

П.М. Васильев, А.В. Голубева, М.А. Перфильев, А.Н. Кочетков

ПОЛНОСВЯЗНАЯ СВЕРТОЧНАЯ КОРРЕЛЯЦИОННАЯ НЕЙРОННАЯ СЕТЬ НА ОСНОВЕ СПЕКТРА ЭНЕРГИЙ МНОЖЕСТВЕННОГО ДОКИНГА: НОВАЯ МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

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

Резюме. Цель исследования. Разработка новой архитектуры полносвязной сверточной нейронной сети на основе корреляционной свертки спектров энергий множественного докинга для поиска *in silico* биологически активных соединений. **Материалы.** Верифицированные данные по структуре и антимикробной активности в отношении *S. aureus* 254 известных соединений, структурно сходных с изучаемым скаффолдом хиназолинона; валидированная 3D-модель пептиддеформилазы *S. aureus*. **Методы.** Новый разработанный алгоритм построения полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети на основе спектров энергий множественного докинга. В программе MSite проведено построение на 3D-модели пептиддеформилазы пространств для множественного докинга. В программе AutoDock Vina выполнен ансамблевый множественный докинг известных *S. aureus* антимикробных соединений в пептиддеформилазу, сформированы спектры энергий их множественного докинга. С помощью программы FCCorNet на полученных данных построена полносвязная сверточная корреляционная нейронная сеть и вычислены значения энергий этой нейросети. В программе AutoDock Vina выполнен ансамблевый простой докинг известных *S. aureus* антимикробных соединений в специфический сайт связывания пептиддеформилазы. Методами однофакторного дисперсионного, дискриминантного, кластерного и ROC анализов исследованы зависимости выраженной антимикробной активности химических соединений от энергий полносвязной нейронной сети и от энергий простого докинга в сайт связывания пептиддеформилазы *S. aureus*. **Результаты.** Разработан алгоритм построения по спектрам энергий множественного докинга полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети. На валидной 3D модели пептиддеформилазы *S. aureus* построены 27 пространств для множественного докинга. Выполнен ансамблевый множественный докинг 254 известных *S. aureus* антимикробных соединений в 27 пространств пептиддеформилазы. Выполнено построение полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети, отражающей зависимость выраженной антимикробной активности химических соединений от энергии этой сети. С использованием четырех методов многомерного статистического анализа проведено исследование построенной для пептиддеформилазы нейронной сети и осуществлено тестирование ее точности в сравнении с результатами использования простого докинга. Показана очень высокая статистическая достоверность $p=5,37 \cdot 10^{-14}$ использования разработанной методологии для оценки аффинности лигандов к биомишени. По всем показателям точность поиска активных соединений с использованием энергии полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети на основе множественного докинга превосходит точность модели, построенной на основе энергии простого докинга в специфический сайт связывания. **Выводы.** Разработан новый метод искусственного интеллекта для поиска *in silico* биологически активных веществ на основе полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети и спектров энергий множественного докинга.

Ключевые слова: искусственный интеллект, биологически активные соединения, полносвязная сверточная нейронная сеть, спектр энергий множественного докинга, корреляционная свертка

Конфликт интересов отсутствует.

Контактная информация автора, ответственного за переписку:

Васильев Павел Михайлович

pvassiliev@mail.ru

Дата поступления: 28.04.2025

Образец цитирования:

Васильев П.М., Голубева А.В., Перфильев М.А., Кочетков А.Н. Полносвязная сверточная корреляционная нейронная сеть на основе спектра энергий множественного докинга: новый метод искусственного интеллекта в поиске биологически активных веществ. [Электронный ресурс] Вестник уральской медицинской академической науки. 2025, Том 22, № 3, с. 279–293, DOI: 10.22138/2500-0918-2025-22-3-279-293

Введение

В мире методы машинного обучения и технологии искусственных нейронных сетей повсеместно применяются в многочисленных научных исследованиях для поиска биологически активных веществ [1]. Для этого обычно используются общеизвестные архитектуры нейронных сетей, в том числе сверточные нейронные сети, разработанные для анализа изображений и зрительных образов [2].

Необходимо отметить, что при нейросетевом моделировании биологически активных соединений разнообразие, внутренний физический смысл и общая структура химико-биологической информации может весьма существенно отличаться от достаточно однородных пикселизованных данных, получаемых при обработке изображений. Следовательно, разработка новых методов построения нейросетевых моделей, описывающих зависимости между биологической активностью и структурой химических соединений, является актуальной и научно востребованной задачей.

В нашей работе [3] было показано, что спектр энергий докинга в множество пространств, построенных по всему объему биомишени, является статистически очень достоверной метрикой аффинности лигандов. В связи с этим возникла необходимость создания на основе спектров энергий множественного докинга новой архитектуры нейронной сети для поиска *in silico* биологически активных соединений.

При выполнении исследований по изучению антимикробной активности производных хиназолинона особый интерес в качестве целевой биомишени вызвала пептиддеформилаза *Staphylococcus aureus*. Этот белок относится к классу металлоферментов, он катализирует отщепление формильной группы с N-конца метионина синтезированных в процессе трансляции полипептидов. Данный этап является критическим в жизнедеятельности микроорганизмов, поскольку от него зависит дальнейшее созревание через механизмы посттрансляционной модификации синтезированных функциональных белков [4, 5]. Доказана эссенциальность данного белка в базовом метаболизме микроорганизмов: образование мутаций ведет к замедлению роста, снижению патогенности и гибели [6, 7]. Однако в настоящий момент единственным препаратом, ингибирующим пептиддеформилазу *S. aureus* и проходящим клинические испытания, является Lanopepden (GSK 1322322) [8]. По этим основаниям в качестве модельной биологической активности в настоящем исследовании была выбрана антимикробная активность в отношении *Staphylococcus aureus*, а в качестве релевантной целевой биомишени – пептиддеформилаза.

Цель работы

Разработка новой архитектуры полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети на основе спектров энергий множественного докинга для поиска *in silico* биологически активных соединений.

В качестве модельной биологической активности была выбрана антимикробная активность в отношении *Staphylococcus aureus*, а в качестве релевантной целевой биомишени – пептиддеформилаза.

Проведенное исследование включало следующие основные этапы.

1. Разработка алгоритма построения полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети на основе спектров энергий множественного докинга.

2. Построение оптимизированных 3D-моделей известных соединений с антимикробной активностью в отношении *S. aureus*.

3. Построение по всему объему 3D-модели пептиддеформилазы *S. aureus* пространств для множественного докинга.

4. Выполнение ансамблевого множественного докинга известных антимикробных *S. aureus* соединений в пептиддеформилазу и формирование спектров энергий их множественного докинга.
5. Построение по спектрам энергий множественного докинга в пептиддеформилазу полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети и вычисление значений энергий построенной нейросети.
6. Проведение ансамблевого простого докинга известных *S. aureus* антимикробных соединений в специфический сайт связывания пептиддеформилазы, вычисление их минимальных энергий докинга.
7. Формирование обучающих выборок.
8. Определение методами однофакторного дисперсионного, дискриминантного, кластерного и ROC анализов точности и статистической достоверности построенной полносвязной сверточной корреляционной нейросетевой модели.
9. Определение методами однофакторного дисперсионного, дискриминантного, кластерного и ROC анализов точности и статистической достоверности зависимости выраженного уровня антимикробной активности соединений от значений энергий их простого докинга в специфический сайт пептиддеформилазы.

Материалы и методы исследования

В проведенном исследовании в качестве материалов выступали 2D-структуры 254 известных химических соединений, экспериментально изученных на антимикробную в отношении *S. aureus* активность и структурно сходных с изучаемым скаффолдом хиназолинона; структура валидированной 3D-модели 3U7M пептиддеформилазы *S. aureus* [6].

Для последовательной обработки и анализа данных в настоящем исследовании использовались следующие компьютерные программы: 1) построение методами молекулярной механики конформеров соединений – MarvinSketch 17.1.23 [9]; 2) оптимизация методами квантовой химии конформации соединений – MOPAC2012 [10]; 3) формирование пространств для множественного докинга – оригинальная программа MSite 4.10.23 [3]; 4) выявление ключевых аминокислот сайта связывания – LigPlot+ 1.4.5 [11]; 5) формирование пространства специфического сайта связывания – PyRx 0.8 [12]; 6) простой и множественный ансамблевый докинг – AutoDock Vina 1.1.1 [13]; 7) построение полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети на основе спектра энергий множественного докинга – оригинальная программа FCCorNet 2.2.25; 8) дисперсионный, дискриминантный, и кластерный анализы – Statistica 7 [14]; 9) ROC анализ – MedCalc 11.5.0.0 [15]. Расчеты выполняли с использованием суперкомпьютерной техники общей производительностью ~37 Тфлопс.

Алгоритм построения полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети на основе спектров энергий множественного докинга.

В нашем ранее выполненном исследовании [3] было показано, что спектр энергий докинга соединений в множество пространств, построенных по всему объему белка-мишени, является статистически очень высоко достоверной метрикой аффинности лигандов. Метод множественного докинга моделирует реальный процесс взаимодействия множества молекул вещества со всей поверхностью биомишени в естественных условиях. Весь объем целевого белка разделяется на фиксированное число пространств (в данном алгоритме их $3 \cdot 3 \cdot 3 = 27$) и в каждое такое пространство осуществляется ансамблевый докинг (реализован как пятикратный докинг десяти биологически наиболее выгодных конформаций). Таким образом, в случае N докируемых соединений, эффективное значение энергии множественного докинга соединения l в пространство биомишени i

$$\Delta E_{li} = \min_{j=1}^5 \left(\min_{k=1}^{10} (\Delta E_{lijk}) \right), (1)$$

где l – номер соединения, $l=1...N$; i – номер пространства докинга, $i=1...27$; j – номер докинга, $j=1...5$; k – номер конформации в докинге j , $k=1...10$.

Концепция простейшей нейронной сети была предложена Хэббом в 1949 г. [16]. На основе этой концепции Хопфилд в 1982 г. разработал архитектуру полносвязной нейронной сети с симметричной

матрицей связей [17], в которой нейроны являются бинарными $X_i = \{1, -1\}$, а обучение сети проводится путем минимизации функционала, называемого энергией сети

$$F = \frac{1}{2} \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^M w_{ij} \cdot X_i \cdot X_j, \quad (2)$$

где M – число нейронов (переменных); w_{ij} – веса синапсов (межнейронных связей).

В случае множественного докинга в одну биомшень, рассчитанные по формуле (1) переменные ΔE_{li} можно рассматривать как нейроны полносвязной нейронной сети с симметричной матрицей связей. Они взаимозависимы, поскольку определены для одного и того же белка. В полносвязной нейросети межнейронные связи являются линейными, поэтому значения их весов могут быть вычислены как коэффициенты парных корреляций между значениями сигналов двух связанных нейронов. Таким образом, с учетом граничных условий множественного докинга [3], для соединения l энергия полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети может быть представлена в виде

$$W_l = \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{27} \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^{27} R_{ij} \cdot \Delta E_{li} \cdot \Delta E_{lj}, \quad l = 1 \dots N, \quad (3)$$

где R_{ij} – коэффициент корреляции Пирсона [18] между показателями энергий ΔE_{li} и ΔE_{lj} , $i \neq j$; ΔE_{li} – значение энергии i для соединения l , $l = 1 \dots N$; ΔE_{lj} – значение энергии j для соединения l , $l = 1 \dots N$; N – число соединений.

Построение оптимизированных 3D-моделей известных соединений с антимикробной активностью в отношении *S. aureus*.

Структурные формулы 254 известных экспериментально изученных на *S. aureus* антимикробную активность веществ были отобраны по сходству с изучаемым скаффолдом хиназолинона (рисунок 1) из оригинальной верифицированной базы данных, включающей проверенные химические структуры и значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) 3699 структурно разнородных соединений, найденных в специализированной международной поисковой системе ChEMBL (<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>).

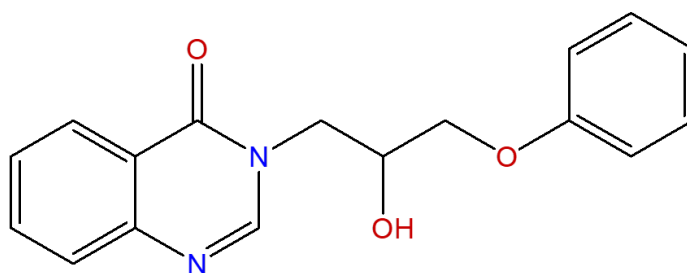


Рисунок 1 – Скаффолд функционализированных производных хиназолин-4(3H)-она
Figure 1 – Scaffold of functionalized quinazolin-4(3H)-one derivatives

Отобранные структуры по QL-модифицированному коэффициенту сходства Танимото [19] соответствовали пороговому значению $T_{QL} > 0.285$.

Для всех 254 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 МОРАС2012 с использованием полуэмпирического квантово-химического метода PM7 [10]. Среди оптимизированных конформеров были отобраны для каждого соединения по одному конформеру с наименьшей общей энергией.

Построение на 3D-модели пептиддеформилазы *S. aureus* пространств для множественного докинга.

В расчетах использовалась экспериментальная 3D-модель пептиддеформилазы *S. aureus* 3U7M [6] – наиболее полная и точная из восьми моделей, найденных в банке данных RCSB PDB (<https://www.rcsb.org/>). На этой модели 3U7M с помощью программы MSite 4.10.23, в соответствии с алгоритмом, подробно описанным в нашей работе [3], были построены 27 пространств для множественного докинга, покрывающие весь объем указанного белка-мишени (рисунок 2). Выявление специфического сайта связывания при множественном докинге не требуется.

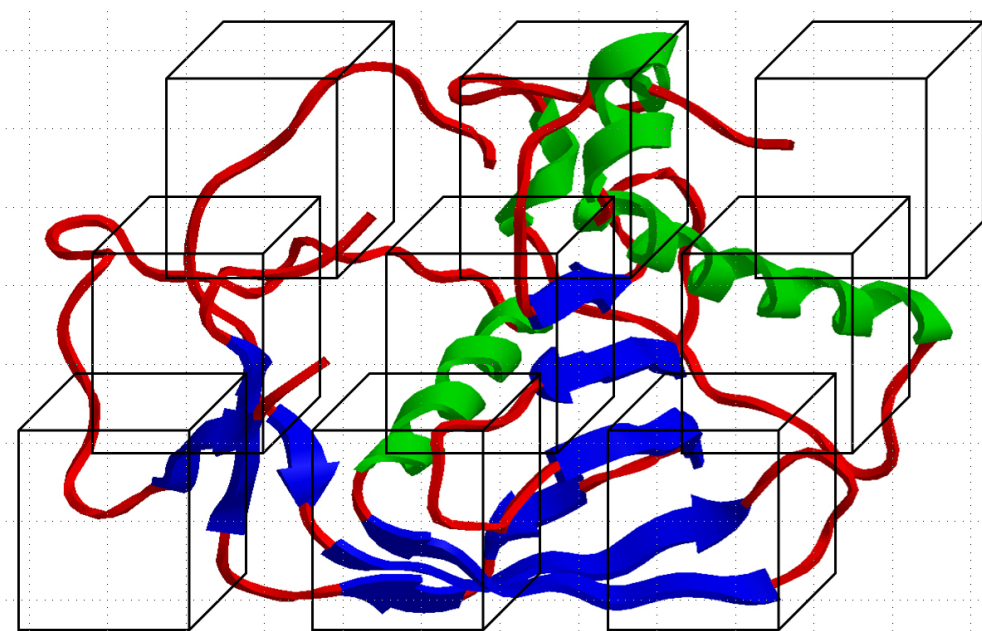


Рисунок 2 – Формирование пространств для множественного докинга на 3D-модели пептиддеформилазы *S. aureus* 3U7M

Figure 2 – Formation of spaces for multiple docking on a 3D model of *S. aureus* peptide deformylase 3U7M

Проведение ансамблевого множественного докинга известных *S. aureus* антимикробных соединений в пептиддеформилазу и формирование спектров энергий их множественного докинга.

Ансамблевый множественный докинг оптимизированных 3D-моделей 254 антимикробных соединений проводили с помощью программы AutoDock Vina 1.1.1 [13] в 27 пространств, сформированных на 3D-модели 3U7M пептиддеформилазы *S. aureus* [6] с помощью программы MSite 4.10.23 [3]. Отдельно для каждого из 27 пространств и каждого из 254 соединений докинг в это пространство выполняли по пять раз, каждый раз в отдельном расчете, с рассмотрением 10 энергетически наиболее выгодных конформаций лиганда. По полученным 50 значениям энергий докинга, в соответствии с формулой (1), определяли эффективное значение энергии множественного докинга ΔE_{ii} для каждого соединения i в каждое пространство i биомишени. Всего для получения $254 \cdot 27 = 6858$ показателей ΔE_{ii} был обработан массив из 342 900 значений энергий докинга.

Построение по спектрам энергий множественного докинга в пептиддеформилазу полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети и вычисление значений энергий построенной нейросети.

Полносвязная сверточная корреляционная нейронная сеть на основе спектра энергий множественного докинга была построена в соответствии с формулой (3) с помощью оригинальной программы FCCorNet 2.2.25.

В процессе построения по полученной для 254 соединений матрице аффинности $254 \cdot 27 = 6858$ значений энергий множественного докинга ΔE_{ii} сначала была рассчитана матрица парных корреляций Пирсона R_{ij} [18] размерностью 27×27 . По смыслу формулы (3), вычисленные значения R_{ij} есть веса синапсов полносвязной нейронной сети, отражающие положительную $R > 0$ или отрицательную $R < 0$ взаимосвязь двух нейронов (показателей энергии множественного докинга). Таким образом, полученная корреляционная матрица задает конкретную реализацию полносвязной сверточной корреля-

ционной нейросети.

С использованием рассчитанной корреляционной матрицы для 254 антимикробных соединений были вычислены 254 значения энергий W_l построенной полносвязной нейронной сети. Значения энергии докинга в подавляющем большинстве случаев принимают отрицательное значение и поэтому все рассчитанные в соответствии с формулой (3) значения энергии W_l будут положительными. Величина W_l нормируется на число сворачиваемых переменных ΔE_l . Таким образом, рассчитанная по формуле (3) на основе спектра энергий множественного докинга энергия полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети W_l по своей сути является интегральной метрикой аффинности лиганда 1 ко всей биомолекуле в целом.

Проведение ансамблевого простого докинга известных *S. aureus* антимикробных соединений в специфический сайт связывания пептиддеформилазы, вычисление их минимальных энергий докинга.

Сначала по всему объему 3D-модели 3U7M [6] с помощью программы PyRx 0.8 [12] было сформировано пространство специфического сайта связывания пептиддеформилазы *S. aureus*. Это пространство покрывают найденные с помощью программы LigPlot+ 1.4.5 [11] ключевые связывающие аминокислоты Arg56, Ser57, Gly58, Val59, Gly60, Gln65, Pro78, Leu105, Glu109, Gly110, Cys111, Leu112, Ile150, Val151, His154, Glu155, His158, Glu185. Далее с помощью программы AutoDock Vina 1.1.1 [13] был проведен ансамблевый простой докинг оптимизированных 3D-моделей 254 антимикробных соединений в специфический сайт связывания пептиддеформилазы *S. aureus*. Простой докинг выполняли по той же самой схеме, что была описана выше для множественного докинга (пятикратный докинг десяти биологически наиболее выгодных конформаций), с вычислением для каждого соединения l одного значения минимальной энергии докинга ΔE_l . Всего для получения 254 показателей ΔE_l был обработан массив из 12 700 значений энергий докинга.

Формирование обучающих выборок.

Были сформированы две обучающие выборки, каждая из которых в качестве целевой включала классификационную переменную, задаваемую метками hm/nhm наличия/отсутствия выраженной (высокой или умеренной) антимикробной активности, что соответствует условию МПК < 112.5 мкг/мл. Граница между классами «высокая или умеренная» и «низкая или отсутствие» антимикробной активности была получена с помощью программы Statistica 7 [14] в результате кластерного анализа методом k-средних [20] показателей МПК известных экспериментально испытанных соединений из созданной оригинальной верифицированной базы данных.

Основная обучающая выборка в качестве независимой переменной включала значения энергий полносвязной сверточной корреляционной нейросети W_l , рассчитанных по формуле (3) на основе спектра энергий множественного докинга в пептиддеформилазу *S. aureus* 254 известных антимикробных соединений.

Сравнительная обучающая выборка в качестве независимой переменной включала значения энергий докинга ΔE_l в специфический сайт связывания пептиддеформилазы *S. aureus* 254 известных антимикробных соединений.

Определение методами однофакторного дисперсионного, дискриминантного, кластерного и ROC анализов точности и статистической достоверности построенной полносвязной сверточной корреляционной нейросетевой модели.

С использованием основной обучающей выборки для выраженного уровня антимикробной активности в программе Statistica 7 [14] был выполнен однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) [21] влияния указанного фактора (антимикробной активности) на энергию полносвязной сверточной корреляционной нейросети W_l . Рассчитаны критерий лямбда Уилкса Λ и соответствующий ему критерий Фишера F и определена статистическая достоверность p .

Для оценки точности прогноза наличия/отсутствия выраженной антимикробной активности в программе Statistica 7 [14] был выполнен дискриминантный анализ [20], в котором независимой переменной также служила энергия полносвязной сверточной корреляционной нейросети W_l . По результатам прогноза на основной обучающей выборке были рассчитаны общая точность прогноза Асс, с помощью программы MedCalc 11.5.0.0 [15] выполнен ROC анализ и рассчитана площадь под кривой AUCROC. С использованием биномиального критерия z [18] оценена статистическая достоверность p точности прогноза.

Основная парадигма молекулярной фармакологии постулирует, что высокая расчетная аффинность лиганда к биомишени соответствует высокому значению биологической активности [22]. В случае сцепленности образов биологической активности и аффинности существует некоторое граничное значение параметра аффинитета $\hat{A}_0$, разделяющее активные и неактивные соединения. Основанное на этом простое решающее правило определяется следующими неравенствами: 1) если $|A_i| < |\hat{A}_0|$, то прогнозируемое соединение принадлежит к классу активных соединений; 2) если же $|A_i| \geq |\hat{A}_0|$, то прогнозируемое соединение принадлежит к классу неактивных соединений.

Энергия полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети W_l является интегральной метрикой аффинности лиганда l ко всей биомишени в целом. На этом основании для определения граничного значения $\hat{W}_0$, разделяющего соединения с выраженной антимикробной активностью от низкоактивных соединений в программе Statistica 7 [14] был проведен кластерный анализ методом k -средних [20] значений W_l . С использованием полученного значения $\hat{W}_0$, произведена классификация соединений на основной обучающей выборке и рассчитаны общая точность прогноза Асс, с помощью программы MedCalc 11.5.0.0 [15] выполнен ROC анализ и рассчитана площадь под кривой AUC_{ROC} . С использованием биномиального критерия z [18] оценена статистическая достоверность p точности прогноза.

Определение методами однофакторного дисперсионного, дискриминантного, кластерного и ROC анализов точности и статистической достоверности зависимости выраженного уровня антимикробной активности соединений от значений энергий их простого докинга в специфический сайт пептиддеформилазы.

При выполнении данного этапа исследования оценка показателей точности и статистической значимости модели, основанной на использовании простого докинга, была проведена с использованием сравнительной обучающей выборки четырьмя указанными методами по описанным выше схемам. В этом случае в качестве независимой переменной служила энергия простого докинга в специфический сайт связывания пептиддеформилазы *S. aureus* ΔE_i . Кластеризацией этого показателя получено граничное значение $\Delta \hat{E}_0$, разделяющего соединения с выраженной антимикробной активностью от низкоактивных соединений.

Результаты и их обсуждение

В рамках подготовки данных построены оптимизированные 3D-модели 254 известных экспериментально изученных на *S. aureus* антимикробную активность веществ, структурно сходных с изучаемым скаффолдом хиназолинона. По всему объему 3D-модели пептиддеформилазы *S. aureus* 3U7M построены 27 пространств для множественного докинга и определено одно пространство специфического сайта связывания.

Проведен ансамблевый множественный докинг 254 указанных антимикробных соединений во все 27 пространств пептиддеформилазы и сформирована матрица спектров энергий множественного докинга, включающая вычисленные по формуле (1) $254 \cdot 27 = 6858$ показателей ΔE_{ii} . Значения ΔE_{ii} охватывают диапазон от -3.5 до -9.6 ккал/моль.

Рассчитаны веса синапсов полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети в виде матрицы размером 27×27 парных корреляций Пирсона R_{ij} между 27 показателями энергий множественного докинга ΔE_{ii} . Значения R_{ij} изменяются в диапазоне от 0.476 до 0.976.

Общая архитектура построенной полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети представлена на рисунке 3.

Для 254 антимикробных соединений по формуле (3) вычислены значения энергий W_l построенной полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети. Показатель W_l принимает значения от 229.1 до 568.2 усл.ед.

Проведен ансамблевый простой докинг 254 антимикробных соединений в специфический сайт связывания пептиддеформилазы и вычислены минимальные энергии докинга ΔE_l . Значения ΔE_l охватывают диапазон от -5.3 до -8.8 ккал/моль.

Следует отметить, что при использовании множественного докинга минимальное найденное значение энергии связывания равно -9.6 ккал/моль, а при использовании простого докинга эта величина составляет -8.8 ккал/моль. Это означает, что в пептиддеформилазе *S. aureus* имеются иные, кроме известного специфического сайта связывания, области взаимодействия, обеспечивающие более вы-

сокий аффинитет антимикробных соединений к данной биомишени. Кроме того, энергия нейросети является более вариативным показателем аффинитета, поскольку минимальное и максимальное значения W_i различаются в 2.48 раза, а соответствующие значения энергии простого докинга ΔE_i – только в 1.66 раза. Таким образом, можно утверждать, что энергия полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети на основе множественного докинга W_i (3) является более гибкой оценкой аффинности антимикробных соединений, чем энергия простого докинга в специфический сайт связывания ΔE_i .

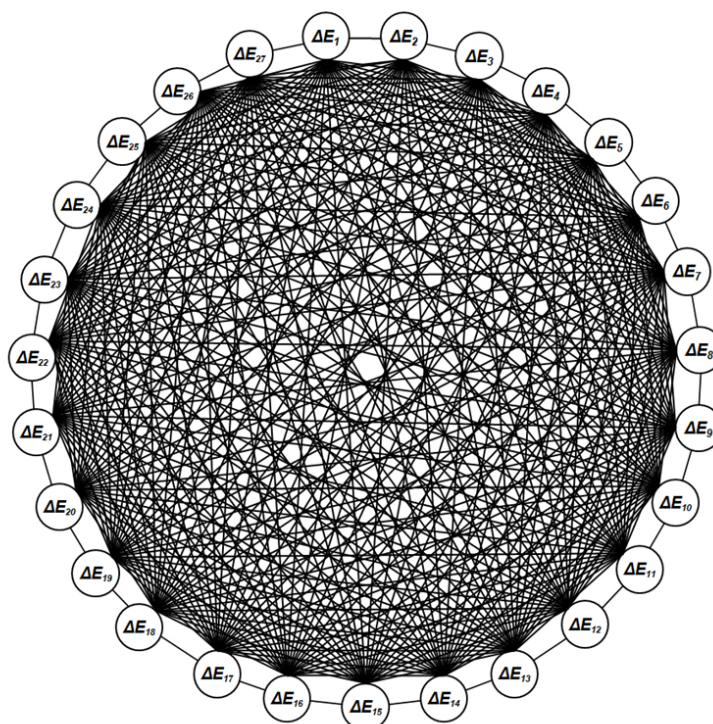


Рисунок 3 – Архитектура полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети на основе спектра энергий множественного докинга

Figure 3 – Architecture of a fully connected convolutional correlation neural network based on the spectrum of energies of multiple docking

Сформирована основная обучающая выборка, включающая 210 соединений с выраженной (высокой или умеренной) *S. aureus* антимикробной активностью (метка уровня активности hm, МПК < 112.5 мкг/мл) и 44 малоактивных соединения (метка уровня активности nhm, МПК > 112.5 мкг/мл). В качестве независимой переменной для каждого соединения приведены значения энергий W_i построенной на основе множественного докинга по всему объему пептиддеформилазы полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети. Кластеризация показателя W_i позволила установить граничное значение $\hat{W}_0$, разделяющее по этому параметру 197 высокоаффинных соединений с $\hat{W}_0 > 323.3$ усл.ед. от 57 низкоаффинных.

Сформирована сравнительная обучающая выборка, включающая те же самые 254 соединения с указанными выше метками уровней активности, но в качестве независимой переменной в ней для каждого соединения приведены значения энергий докинга ΔE_i в специфический сайт связывания пептиддеформилазы. Кластеризация показателя ΔE_i позволила установить граничное значение $\hat{\Delta E}_0$, разделяющее по этому параметру 157 высокоаффинных соединений с $\hat{\Delta E}_0 < -7.25$ ккал/моль от 97 низкоаффинных.

Результаты сравнительной оценки двух моделей зависимости выраженного уровня антимикробной активности химических соединений от двух показателей W_i и ΔE_i их аффинности к пептиддеформилазе *S. aureus* приведены в таблице 1.

Таблица 1

Результаты сравнительной оценки точности и статистической достоверности зависимостей *S. aureus* антимикробной активности от переменных, характеризующих аффинитет химических соединений в отношении пептиддеформилазы

Table 1

Results of a comparative assessment of the accuracy and statistical significance of the dependencies of *S. aureus* antimicrobial activity on variables characterizing the affinity of chemical compounds for peptide deformylase

Показатель достоверности Reliability indicator	Значение для показателя аффинитета Value for affinity indicator	
	Энергия нейросети W1 ¹ Energy of the neural network W1 ¹	Энергия докинга ΔE1 ² Docking energy ΔE1 ²
Однофакторный дисперсионный анализ One-way analysis of variance		
<i>Λ</i> Уилкса <i>Λ</i> Wilks's	0.824	0.842
<i>F</i> (1,252) Фишера <i>F</i> (1,252) Fisher's	54.0	47.4
<i>p</i> ³	2.84·10 ⁻¹²	4.58·10 ⁻¹¹
Дискриминантный анализ Discriminant analysis		
Акк, % ⁴	73.6	71.3
<i>AUC</i> _{ROC} , % ⁵	74.2	73.6
<i>z</i> ⁶	5.30	4.77
<i>p</i> ⁷	5.74·10 ⁻⁸	9.23·10 ⁻⁷
Пороговая классификация ⁸ Threshold classification ⁸		
Акк, % ⁴	83.1	71.3
<i>AUC</i> _{ROC} , % ⁵	76.3	73.6
<i>z</i> ⁶	7.43	4.77
<i>p</i> ⁷	5.37·10 ⁻¹⁴	9.23·10 ⁻⁷

Примечание

1. Энергия полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети.
2. Энергия докинга в специфический сайт связывания.
3. Статистическая достоверность по критерию Фишера [21].
4. Общая точность прогноза на обучающей выборке выраженного уровня активности.
5. Площадь под кривой по данным ROC-анализа.
6. Биномиальный критерий [18].
7. Статистическая достоверность точности прогноза по биномиальному критерию [18].
8. По результатам кластерного анализа.

Note.

1. Energy of a fully connected convolutional correlation neural network.
2. Docking energy into a specific binding site.
3. Statistical significance according to Fisher's criterion [21].
4. Overall prediction accuracy on the training sample of a pronounced activity level.
5. Area under the curve according to ROC analysis data.
6. Binomial criterion [18].
7. Statistical significance of prediction accuracy according to the binomial criterion [18].
8. According to the results of cluster analysis.

По результатам четырех методов – однофакторного дисперсионного анализа, дискриминантного анализа, пороговой классификации с применением кластерного анализа и ROC анализа, все показате-

тели точности и значимости моделей, построенных с использованием энергии полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети на основе спектров энергий множественного докинга W1 являются статистически очень высоко достоверными и превосходят показатели точности и значимости моделей, построенных с использованием энергии простого докинга ΔE_l . При пороговой классификации на основе W1 точность прогноза была максимальной и составила $Acc = 83,1\%$, при статистической достоверности $p = 5,36 \cdot 10^{-14}$; тогда как точность прогноза на основе ΔE_l была $Acc = 71,3\%$, при статистической достоверности $p = 9,23 \cdot 10^{-7}$.

Таким образом, на примере *S. aureus* антимикробной активности, с использованием четырех методов многомерной статистики доказано, что полносвязная сверточная корреляционная нейронная сеть на основе спектров энергий множественного докинга является статистически высоко достоверным валидным методом оценки аффинности химических соединений к заданной биомишени. Модели, построенные с использованием энергии такой сети, являются более точными, чем модели, построенные с использованием энергии простого докинга в специфический сайт связывания биомишени.

Следует отметить, что разработанная методология может быть применена для поиска *in silico* любых мишень-ориентированных биологически или фармакологически активных соединений, при наличии точной валидированной 3D модели белка-мишени. При этом целевой белок может состоять как из одной субъединицы, так и быть мультимерным (например, ионным каналом). С другой стороны, недостаточная точность 3D модели биомишени является ограничением для применения предлагаемой методологии.

Заключение

1. Разработана новая архитектура полносвязной сверточной нейронной сети на основе корреляционной свертки спектров энергий множественного докинга.
2. Методами многомерной статистики доказана валидность использования энергии такой сети как статистически высоко достоверной метрики аффинности химических соединений к заданной биомишени.
3. Как итог, создан новый метод искусственного интеллекта для поиска *in silico* биологически активных веществ на основе полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети и спектров энергий множественного докинга.
4. Разработанная методология может быть применена для поиска мишень-ориентированных соединений с различными видами биологической и фармакологической активности.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения Российской Федерации № 23022400009-9 «Разработка методологии компьютерного поиска мультитаргетных фармакологически активных соединений на основе множественного докинга и технологии сверточных нейронных сетей различной архитектуры».

ЛИТЕРАТУРА

1. Sarkar C., Das B., Rawat V.S., Wahlang J.B., Nongpiur A., Tiewsoh I., Lyngdoh N.M., Das D., Bidarolli M., Sony H.T. Artificial Intelligence and Machine Learning Technology Driven Modern Drug Discovery and Development. International Journal Molecular Sciences. 2023; 24(3): 2026. DOI: 10.3390/ijms24032026.
2. Leijnen S., Van Veen F. The Neural Network Zoo. Proceedings. 2020; 47(4): 9. DOI: 10.3390/proceedings2020047009,
3. Васильев П.М., Кочетков А.Н., Спасов А.А., Перфильев М.А. Спектр энергий множественного докинга как многомерная метрика аффинности химических соединений к фармакологически релевантным биомишеням. Волгоградский научно-медицинский журнал. 2021; 3: 57-61. <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1636976502-bulletin-2021-3-4019.pdf>.
4. Sangshetti J.N., Kalam Khan F.A., Shinde D.B. Peptide deformylase: a new target in antibacterial, antimalarial and anticancer drug discovery. Current Medicinal Chemistry. 2015; 22(2): 214-236. DOI: 10.2174/0929867321666140826115734.
5. Fioulaine S., de Sousa R.A., Maigre L., Hamiche K., Alimi M., Bolla J.-M., Taleb A., Denis A., Pages J.-M., Artaud I., Meinel T., Giglione C. A unique peptide deformylase platform to rationally design

and challenge novel active compounds. *Scientific Reports*. 2016; 6(1): 35429. DOI: 10.1038/srep35429.

6. Lee S.J., Lee S.-J., Lee S.K., Yoon H.-J., Lee H.H., Kim K.K., Lee B.J., Lee B.I., Suh S.W. Structures of *Staphylococcus aureus* peptide deformylase in complex with two classes of new inhibitors. *Acta Crystallographica Section D - Structural Biology*. 2012; 68(7): 784-793. DOI: 10.1107/S0907444912011912.

7. Che X., Hu J., Wang L., Zhu Z., Xu Q., Lv J., Fu Z., Sun Y., Sun J., Lin G., Lu R., Yao Z. Expression, purification, and activity assay of peptide deformylase from *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2011; 357(1-2): 47-54. DOI: 10.1007/s11010-011-0874-6.

8. Peyrusson F., Butler D., Tulkens P.M., Van Bambeke F. Cellular pharmacokinetics and intracellular activity of the novel peptide deformylase inhibitor GSK1322322 against *Staphylococcus aureus* laboratory and clinical strains with various resistance phenotypes: studies with human THP-1 monocytes and J774 murine macrophages. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015; 59(9): 5747-5760. DOI: 10.1128/AAC.00827-15.

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. 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.

12. 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.

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. DOI: 10.1198/000313007X172998.

15. Hanley J.A., McNeil B.J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982; 143(1): 29-36. DOI: 10.1148/radiology.143.1.7063747.

16. Hebb D.O. *Organisation of Behavior*. New York: John Wiley & Sons; 1949.

17. Hopfield J.J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1982; 79(8): 2554-2558. DOI: 10.1073/pnas.79.8.2554.

18. Глотов Н.В., Животовский Л.А., Хованов Н.В., Хромов-Борисов Н.Н. *Биометрия*. Л.: Изд-во Ленингр. ун-та; 1982.

19. 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.

20. Ким Дж.-О., Мьюллер Ч.У., Клекка У.Р. и др. *Факторный, дискриминантный и кластерный анализ*. М.: Финансы и статистика; 1989.

21. Аренс Х., Лейтер Ю. *Многомерный дисперсионный анализ*. М.: Финансы и статистика; 1985.

22. Gupta M., Sharma R., Kumar A. Docking techniques in pharmacology: How much promising? *Computational Biology and Chemistry*. 2018; 76: 210-217. DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2018.06.005.

Авторы

Васильев Павел Михайлович

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

Голубева Арина Владимировна

Младший научный сотрудник лаборатории информационных технологий в фармакологии и ком-

пьютерного моделирования лекарств Научного центра инновационных лекарственных средств с
опытно-промышленным производством

arina_arina_golubeva@mail.ru

Перфильев Максим Алексеевич

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

Кочетков Андрей Николаевич

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

akocha@mail.ru

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

Волгоград, Российская Федерация

P.M. Vassiliev, A.V. Golubeva, M.A. Perfilev, A.N. Kochetkov

FULLY CONNECTED CONVOLUTIONAL CORRELATION NEURAL NETWORK BASED ON THE ENERGY SPECTRUM OF MULTIPLE DOCKING: A NEW METHODOLOGY FOR SEARCHING BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES

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

Abstract. The purpose of the study. Development of a new architecture of a fully connected convolutional neural network based on the correlation convolution of multiple docking energy spectra for in silico search for biologically active compounds. **Materials.** Verified data on structure and antimicrobial activity against *S. aureus* of 254 known compounds structurally similar to the studied quinazolinone scaffold; validated 3D model of *S. aureus* peptide deformylase. **Methods.** A new developed algorithm for constructing a fully connected convolutional correlation neural network based on multiple docking energy spectra. The MSite program was used to construct spaces for multiple docking on a 3D model of peptide deformylase. The AutoDock Vina program was used to perform ensemble multiple docking of known *S. aureus* antimicrobial compounds to peptide deformylase, and their multiple docking energy spectra were formed. The FCCorNet program was used to construct a fully connected convolutional correlation neural network on the obtained data and calculate the energy values of this neural network. The AutoDock Vina program was used to perform ensemble simple docking of known *S. aureus* antimicrobial compounds to a specific binding site of peptide deformylase. The dependences of the expressed antimicrobial activity of chemical compounds on the energies of a fully connected neural network and on the energies of simple docking in the binding site of *S. aureus* peptide deformylase were studied using the methods of one-factor dispersion, discriminant, cluster and ROC analyses. **Results.** An algorithm for constructing a fully connected convolutional correlation neural network based on multiple docking energy spectra has been developed. 27 spaces for multiple docking have been constructed on a valid 3D model of *S. aureus* peptide deformylase. Ensemble multiple docking of 254

known *S. aureus* antimicrobial compounds into 27 spaces of peptide deformylase has been performed. A fully connected convolutional correlation neural network was constructed, reflecting the dependence of the expressed antimicrobial activity of chemical compounds on the energy of this network. Using four methods of multivariable statistical analysis, a study was conducted of the neural network constructed for peptide deformylase and its accuracy was tested in comparison with the results of using simple docking. Very high statistical reliability $p=5.37 \cdot 10^{-14}$ of using the developed methodology for assessing the affinity of ligands to a biotarget was shown. In all respects, the accuracy of searching for active compounds using the energy of a fully connected convolutional correlation neural network based on multiple docking exceeds the accuracy of the model built on the basis of the energy of simple docking into a specific binding site. **Conclusions.** A new artificial intelligence method was developed for in silico searching biologically active substances based on a fully connected convolutional correlation neural network and multiple docking energy spectra.

Keywords: artificial intelligence, biological active compounds, fully connected convolutional neural network, multiple docking energy spectrum, correlation convolution

There is no conflict of interest.

Contact information of the author responsible for correspondence:

Pavel M. Vassiliev

pvasilev@mail.ru

Recieved 28.04.2025

For citation: Vassiliev P.M., Golubeva A.V., Perfilov M.A., Kochetkov A.N. Fully connected convolutional correlation neural network based on the energy spectrum of multiple docking: a new methodology for searching biologically active substances. [Online] Vestn. Ural. Med. Akad. Nauki. = Journal of Ural Medical Academic Science. 2025, Vol. 22, no. 3, pp. 279–293. DOI: 10.22138/2500-0918-2025-22-3-279-293 (In Russ)

REFERENCES

1. Sarkar C., Das B., Rawat V.S., Wahlang J.B., Nongpiur A., Tiewsoh I., Lyngdoh N.M., Das D., Bidarolli M., Sony H.T. Artificial Intelligence and Machine Learning Technology Driven Modern Drug Discovery and Development. *International Journal Molecular Sciences*. 2023; 24(3): 2026. DOI: 10.3390/ijms24032026.
2. Leijnen S., Van Veen F. The Neural Network Zoo. *Proceedings*. 2020; 47(4): 9. DOI: 10.3390/proceedings2020047009,
3. Vassiliev P.M., Kochetkov A.N., Spasov A.A., Perfilov M.A. Multiple docking energy spectrum as a multidimensional metric of chemical compounds affinity to pharmacologically relevant biotargets. *Volgograd Scientific Medical Journal*. 2021; 3: 57-61. <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1636976502-bulletin-2021-3-4019.pdf>. [Vasil'yev P.M., Kochetkov A.N., Spasov A.A., Perfil'yev M.A. Spektr energiy mnozhestvennogo dokinga kak mnogomernaya metrika affinnosti khimicheskikh soyedineniy k farmakologicheskimi relevantnym biomishenyam. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2021; 3: 57-61. <https://www.volgmed.ru/uploads/journals/articles/1636976502-bulletin-2021-3-4019.pdf>.] (In Rus.).
4. Sangshetti J.N., Kalam Khan F.A., Shinde D.B. Peptide deformylase: a new target in antibacterial, antimalarial and anticancer drug discovery. *Current Medicinal Chemistry*. 2015; 22(2): 214-236. DOI: 10.2174/0929867321666140826115734.
5. Fieulaine S., de Sousa R.A., Maigre L., Hamiche K., Alimi M., Bolla J.-M., Taleb A., Denis A., Pages J.-M., Artaud I., Meinel T., Giglione C. A unique peptide deformylase platform to rationally design and challenge novel active compounds. *Scientific Reports*. 2016; 6(1): 35429. DOI: 10.1038/srep35429.
6. Lee S.J., Lee S.-J., Lee S.K., Yoon H.-J., Lee H.H., Kim K.K., Lee B.J., Lee B.I., Suh S.W. Structures of *Staphylococcus aureus* peptide deformylase in complex with two classes of new inhibitors. *Acta Crystallographica Section D - Structural Biology*. 2012; 68(7): 784-793. DOI: 10.1107/S0907444912011912.
7. Che X., Hu J., Wang L., Zhu Z., Xu Q., Lv J., Fu Z., Sun Y., Sun J., Lin G., Lu R., Yao Z. Expression, purification, and activity assay of peptide deformylase from *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Molecular and Cellular Biochemistry*. 2011; 357(1-2): 47-54. DOI: 10.1007/s11010-011-0874-6.
8. Peyrusson F., Butler D., Tulkens P.M., Van Bambeke F. Cellular pharmacokinetics and intracellular

activity of the novel peptide deformylase inhibitor GSK1322322 against *Staphylococcus aureus* laboratory and clinical strains with various resistance phenotypes: studies with human THP-1 monocytes and J774 murine macrophages. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015; 59(9): 5747-5760. DOI: 10.1128/AAC.00827-15.

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. 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.

12. 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.

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. DOI: 10.1198/000313007X172998.

15. Hanley J.A., McNeil B.J. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology*. 1982; 143(1): 29-36. DOI: 10.1148/radiology.143.1.7063747.

16. Hebb D.O. *Organisation of Behavior*. New York: John Wiley & Sons; 1949.

17. Hopfield J.J. Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. 1982; 79(8): 2554-2558. DOI: 10.1073/pnas.79.8.2554.

18. Glotov N.V., Zhivotovskiy L.A., Khovanov N.V., Khromov-Borisov N.N. *Biometrics*. Leningrad: Publishing House of Leningrad University; 1982. [Glotov N.V., Zhivotovskiy L.A., Khovanov N.V., Khromov-Borisov N.N. *Biometriya*. L.: Izd-vo Leningr. un-ta; 1982.]. (In Russ.).

19. 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.

20. Kim J.-O., Mueller C.W., Klekka W.R., et al. *Factor, discriminant and cluster analysis*. Moscow: Finance and Statistics; 1989. [Kim Dzh.-O., M'yuller CH.U., Klekka U.R. i dr. *Faktornyy, diskriminantnyy i klasternyy analiz*. M.: Finansy i statistika; 1989.]. (In Russ.).

21. Ahrens H., Leuter J. *Multivariate Analysis of Variance*. Moscow: Finance and Statistics; 1985. [Arens KH., Loyter YU. *Mnogomernyy dispersionnyy analiz*. M.: Finansy i statistika; 1985.]. (In Russ.).

22. Gupta M., Sharma R., Kumar A. Docking techniques in pharmacology: How much promising? *Computational Biology and Chemistry*. 2018; 76: 210-217. DOI: 10.1016/j.compbiolchem.2018.06.005.

Authors

Pavel M. Vassiliev

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

Arina V. Golubeva

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

arina_arina_golubeva@mail.ru

Maksim A. Perfilev

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

Andrey N. Kochetkov

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

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