bqg, 6bqh
HTR3A	5 Hydroxytryptamine receptor 3A subunit A	P46098	6w1m, 6w1y, 6y1z
JAK2	Tyrosine-protein kinase JAK2	O60674	3e64, 3krr, 4fvq
JAK3	Tyrosine-protein kinase JAK3	P52333	5lwm, 5ttu, 6db4
MAPK11	Mitogen-activated protein kinase 11	Q15759	3gc8, 3gc9, 8ygw
NET	Sodium-dependent noradrenaline transporter	P23975	4xp4
NHE1	Sodium/hydrogen exchanger 1	P19634	7dsv, 7dsw, 7dsx

Обозначение	Международное название	Код UniProt	PDB-коды 3D-моделей
Designation	International name	UniProt code	PDB codes
NMDA ³	Glutamate receptor ionotropic GRIN1/ GRIN2A	Q05586 Q12879	7eou, 7eu8, 5uow 6irf, 6irg, 6irh 6irf, 6irg, 6irh
ROCK2	Rho-associated protein kinase 2	O75116	4l6q, 7jov, 7p6n
SLC18A2	Synaptic vesicular amine transporter	Q05940	1pw4, 3o7q, 3wdo
SERT	Sodium-dependent serotonin transporter	P31645	5i6x, 5i73, 7lia

Примечание. 1. По три 3D-модели для бензодиазепинового и ГАМК сайтов. 2. Две и три 3D-модели для аллостерического и серотонинового сайтов. 3. По три 3D-модели для кальциевого канала, глутаматного и глицинового сайтов.

Note. 1. Three 3D models for the benzodiazepine and GABA sites. 2. Two and three 3D models for the allosteric and serotonin sites. 3. Three 3D models for the calcium channel, glutamate and glycine sites.

Для этих релевантных биомишеней найдены ключевые связывающие аминокислоты 25 сайтов связывания (таблица 2).

Таблица 2
Ключевые аминокислоты сайтов связывания биомишеней человека,
релевантные SERT-ингибирующей активности

Table 2
Key amino acids of human biotarget binding sites relevant to SERT inhibitory activity

Обозначение сайта	Ключевые аминокислоты
Site Designation	Key Amino Acids
ADRA1A	ASN44, ASP72, SER83, PHE86, TRP102, ASP106, VAL107, CYS110, THR111, ILE157, SER158, PRO161, GLN167, ILE178, TYR184, SER188, ALA189, SER192, PHE193, LEU290, PHE288, PHE289, PHE308, LYS309, PHE312, TYR316, ASN322, TYR326, SER330
AMPA	TYR450, PRO478, LEU479, THR480, ARG485, LEU650, GLY653, SER654, THR655, LEU704, GLU705, MET708
CHRM1	ASP105, TYR106, SER109, GLN110, TRP157, LEU183, THR189, THR192, ALA193, PHE197, TRP378, TYR381, ASN382, TYR404, CYS407
DAT	PHE24, ALA25, ASP27, ALA29, ALA98, VAL101, ASP102, TYR104, TYR105, PHE259, SER260, LEU261, GLY262, PHE265, SER361, SER362, GLY365
DRD1	TRP99, VAL100, ASP103, ILE104, SER107, CYS186, SER188, SER198, PHE288, PHE289, PHE313, VAL317
DRD2	VAL91, LEU94, TRP100, PHE110, ASP114, VAL115, CYS118, ALA122, ILE184, PHE189, SER197, PHE198, PHE382, TRP386, PHE389, PHE390, TYR408, THR412, TYR416
EGFR	LEU718, VAL726, ALA743, LYS745, MET766, CYS775, ARG776, LEU777, LEU788, THR790, GLN791, LEU792, MET793, CYS797, LEU799, ASP800, ARG841, LEU844, THR854, ASP855, PHE856, MET1002
GABAR - Benz	PHE99D, HIS101D, TYR159D, PHE77E, MET130E, THR142E
GABAR - Gaba	TYR97A, GLU155A, TYR205A, PHE64B, ARG66B, THR129B, ARG131B
GAT1	GLY59, TYR60, GLY63, GLY65, THR236, PHE294, LEU300, SER302, LEU303, LEU306, ASP395, SER396, CYS399
HTR2A - Allo	PHE225, VAL252, TRP222, ILE96, PHE218, PHE226
HTR2A - Ser	ALA207, TYR266, VAL210, VAL214, LEU211, LEU46, THR42
HTR2C	TRP130, ASP134, VAL135, SER138, THR139, VAL208, GLY218, ALA222, PHE328, LEU350, ASN351
HTR3A	ASP42, ILE44, TRP63, ARG65, ASN101, TYR126, SER155, TRP156, PHE199, ILE201, TYR207
JAK2	LEU855, LYS857, VAL863, ALA880, MET929, GLU930, TYR931, LEU932, GLY935, ARG980, ASN981, LEU983, ASP994

Обозначение сайта	Ключевые аминокислоты
Site Designation	Key Amino Acids
JAK3	LEU828, VAL836, ALA853, MET902, GLU903, TYR904, LEU905, GLY908, ASN954, LEU956, ASP967
MAPK11	VAL30, TYR35, VAL38, ALA51, LYS53, ARG67, ARG70, GLU71, LEU74, LEU75, ILE84, LEU104, THR106, THR107, LEU108, MET109, GLY110, ALA111, ASP112, SER154, ALA157, LEU167, ASP168
NET	PHE24, ALA25, ASP27, ALA29, ALA98, VAL101, ASP102, TYR104, TYR105, PHE259, SER260, LEU261, GLY262, PHE265, SER361, SER362, GLY365
NHE1	ASP95, VAL99, SER158, ASP159, PHE162, LEU163, ASP267, VAL271, HIS275, GLU346, LEU465, LEU468
NMDA - Block	LEU630, ALA631, THR634, LEU636, ALA637, THR640, THR646, LEU649
NMDA - GLU	HIS473, THR501, GLY676, SER677, THR678, ASP719, GLU1101
NMDA - GLY	PRO516, THR518, ARG523, SER688
ROCK2	ILE98, GLY101, ALA102, PHE103, VAL106, ALA119, LYS121, LEU123, VAL153, MET169, GLU170, TYR171, MET172, ASP218, ASN219, LEU221, ALA231, ASP232, THR235
SLC18A2	PHE135, LYS138, VAL232, GLU312, TYR341, ASP426, TYR433
SERT	TYR95, ALA96, ASP98, ALA169, ILE172, TYR176, PHE335, SER336, PHE341, SER438, GLY442, VAL501

В результате ансамблевого докинга сформирована обучающая выборка, содержащая 85 100 минимальных значений энергий докинга ΔE для 3404 известных соединений, испытанных на SERT-ингибирующую активность.

В результате обучения 7500 нейросетей и их последующего тестирования найдены 28 наиболее точных моделей, описывающих зависимость расчетной аффинности известных соединений к SERT от расчетной аффинности этих же соединений к 24 сайтам 20 релевантных биомишеней (таблица 3).

Таблица 3

Показатели точности лучших регрессионных нейронных сетей, отражающих мультитаргетную зависимость SERT-аффинитета известных соединений от их энергий докинга в 24 сайта 20 релевантных биомишеней

Table 3

Accuracy indices of the best regression neural networks reflecting the multitarget dependence of the SERT affinity of known compounds on their docking energies at 24 sites of 20 relevant biotargets

№ ¹	Архитектура ²	RTrain ³	RTest ⁴	RVal ⁵	RTotal ⁶
	Первый цикл обучения				
№ ¹	Architecture ²	RTrain ³	RTest ⁴	RVal ⁵	RTotal ⁶
	First training cycle				
23	MLP 24-12-1 Tanh Tanh	0.903	0.795	0.737	0.874
33	MLP 24-12-1 Tanh Identity	0.904	0.812	0.760	0.880
71	MLP 24-14-1 Tanh Identity	0.903	0.795	0.765	0.878
96	MLP 24-14-1 Logistic Tanh	0.901	0.799	0.777	0.878
119	MLP 24-15-1 Logistic Tanh	0.900	0.800	0.746	0.873
121	MLP 24-11-1 Logistic Identity	0.900	0.801	0.767	0.876
161	MLP 24-18-1 Tanh Identity	0.900	0.790	0.767	0.876
168	MLP 24-16-1 Tanh Logistic	0.901	0.806	0.748	0.875
181	MLP 24-13-1 Tanh Tanh	0.905	0.794	0.756	0.878

№ ¹	Архитектура ²	RTrain ³	RTest ⁴	RVal ⁵	RTotal ⁶
	Второй цикл обучения				
№ ¹	Architecture ²	RTrain ³	RTest ⁴	RVal ⁵	RTotal ⁶
	Second training cycle				
8	MLP 24-20-1 Tanh Tanh	0.906	0.757	0.771	0.879
15	MLP 24-17-1 Tanh Logistic	0.908	0.762	0.778	0.882
69	MLP 24-19-1 Logistic Identity	0.905	0.776	0.773	0.880
94	MLP 24-20-1 Logistic Identity	0.906	0.764	0.770	0.877
102	MLP 24-18-1 Tanh Tanh	0.906	0.745	0.782	0.880
106	MLP 24-16-1 Tanh Logistic	0.906	0.761	0.779	0.879
113	MLP 24-16-1 Tanh Logistic	0.907	0.759	0.778	0.880
123	MLP 24-19-1 Tanh Tanh	0.909	0.760	0.780	0.881
184	MLP 24-16-1 Logistic Identity	0.912	0.763	0.785	0.885
304	MLP 24-17-1 Tanh Identity	0.911	0.756	0.773	0.883
311	MLP 24-18-1 Tanh Logistic	0.906	0.776	0.771	0.877
329	MLP 24-18-1 Tanh Logistic	0.907	0.752	0.770	0.880
348	MLP 24-13-1 Tanh Identity	0.905	0.765	0.787	0.881
370	MLP 24-11-1 Tanh Tanh	0.906	0.760	0.785	0.880
374	MLP 24-15-1 Tanh Tanh	0.909	0.769	0.786	0.883
392	MLP 24-19-1 Tanh Exponential	0.907	0.779	0.770	0.876
393	MLP 24-20-1 Tanh Identity	0.905	0.747	0.773	0.876
435	MLP 24-18-1 Tanh Tanh	0.907	0.763	0.780	0.881
467	MLP 24-14-1 Tanh Tanh	0.907	0.759	0.769	0.877

Примечание. 1. Номер лучшей нейросети. 2. Многослойный перцептрон, указано число входных-скрытых-выходных нейронов, активационные функции для скрытого и выходного слоев. 3. Коэффициент корреляции на обучающей подвыборке. 4. Коэффициент корреляции на тестовой подвыборке. 5. Коэффициент корреляции на валидационной подвыборке. 6. Коэффициент корреляции на объединенной выборке.

Note. 1. The number of the best neural network. 2. Multilayer perceptron, the number of input-hidden-output neurons, activation functions for the hidden and output layers are indicated. 3. The correlation coefficient on the training subsample. 4. The correlation coefficient on the test subsample. 5. The correlation coefficient on the validation subsample. 6. The correlation coefficient on the combined sample.

В соответствии со значением $R_{Total}=0.885$, наилучшей является нейросеть под номером 184, найденная во втором цикле обучения, статистически очень высоко достоверная с $p<5\cdot 10^{-7}$ (выделена зеленым).

Результаты анализа общей чувствительности нейронов лучшей найденной регрессионной нейросети представлены в таблице 4 и на рисунке 1.

Как видно из полученных данных, наиболее сильное влияние на формирование SERT-аффинитета оказывают восемь белков-мишеней, для которых показатель общей чувствительности нейронов $Sens_{Gen} > 1.50$ (выделены красным). Это α_1 адренорецептор ADRA1A, глутаматный рецептор 1 AMPA, ГАМК-транспортер 1 GAT1, серотониновый рецептор 2A (аллостерический сайт) HTR2A-Alo, серотониновый рецептор 2C HTR2C, ионный канал NMDA-рецептора NMDA-Block, Rho-ассоциированная протеин-киназа 2 ROCK2, везикулярный транспортер моноаминов SLC18A2. Достаточно выраженное влияние на формирование SERT-аффинитета оказывают четыре белка-мишени, для которых показатель общей чувствительности нейронов $Sens_{Gen}$ выше медианного значения ряда 1.39, но меньше 1.50 (выделены зеленым). Это дофаминовый рецептор 1A DRD1, серотониновый рецептор 3A HTR3A, тирозин-протеин киназа JAK2, митоген-активируемая протеин-киназа 11 MAPK11. Таким образом, анализ общей чувствительности нейронов лучшей найденной регрессионной нейросети позволил вы-

явить среди 24 релевантных биомишеней 12 биомишеней, оказывающих существенное влияние на SERT-аффинитет химических соединений.

Результаты анализа пошаговой чувствительности нейронов лучшей найденной регрессионной нейросети представлены в таблице 5 и на рисунке 2.

Таблица 4

Показатели общей чувствительности нейронов лучшей регрессионной нейронной сети, отражающей мультитаргетную зависимость SERT-аффинитета известных соединений от их энергий докинга в 24 сайта 20 релевантных биомишеней

Table 4

Overall sensitivity indices of neurons of the best regression neural network reflecting the multitarget dependence of SERT affinity of known compounds on their docking energies at 24 sites of 20 relevant biotargets

Биомишень	Sens _{Gen} ¹	Биомишень	Sens _{Gen} ¹	Биомишень	Sens _{Gen} ¹
Biotarget	Sens _{Gen} ¹	Biotarget	Sens _{Gen} ¹	Biotarget	Sens _{Gen} ¹
ADRA1A	1.70	GABAR - Gaba	1.10	MAPK11	1.48
AMPA	2.00	GAT1	1.89	NET	1.03
CHRM1	1.26	HTR2A - Alo	2.12	NHE1	1.13
DAT	1.00	HTR2A - Ser	1.27	NMDA - Block	1.74
DRD1	1.41	HTR2C	1.61	NMDA - GLU	1.37
DRD2	1.19	HTR3A	1.49	NMDA - GLY	1.22
EGFR	1.31	JAK2	1.41	ROCK2	1.76
GABAR - Benz	1.26	JAK3	1.15	SLC18A2	1.88

Примечание. 1. Общая чувствительность нейрона, усл. ед.
Note. 1. Average sensitivity of a neuron, conventional units.

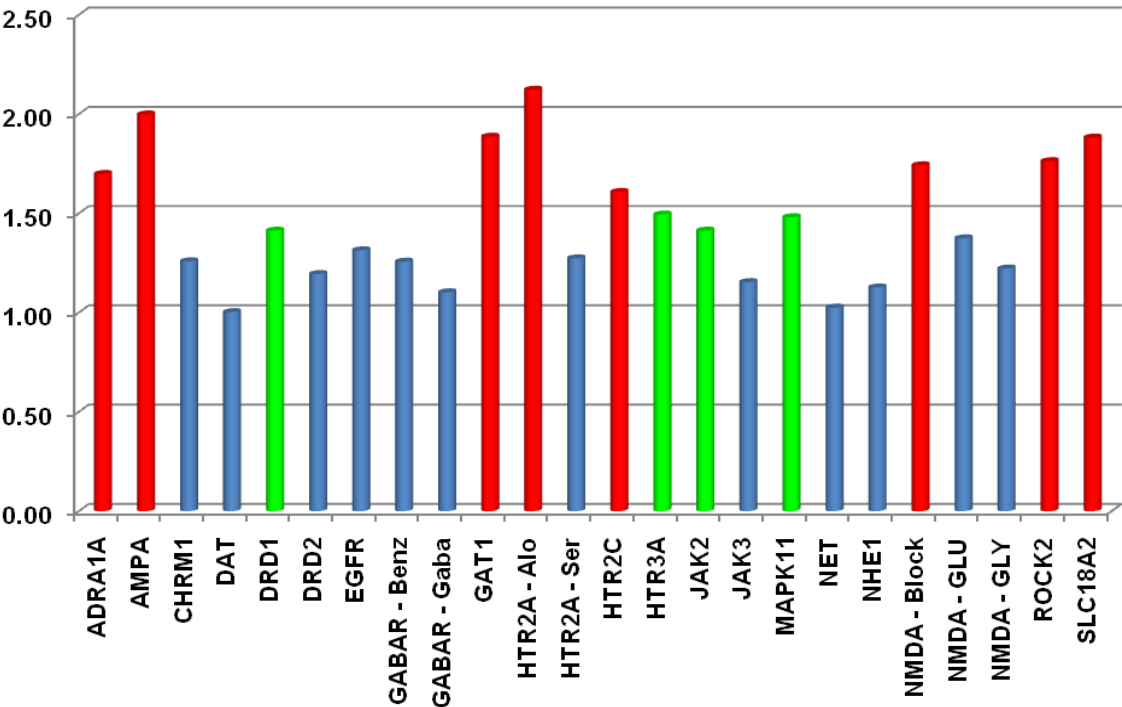


Рисунок 1. Показатели общей чувствительности нейронов лучшей регрессионной нейронной сети, отражающей мультитаргетную зависимость SERT-аффинитета известных соединений от их энергий докинга в 24 сайта 20 релевантных биомишеней

Figure 1. Overall sensitivity indices of neurons of the best regression neural network reflecting the multitarget dependence of SERT affinity of known compounds on their docking energies at 24 sites of 20 relevant biotargets

Таблица 5

Показатели средней пошаговой чувствительности нейронов лучшей регрессионной нейронной сети, отражающей мультитаргетную зависимость SERT-аффинитета известных соединений от их энергий докинга в 24 сайта 20 релевантных биомишеней

Table 5

Average stepwise sensitivity indices of neurons of the best regression neural network reflecting the multitarget dependence of SERT affinity of known compounds on their docking energies at 24 sites of 20 relevant biotargets

Биомишень	Sens _{Mean 1}	Биомишень	Sens _{Mean 1}	Биомишень	Sens _{Mean 1}
Biotarget	Sens _{Mean 1}	Biotarget	Sens _{Mean 1}	Biotarget	Sens _{Mean 1}
ADRA1A	0.245	GABAR - Gaba	-0.091	MAPK11	-0.342
AMPA	0.265	GAT1	0.002	NET	0.033
CHRM1	0.147	HTR2A – Alo	0.108	NHE1	0.032
DAT	0.012	HTR2A – Ser	-0.277	NMDA - Block	-0.061
DRD1	0.424	HTR2C	-0.436	NMDA - GLU	0.097
DRD2	-0.178	HTR3A	0.328	NMDA - GLY	-0.187
EGFR	-0.593	JAK2	-0.238	ROCK2	-0.271
GABAR - Benz	0.129	JAK3	0.208	SLC18A2	-0.103

Примечание. 1. Средняя пошаговая чувствительность нейрона, усл. ед.

Note. 1. Average step sensitivity of a neuron, conventional units.

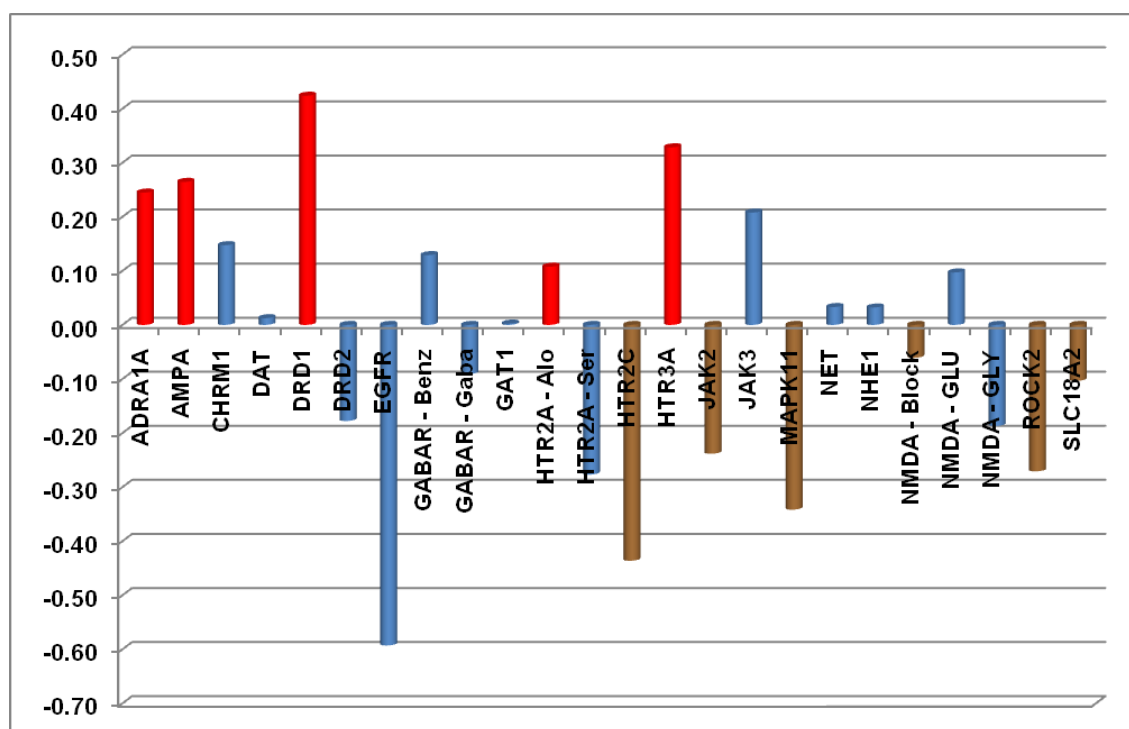


Рисунок 2. Показатели средней пошаговой чувствительности нейронов лучшей регрессионной нейронной сети, отражающей мультитаргетную зависимость SERT-аффинитета известных соединений от их энергий докинга в 24 сайта 20 релевантных биомишеней

Figure 2. Average stepwise sensitivity of neurons of the best regression neural network reflecting the multitarget dependence of SERT affinity of known compounds on their docking energies at 24 sites of 20 relevant biotargets

Как видно из полученных данных, среди 12 существенно влияющих на SERT-аффинитет биомишеней положительное влияние на его формирование оказывают пять биомишеней (выделены красным): ADRA1A, AMPA, DRD1, HTR2A-Alo и HTR3A. Среди 12 существенно влияющих на SERT-аффинитет биомишеней отрицательное влияние на его формирование оказывают шесть биомишеней (выделены

желтым или коричневым): HTR2C, JAK2, MAPK11, NMDA-Block, ROCK2, SLC18A2. Направление влияния на SERT-аффинитет одной ключевой биомишени GAT1 однозначно определить сложно – скорее всего, очень слабо положительное.

Выявленные мишени играют ключевую роль в регуляции серотонинергических эффектов при клеточном стрессе через взаимодействие с нейрональными, иммунными и метаболическими процессами. ADRA1A ($\alpha 1$ -адренорецептор) усиливает миграцию моноцитов и синтез провоспалительных цитокинов, что способствует поддержанию воспалительного ответа и взаимодействию с серотонинергической системой при стрессе. AMPA-рецепторы, будучи ключевыми компонентами глутаматной системы, участвуют в модуляции нейрональной пластичности и опосредованной серотином активации антиоксидантных процессов, необходимых для выживания клеток при оксидативном стрессе. В свою очередь, DRD1, активируя дофаминергические пути, способствует улучшению межсистемного взаимодействия с серотонинергической системой и поддерживает пролиферацию CD4⁺ Т-клеток, что важно для иммунной адаптации при воспалительных процессах.

Серотониновые рецепторы HTR2A-Alo и HTR3A играют центральную роль в модуляции нейровоспаления и иммунного ответа. HTR2A усиливает провоспалительную активность и миграцию эозинофилов, способствуя быстрому привлечению иммунных клеток к месту повреждения. HTR3A, будучи ионотропным рецептором, ускоряет передачу сигналов и регулирует активность нейронов в условиях стресса, ограничивая неблагоприятные последствия дисбаланса серотонина. Совокупно, активация этих биомишеней способствует адаптивной регуляции нейрональных и иммунных процессов, что критически важно для сохранения гомеостаза при стрессе.

Выводы

1. Построены оптимизированные 3D-модели 3404 известных соединений, испытанных на SERT-ингибирующую активность.
2. Выявлена 21 биомишень, релевантная SERT-ингибирующей активности известных соединений, найдены 25 сайтов связывания этих биомишеней и определены ключевые связывающие аминокислоты этих сайтов.
3. Среди 478 экспериментальных 3D-моделей 21 релевантной биомишени отобраны 68 валидных 3D-моделей белков-мишеней, релевантных SERT ингибирующей активности.
4. Выполнен ансамблевый докинг оптимизированных 3D-структур 3404 известных соединений в 25 сайтов связывания 68 валидных экспериментальных 3D-моделей 21 релевантного белка-мишеней, вычислены минимальные энергии докинга и сформирована обучающая выборка по аффинности 3404 известных соединений к SERT и их аффинности к 24 сайтам остальных 20 релевантных биомишеней.
5. Проведено обучение 7500 регрессионных нейронных сетей, найдено 750 валидных нейросетей, выполнено тестирование точности этих нейросетей и найдена лучшая регрессионная нейронная сеть, описывающая зависимость расчетной SERT-аффинности известных соединений от расчетной аффинности этих же соединений к 24 сайтам 20 релевантных биомишеней, имеющая коэффициент корреляции на объединенной выборке $R_{Total}=0.885$ и статистическую достоверность $p<5\cdot 10^{-7}$.
6. Проведен анализ чувствительности найденной регрессионной нейросети, выявлены 12 ключевых биомишеней, наиболее существенно влияющих на аффинность к SERT: ADRA1A, AMPA, DRD1, GAT1, HTR2A-Alo, HTR2C, HTR3A, JAK2, MAPK11, NMDA-Block, ROCK2, SLC18A2. Из них 6 мишеней характеризуются положительным влиянием (ADRA1A, AMPA, DRD1, GAT1, HTR2A-Alo, HTR3A) и 6 мишеней характеризуются отрицательным влиянием (HTR2C, JAK2, MAPK11, NMDA-Block, ROCK2, SLC18A2).
7. Выявленные ключевые биомишени определяют мультитаргетный механизм серотонинергической регуляции клеточного стресса при воспалении и различных функциональных расстройствах.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации № FENU-2023-0014 (2023014ГЗ) «Исследование новых серотонинергических механизмов клеточного стресса при воспалении и функциональных расстройствах различного генеза».

ЛИТЕРАТУРА

1. Gusev E., Zhuravleva Y. Inflammation: A New Look at an Old Problem. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(9): 4596. DOI: 10.3390/ijms23094596.
2. Gusev E., Sarapultsev A. Interplay of G-proteins and Serotonin in the Neuroimmunoinflammatory Model of Chronic Stress and Depression: A Narrative Review. *Current Pharmaceutical Design*. 2024; 30(3): 180-214. DOI: 10.2174/0113816128285578231218102020.
3. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Kochetkov A.N., Perfilev M.A., Koroleva A.R. Consensus ensemble neural network multitarget model of RAGE inhibitory activity of chemical compounds. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2021; 15(4): 281-289. DOI: 10.1134/S1990750821040107.
4. Vassiliev P.M., Maltsev D.V., Spasov A.A., Perfilev M.A., Skripka M.O., Kochetkov A.N. Consensus Ensemble Multitarget Neural Network Model of Anxiolytic Activity of Chemical Compounds and Its Use for Multitarget Pharmacophore Design. *Pharmaceuticals*. 2023; 16(5): 731. DOI: 10.3390/ph16050731.
5. Филимонов Д.А., Поройков В.В., Глориозова Т.А., Лагунин А.А. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ PASS № 2006613275 от 15.09.2006. – М., Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам.
6. Лагунин А.А., Поройков В.В., Филимонов Д.А., Глориозова Т.А. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ PharmaExpert № 2006613590 от 16.10.2006. – М., Федеральная служба по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам.
7. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Kosolapov V.A., Kucheryavenko A.F., Gurova N.A., Anisimova V.A. Consensus Drug Design Using IT Microcosm. In: *Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine* (L. Gorb, V. Kuz'min, E. Muratov Eds.): Dordrecht (Netherlands): Springer Science + Business Media; 2014: 369-431.
8. Vasilyev P.M., Luzina O.A., Babkov D.A., Appazova D.T., Salakhutdinov N.F., Spasov A.A. Studying Dependences Between the Chemotype Structure of Some Natural Compounds and the Spectrum of Their Targeted Activities Correlated with the Hypoglycemic Effect. *Journal of Structural Chemistry*. 2019; 60(11): 1827-1832. DOI: 10.1134/S0022476619110179.
9. Csizmadia F. JChem: Java applets and modules supporting chemical database handling from web browsers. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2000; 40(2):323-324. DOI: 10.1021/ci9902696.
10. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. *Journal of Molecular Modeling*. 2013; 19(1): 1-32. DOI: 10.1007/s00894-012-1667-x.
11. Dallakyan S., Olson A.J. Small-molecule library screening by docking with PyRx. *Methods in Molecular Biology*. 2015; 1263: 243-250. DOI: 10.1007/978-1-4939-2269-7_19.
12. Laskowski R.A., Swindells M.B. LigPlot+: multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery. *Journal of Chemical Information and Modeling*. 2011; 51(10): 2778-2786. DOI: 10.1021/ci200227u.
13. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *Journal of Computational Chemistry*. 2010; 31(2): 455-461. DOI: 10.1002/jcc.21334.
14. Hilbe J.M. Statistica 7: an overview. *The American Statistician*. 2007; 61(1): 91-94.
15. Васильев П.М., Сарапульцев А.П., Комелькова М.В. и др. Свидетельство о государственной регистрации базы данных «Ингибиторы серотонинового транспортера SERT» № 2024621764 от 22.04.2024. Официальный бюллетень «Программы для ЭВМ. БД. ТИМС». 2024; 5.
16. Sarapultsev A., Vassiliev P., Grinchii D., Kiss A., Mach M., Osacka J., Balloova A., Paliokha R., Kochetkov A., Sidorova L., Sarapultsev P., Chupakhin O., Rantsev M., Spasov A., Dremencov E. Combined in silico, ex vivo, and in vivo Assessment of L-17, a Thiadiazine Derivative with Putative Neuro- and Cardioprotective and Antidepressant Effects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(24): 13626. DOI: 10.3390/ijms222413626.
17. Vasil'ev P.M., Kochetkov A.N., Yanaliev L.R., Vorfolomeeva V.V., Babkova V.A., Butov G.M., Burmistrov V.V., Popov O.A. Hierarchical Assessment of the Structural Similarity of Pharmacologically Active Compounds. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2021; 54(10): 1019-1023. DOI: 10.1007/s11094-021-02314-2.
18. Колмогоров А.Н. О представлении непрерывных функций нескольких переменных в виде суперпозиции непрерывных функций одного переменного. *Доклады АН СССР*. 1958; 114(5): 953-956.

Авторы

Васильев Павел Михайлович

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доктор биологических наук, старший научный сотрудник ВАК (доцент)

Заведующий лабораторией информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством

pvassilev@mail.ru

Волгоград, Российская Федерация

Сарапульцев Алексей Петрович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук

Доктор биологических наук

Заведующий лабораторией иммунопатофизиологии ИИФ УрО РАН

a.sarapultsev@gmail.com

Екатеринбург, Российская Федерация

Комелькова Мария Владимировна

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»

Доктор биологических наук

Старший научный сотрудник научно-образовательного Российско-китайского центра системной патологии ЮУрГУ

mkomelkova@mail.ru

Челябинск, Российская Федерация

Перфильев Максим Алексеевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Младший научный сотрудник лаборатории информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством

maxim.firu@yandex.com

Волгоград, Российская Федерация

Кочетков Андрей Николаевич

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Системный администратор лаборатории информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств Научного центра инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством

akoscha@mail.ru

Волгоград, Российская Федерация

Сарапульцев Герман Петрович

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук

Аспирант

dr.sarapultsev@gmail.com
Екатеринбург, Российская Федерация

Федоров Станислав Анатольевич
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»
Лаборант-исследователь управления научной и инновационной деятельности
fedorovstas2016@yandex.ru
Челябинск, Российская Федерация

Платковский Павел Олегович
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)»
Лаборант-исследователь управления научной и инновационной деятельности
paw.platkovski@yandex.ru
Челябинск, Российская Федерация

Утепова Ирина Александровна
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Доктор химических наук, доцент
Профессор
irina-utepova@yandex.ru
Екатеринбург, Российская Федерация

Деев Сергей Леонидович
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б.Н. Ельцина»
Кандидат химических наук, доцент
Доцент
deevsl@yandex.ru
Екатеринбург, Российская Федерация

***P.M. Vassiliev^{1,2}, A.P. Sarapultsev^{1,3}, M.V. Komelkova¹, M.A. Perfilev^{1,2},
A.N. Kochetkov², G.P. Sarapultsev³, S.A. Fedorov¹, P.O. Platkovski¹,
I.A. Uteпова^{1,4}, S.L. Deev⁴***

NEURAL NETWORK MODELING OF MULTI-TARGET SEROTONERGIC MECHANISM OF CELLULAR STRESS

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «South Ural State University (national research university)», Chelyabinsk, Russian Federation;

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Volgograd, Russian Federation;

³ Federal State Budgetary Scientific Institution Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation;

⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Ural Federal University named after the first President of Russia B.N.Yeltsin», Ekaterinburg, Russian Federation

Abstract. Aim. Construction of a neural network multi-target regression model of the dependence of the SERT affinity of chemical compounds on the energies of their docking into relevant biotargets, sensitivity

analysis of the resulting model and identification of key biotargets that most significantly affect the affinity of compounds to the serotonin transporter. **Materials and Methods.** Data on 2D structure and SERT inhibitory activity of 3436 known compounds and drugs; 478 3D models of human target proteins relevant to SERT inhibitory activity; 10 original and licensed computer programs. The following were performed: construction of optimized 3D models of SERT inhibitory compounds and drugs; identification of biotargets relevant to SERT inhibitory activity; finding binding sites and valid 3D models of these biotargets; ensemble docking of known SERT inhibitors to relevant biotargets, calculation of minimum docking energies, formation of a training set; training and testing of regression neural networks, selection of the best neural network; sensitivity analysis of the neural network multi-target model, identification of key biotargets that significantly affect SERT affinity. **Results.** 21 biotargets relevant to SERT inhibitory activity were identified, 25 binding sites were revealed for them, 68 valid 3D models were found. Ensemble docking of known SERT inhibitors into relevant biotargets was performed, a training set was formed. 7500 neural networks were trained, a regression neural network model of the dependence of SERT affinity of compounds on their affinity to 24 sites of 20 relevant biotargets was built, having a correlation coefficient $R_{Total}=0.885$ and statistical significance $p<5\cdot 10^{-7}$. A sensitivity analysis of this model was performed, 12 key biotargets were identified that most significantly affect SERT affinity. **Conclusions.** Using artificial intelligence methods, 12 key biotargets were found that most significantly affect the affinity to SERT, of which six targets are characterized by a positive effect (ADRA1A, AMPA, DRD1, GAT1, HTR2A A1o, HTR3A) and six targets are characterized by a negative effect (HTR2C, JAK2, MAPK11, NMDA Block, ROCK2, SLC18A2). These biotargets reflect the multitarget mechanism of serotonergic regulation of cellular stress in inflammation and various functional disorders.

Keywords: artificial neural networks, serotonin transporter inhibitors, relevant biotargets, docking, serotonergic mechanisms of cellular stress

There is no conflict of interest.

Contact details of the corresponding author:

Alexey P. Sarapultsev

a.sarapultsev@gmail.com

Received: 28.11.2024

For citation: Vassiliev P.M., Sarapultsev A.P., Komelkova M.V., Perfilov M.A., Kochetkov A.N., Sarapultsev G.P., Fedorov S.A., Platkovski P.O., Utepova I.A., Deev S.L. Neural network modeling of multi-target serotonergic mechanism of cellular stress. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2025, Vol. 22, no. 1, pp. 73–91. DOI: 10.22138/2500-0918-2025-22-1-73-91 (In Russ)

REFERENCES

1. Gusev E., Zhuravleva Y. Inflammation: A New Look at an Old Problem. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23(9): 4596. DOI: 10.3390/ijms23094596.
2. Gusev E, Sarapultsev A. Interplay of G-proteins and Serotonin in the Neuroimmunoinflammatory Model of Chronic Stress and Depression: A Narrative Review. *Current Pharmaceutical Design*. 2024; 30(3): 180-214. DOI: 10.2174/0113816128285578231218102020.
3. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Kochetkov A.N., Perfilov M.A., Koroleva A.R. Consensus ensemble neural network multitarget model of RAGE inhibitory activity of chemical compounds. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2021; 15(4): 281-289. DOI: 10.1134/S1990750821040107.
4. Vassiliev P.M., Maltsev D.V., Spasov A.A., Perfilov M.A., Skripka M.O., Kochetkov A.N. Consensus Ensemble Multitarget Neural Network Model of Anxiolytic Activity of Chemical Compounds and Its Use for Multitarget Pharmacophore Design. *Pharmaceuticals*. 2023; 16(5): 731. DOI: 10.3390/ph16050731.
5. Filimonov D.A., Poroikov V.V., Gloriosova T.A., Lagunin A.A. Certificate of official registration of the computer program PASS No. 2006613275 dated 15.09.2006. – M., Federal Service for Intellectual Property, Patents and Trademarks. [Filimonov D.A., Poroykov V.V., Gloriozova T.A., Lagunin A.A. Svidetel'stvo ob ofitsial'noy registratsii programmy dlya EVM PASS № 2006613275 ot 15.09.2006. – M., Federal'naya sluzhba po intellektual'noy sobstvennosti, patentam i tovarnym znakam.] (In Rus.).
6. Lagunin A.A., Poroikov V.V., Filimonov D.A., Gloriosova T.A. Certificate of official registration of the computer program PharmaExpert No. 2006613590 dated 16.10.2006. – M., Federal Service for Intellectual

Property, Patents and Trademarks. [Lagunin A.A., Poroykov V.V., Filimonov D.A., Glorizova T.A. Svidetel'stvo ob ofitsial'noy registratsii programmy dlya EVM PharmaExpert № 2006613590 ot 16.10.2006. – M., Federal'naya sluzhba po intellektual'noy sobstvennosti, patentam i tovarnym znakam.] (In Rus.).

7. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Kosolapov V.A., Kucheryavenko A.F., Gurova N.A., Anisimova V.A. Consensus Drug Design Using IT Microcosm. In: Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine (L. Gorb, V. Kuz'min, E. Muratov Eds.): Dordrecht (Netherlands): Springer Science + Business Media; 2014: 369-431.

8. Vasilyev P.M., Luzina O.A., Babkov D.A., Appazova D.T., Salakhutdinov N.F., Spasov A.A. Studying Dependences Between the Chemotype Structure of Some Natural Compounds and the Spectrum of Their Targeted Activities Correlated with the Hypoglycemic Effect. Journal of Structural Chemistry. 2019; 60(11): 1827-1832. DOI: 10.1134/S0022476619110179.

9. Csizmadia F. JChem: Java applets and modules supporting chemical database handling from web browsers. Journal of Chemical Information and Modeling. 2000; 40(2):323-324. DOI: 10.1021/ci9902696.

10. Stewart J.J.P. Optimization of parameters for semiempirical methods VI: more modifications to the NDDO approximations and re-optimization of parameters. Journal of Molecular Modeling. 2013; 19(1): 1-32. DOI: 10.1007/s00894-012-1667-x.

11. Dallakyan S., Olson A.J. Small-molecule library screening by docking with PyRx. Methods in Molecular Biology. 2015; 1263: 243-250. DOI: 10.1007/978-1-4939-2269-7_19.

12. Laskowski R.A., Swindells M.B. LigPlot+: multiple ligand-protein interaction diagrams for drug discovery. Journal of Chemical Information and Modeling. 2011; 51(10): 2778-2786. DOI: 10.1021/ci200227u.

13. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. Journal of Computational Chemistry. 2010; 31(2): 455-461. DOI: 10.1002/jcc.21334.

14. Hilbe J.M. Statistica 7: an overview. The American Statistician. 2007; 61(1): 91-94.

15. Vassiliev P.M., Sarapultsev A.P., Komelkova M.V. et al. Certificate of state registration of the database "Serotonin transporter inhibitors SERT" No. 2024621764 dated 04.22.2024. Official bulletin "Computer programs. DB. TIMS". 2024; 5. [Vasil'yev P.M., Sarapul'tsev A.P., Komel'kova M.V. i dr. Svidetel'stvo o gosudarstvennoy registratsii bazy dannykh «Ingibitory serotoninovogo trasportera SERT» № 2024621764 ot 22.04.2024. Ofitsial'nyy byulleten' «Programmy dlya EVM. BD. TIMS». 2024; 5.] (In Rus.).

16. Sarapultsev A., Vassiliev P., Grinchii D., Kiss A., Mach M., Osacka J., Balloova A., Paliokha R., Kochetkov A., Sidorova L., Sarapultsev P., Chupakhin O., Rantsev M., Spasov A., Dremencov E. Combined in silico, ex vivo, and in vivo Assessment of L-17, a Thiadiazine Derivative with Putative Neuro- and Cardioprotective and Antidepressant Effects. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22(24): 13626. DOI: 10.3390/ijms222413626.

17. Vasil'ev P.M., Kochetkov A.N., Yanalieva L.R., Vorfolomeeva V.V., Babkova V.A., Butov G.M., Burmistrov V.V., Popov O.A. Hierarchical Assessment of the Structural Similarity of Pharmacologically Active Compounds. Pharmaceutical Chemistry Journal. 2021; 54(10): 1019-1023. DOI: 10.1007/s11094-021-02314-2.

18. Kolmogorov A.N. On the representation of continuous functions of several variables in the form of a superposition of continuous functions of one variable. Reports of the USSR Academy of Sciences. 1958; 114(5): 953-956. [Kolmogorov A.N. O predstavlenii nepreryvnykh funktsiy neskol'kikh peremennykh v vide superpozitsii nepreryvnykh funktsiy odnogo peremennogo. Doklady AN SSSR. 1958; 114(5): 953-956.] (In Rus.).

Authors

Pavel M. Vassiliev

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Doctor of Biological Sciences, senior researcher at the Higher Attestation Commission (Associate Professor)

Head of Laboratory for Information Technology in Pharmacology and Computer Modeling of Drugs for Research Center of Innovative Medicines with Pilot Industrial Production

pvasilev@mail.ru

Volgograd, Russian Federation

Alexey P. Sarapultsev

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Doctor of Biological Sciences

Head of Laboratory of Immunopathophysiology of IIP UB RAS

a.sarapultsev@gmail.com

Yekaterinburg, Russian Federation

Mariia V. Komelkova

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «South Ural State University (national research university)»

Doctor of Biological Sciences

Senior Researcher of Russian-Chinese Education and Research Center of System Pathology

mkomelkova@mail.ru

Chelyabinsk, Russian Federation

Maksim A. Perfilev

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

Junior researcher of Laboratory for Information Technology in Pharmacology and Computer Modeling of Drugs for Research Center of Innovative Medicines with Pilot Industrial Production

maxim.firu@yandex.com

Volgograd, Russian Federation

Andrey N. Kochetkov

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation

System administrator of Laboratory for Information Technology in Pharmacology and Computer Modeling of Drugs for Research Center of Innovative Medicines with Pilot Industrial Production

akocha@mail.ru

Volgograd, Russian Federation

German P. Sarapultsev

Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences

Graduate student

dr.sarapultsev@gmail.com

Yekaterinburg, Russian Federation

Stanislav A. Fedorov

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «South Ural State University (national research university)»

Laboratory research assistant at the Department of Scientific and Innovative Activities

fedorovstas2016@yandex.ru

Chelyabinsk, Russian Federation

Pavel O. Platkovski

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «South Ural State University (national research university)»

Laboratory research assistant at the Department of Scientific and Innovative Activities

paw.platkovski@yandex.ru

Chelyabinsk, Russian Federation

Irina A. Utepova

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Ural Federal University named after the first President of Russia B.N.Yeltsin»

Doctor of Chemical Sciences, Associate Professor

Professor

irina-utepova@yandex.ru

Yekaterinburg, Russian Federation

Sergey L. Deev

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Ural Federal University named after the first President of Russia B.N.Yeltsin»

PhD, Associate Professor

Associate Professor

deevsl@yandex.ru

Yekaterinburg, Russian Federation