

# Вводная лекция

# Вопросы:

- ◆ Какую научную работу написать?
- ◆ А что будет на кружке?

Наука



- Секция устных докладов
- Секция мультимедийных постеров

Реферативный доклад

Drug discovery pipeline

Клинические

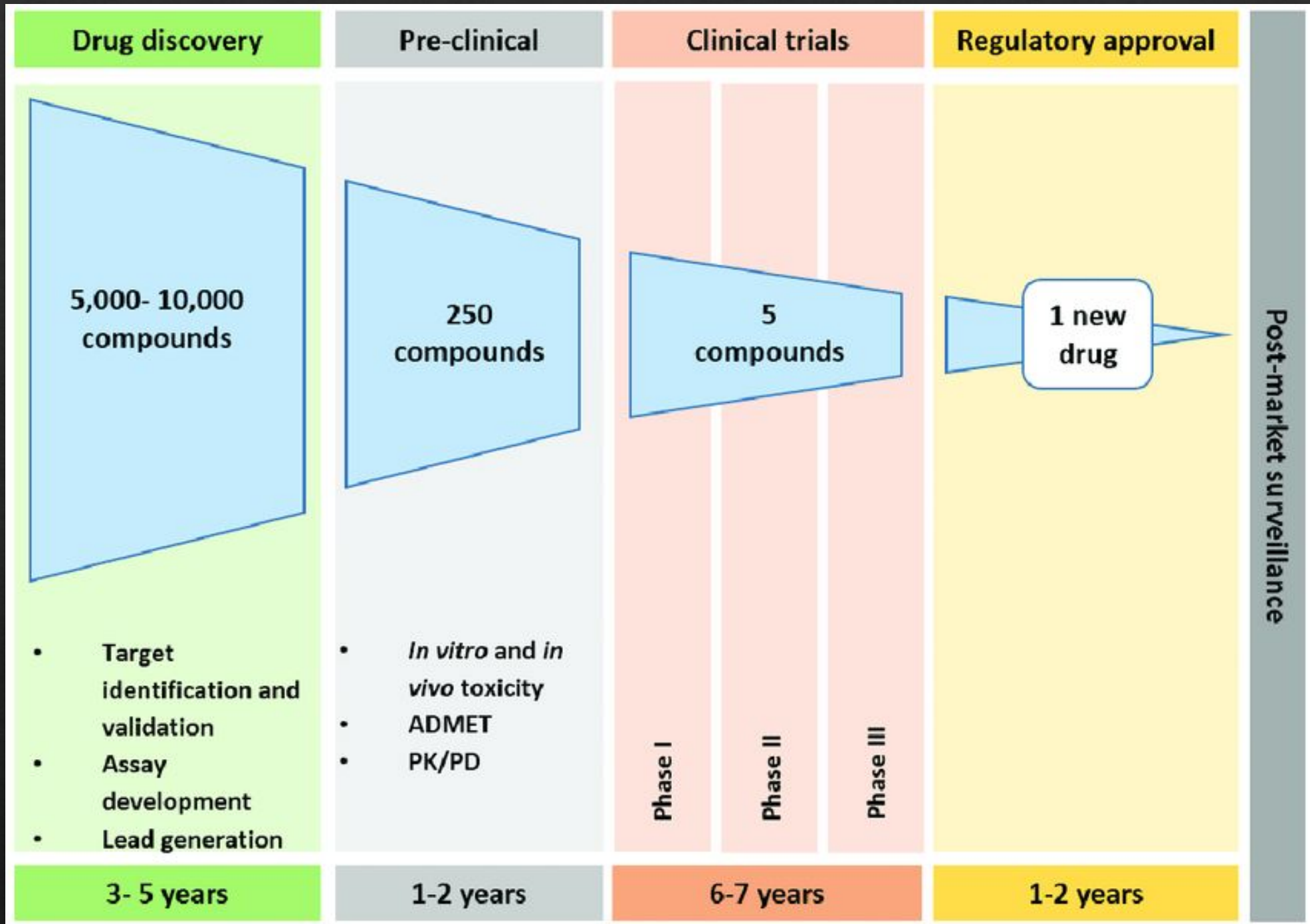
Теоретические











**Drug discovery**

**Pre-clinical**

**Clinical trials**

**Regulatory approval**

5,000- 10,000 compounds

250 compounds

5 compounds

1 new drug

- Target identification and validation
- Assay development
- Lead generation

- *In vitro* and *in vivo* toxicity
- ADMET
- PK/PD

Phase I

Phase II

Phase III

3- 5 years

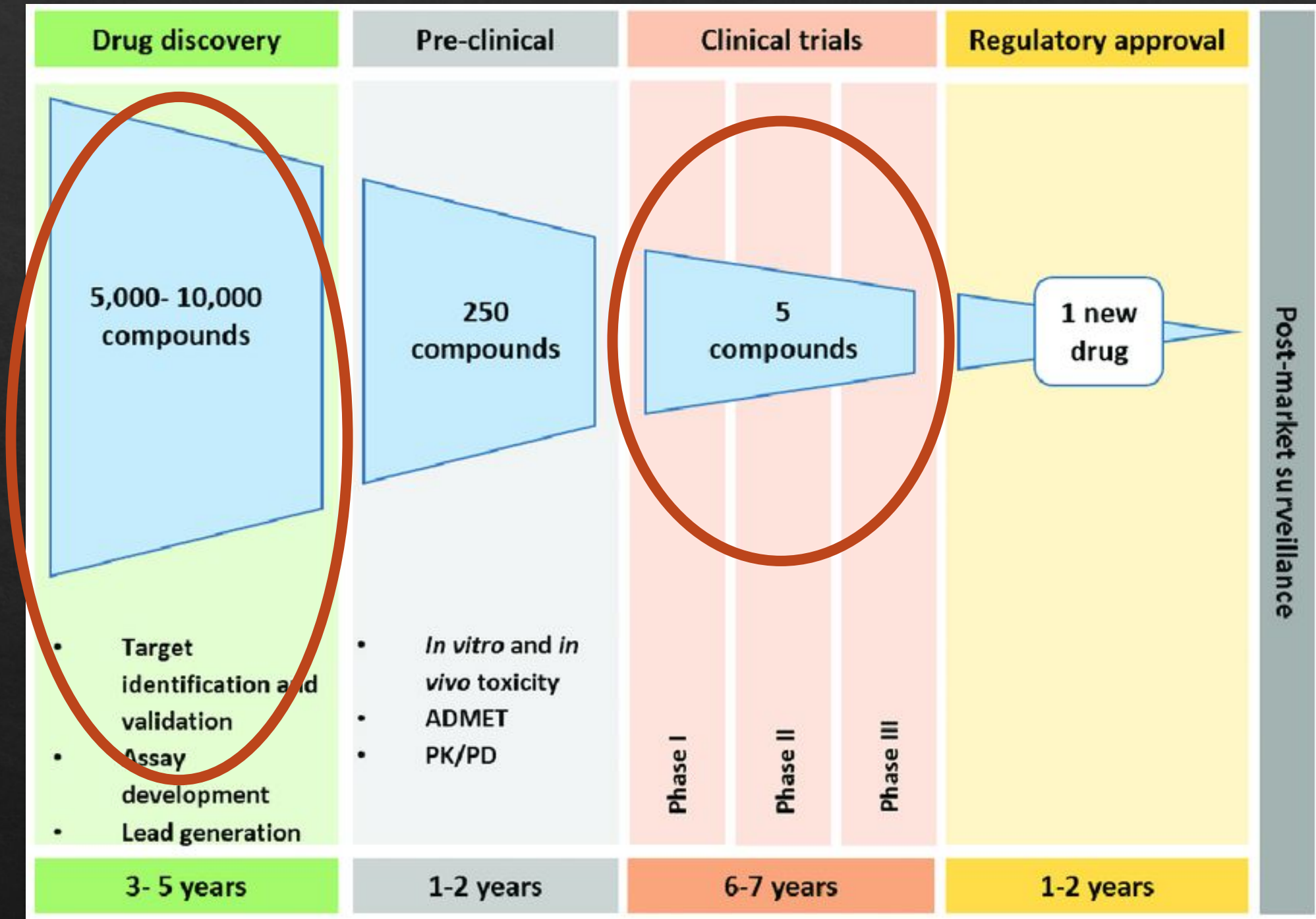
1-2 years

6-7 years

1-2 years

Post-market surveillance





**Drug discovery**

**Pre-clinical**

**Clinical trials**

**Regulatory approval**

5,000- 10,000 compounds

250 compounds

5 compounds

1 new drug

- Target identification and validation
- Assay development
- Lead generation

- *In vitro* and *in vivo* toxicity
- ADMET
- PK/PD

Phase I

Phase II

Phase III

Post-market surveillance

3- 5 years

1-2 years

6-7 years

1-2 years

# Клинические работы

# Классическая работа

Идея: Сравнение методов лечения.

1. Препарат vs. Другой препарат,
2. Препарат vs. Комбинация препаратов,
3. Препарат vs. Немедикаментозный метод лечения.



## Этапы:

1. Сбор данных (Данные историй болезни, опрос пациентов)
2. Обработка данных: разбиваем пациентов на две группы, считаем описательные статистики, проверяем на нормальность.
3. Анализ данных: считаем средние значения сравниваемых показателей, подтверждаем наличие/отсутствие различий (t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна — Уитни)
4. Делаем выводы.

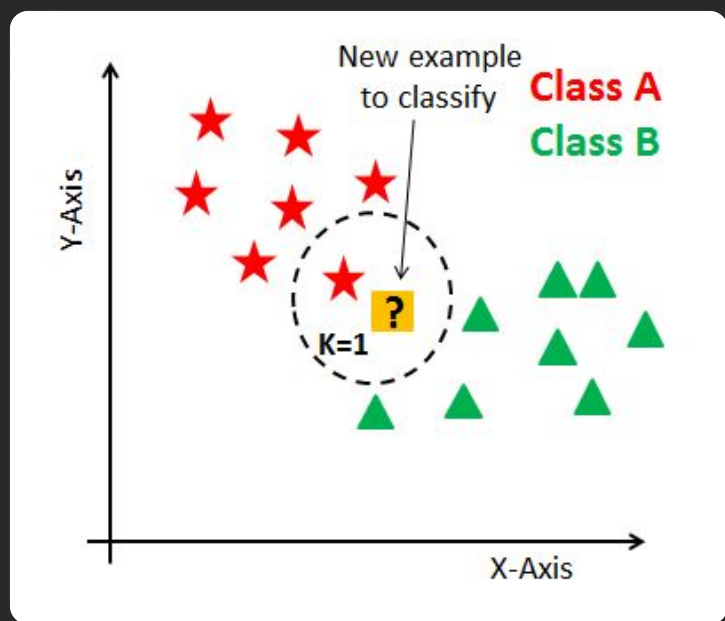


VS

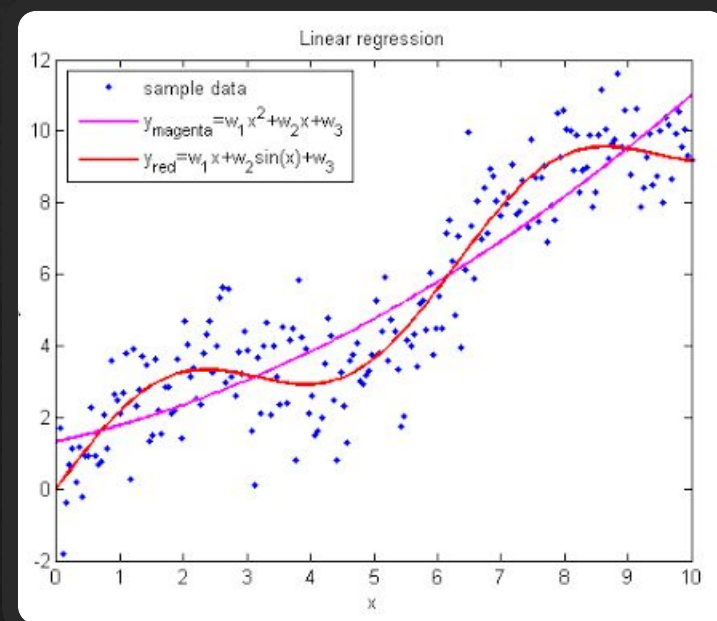


# Модели машинного обучения

## Классификация



## Регрессия



# Независимые переменные

V - 1	V - 2	V - 3	V - 4	V - 5	V - 6	V - 7	V - 8	V - 9	V - 10
value	value	value	value	value	value	value	value	value	value
value	value	value	value	value	value	value	value	value	value
value	value	value	value	value	value	value	value	value	value
value	value	value	value	value	value	value	value	value	value
value	value	value	value	value	value	value	value	value	value
value	value	value	value	value	value	value	value	value	value
value	value	value	value	value	value	value	value	value	value

value	value	value	value	value	value	value	value	value	value
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

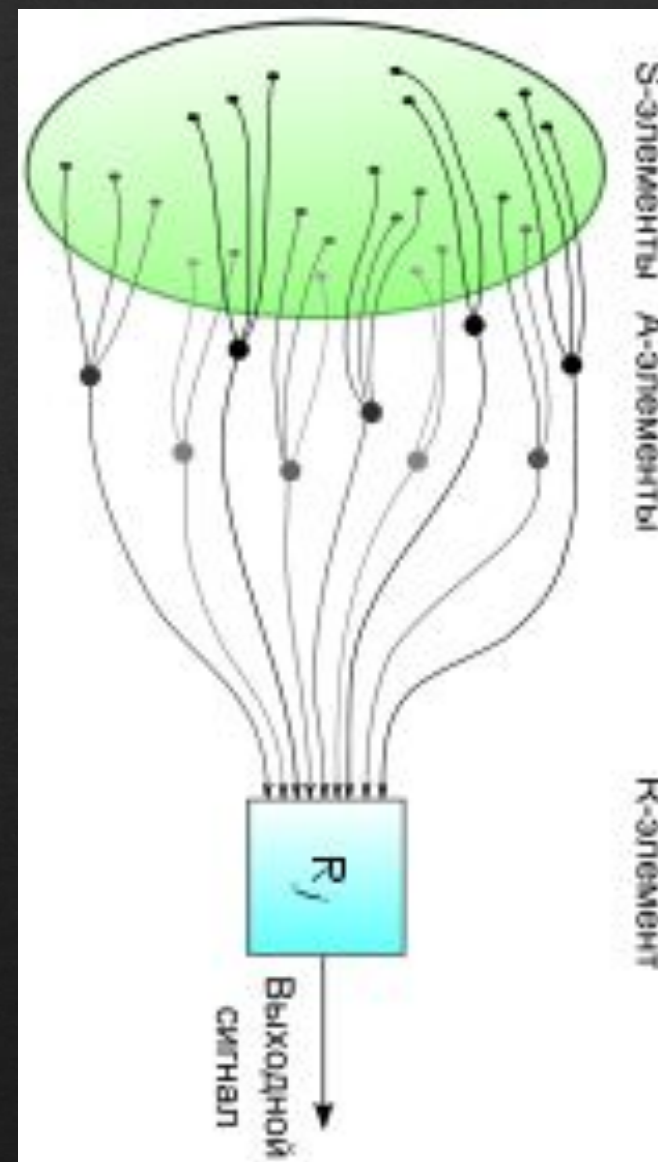
# Зависимая

Num	Class
1.003	cat
2.008	dog
7.256	dog
8.240	cat
3.001	cat
5.443	cat
2.754	dog

?	?
---	---

## Этапы:

1. Сбор данных (Данные историй болезни, опрос пациентов)
2. Обработка данных: разбиваем данные на две части — тренировочную и тестовую.
3. На тренировочных данных обучаем модель.
4. На тестовых данных предсказываем значение зависимой переменной.
5. Оцениваем эффективность модели, делаем выводы.



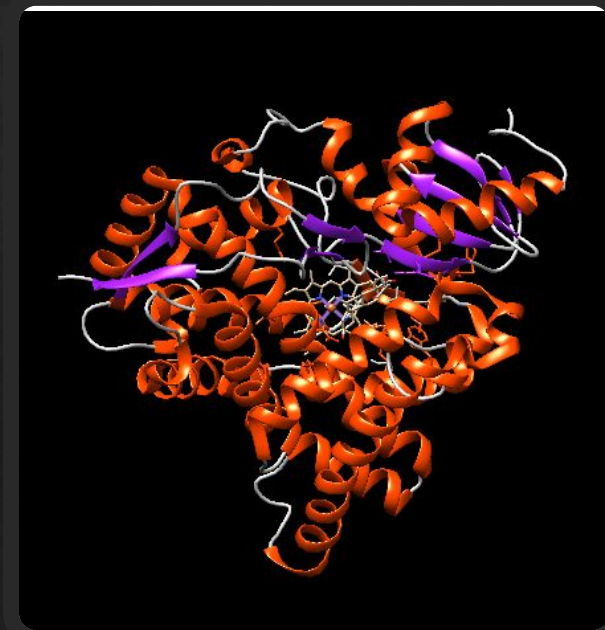
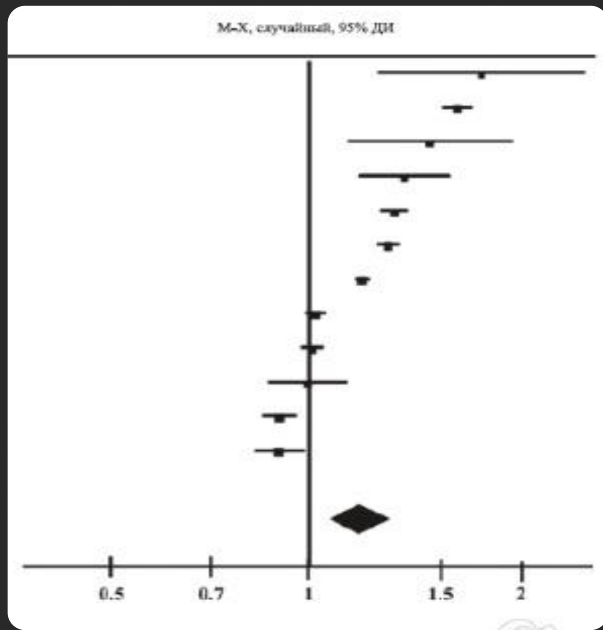
# Теоретические работы



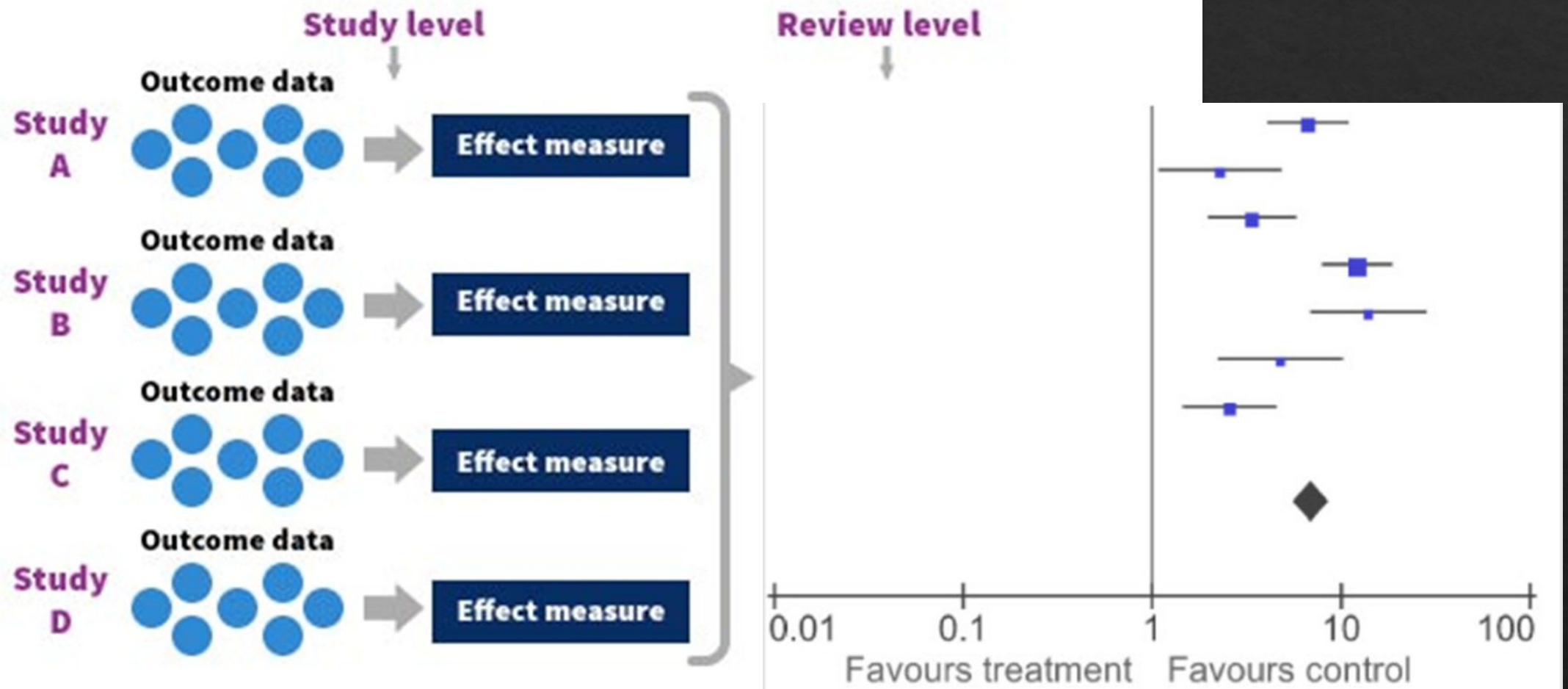
# Теоретические работы

Систематический обзор с  
выполнением мета-  
анализа

In silico drug design



# Мета-анализ



# Систематический обзор с выполнением мета-анализа

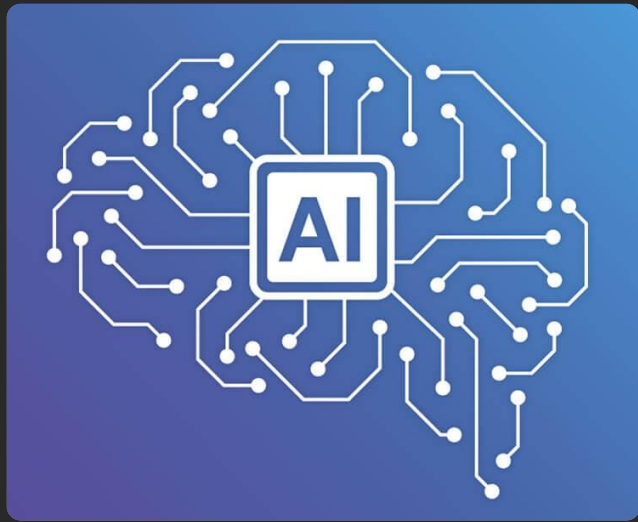
## Этапы:

1. Поиск и отбор статей по проблеме обзора
2. Отбор наиболее подходящих статей для включения в обзор
3. Выполнение мета-анализа
4. Оценка риска предвзятости (ROB 2.0)
5. Оценка качества доказательств (GRADE)
6. Выводы, оформление обзора

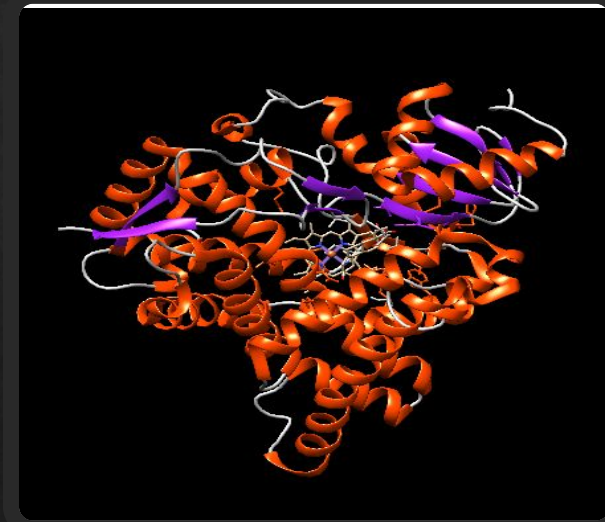


# In silico drug design

Модели машинного  
обучения



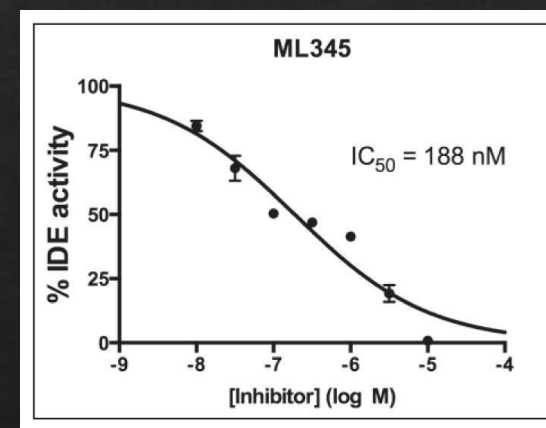
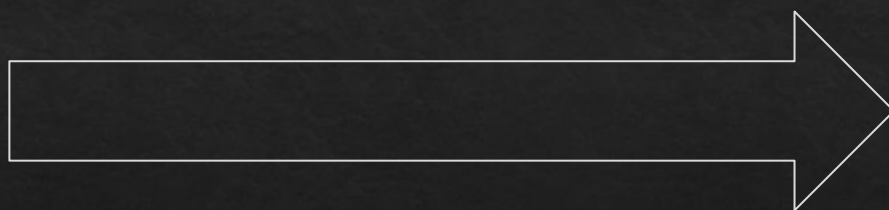
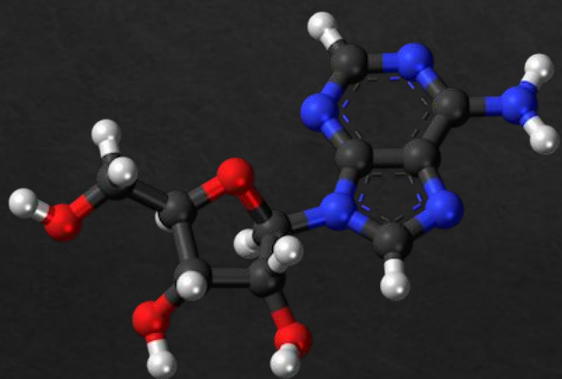
Проект кружка



# Модели машинного обучения

$$QSAR = Q + SAR$$

SAR = structure–activity relationship



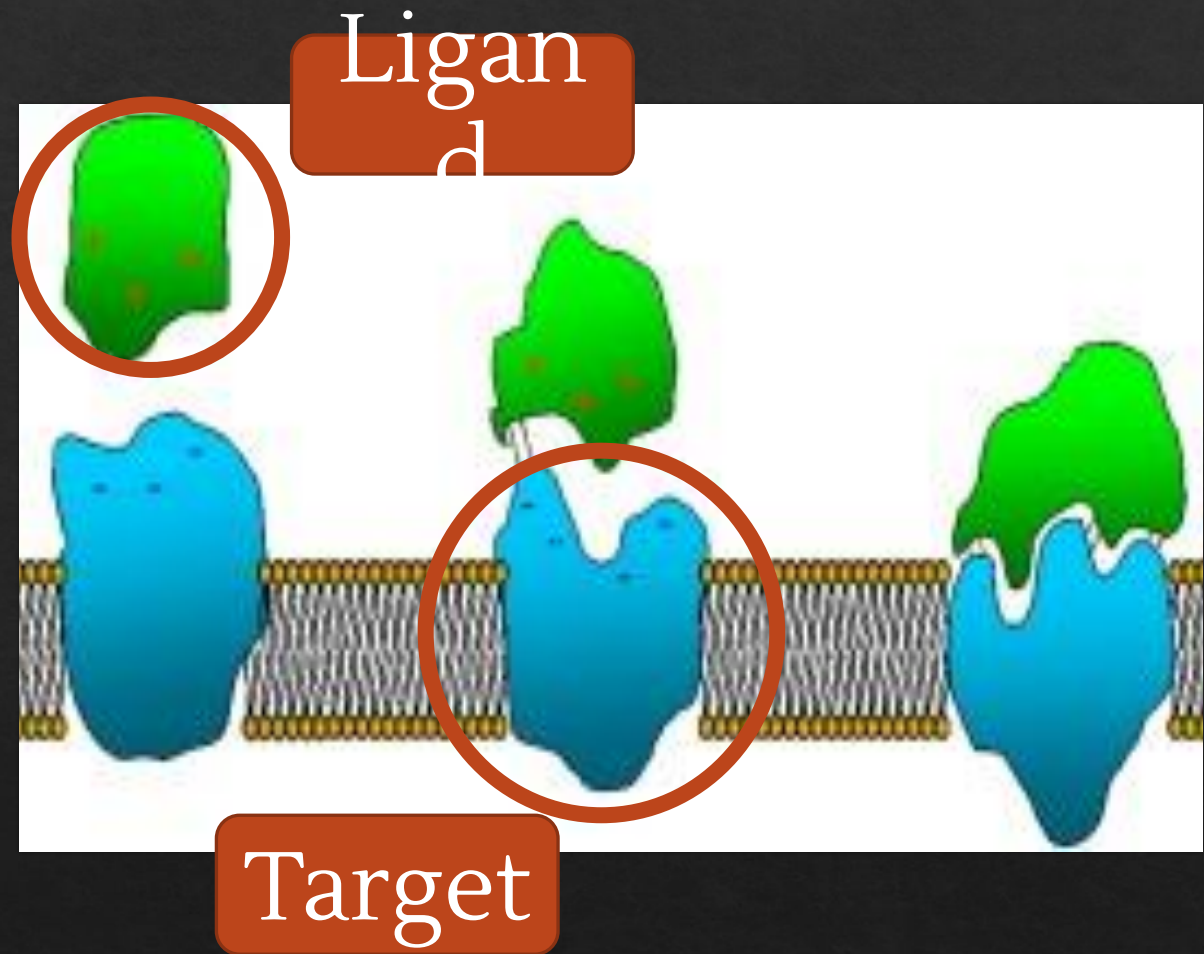
Q =

Quantitative

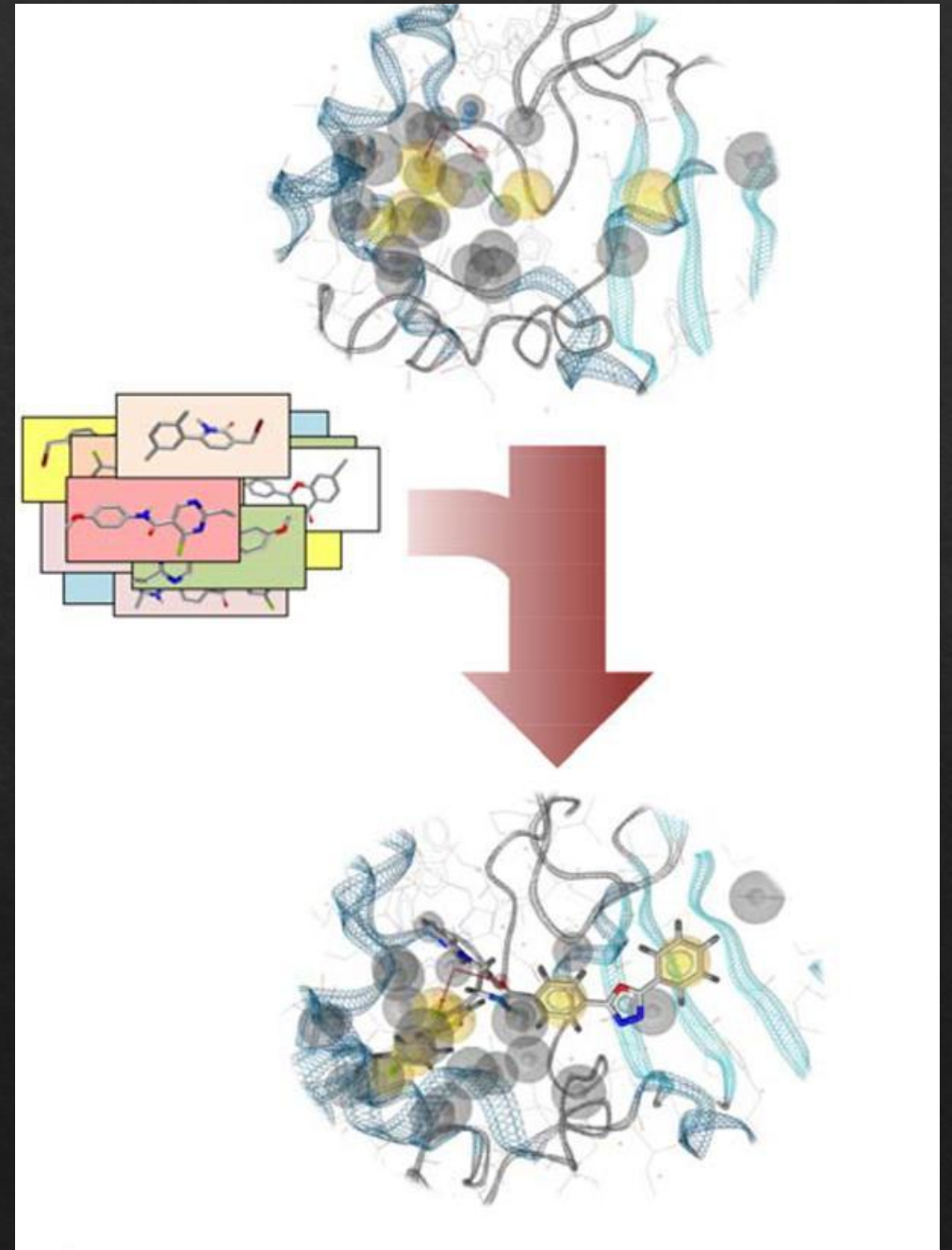
Кружок



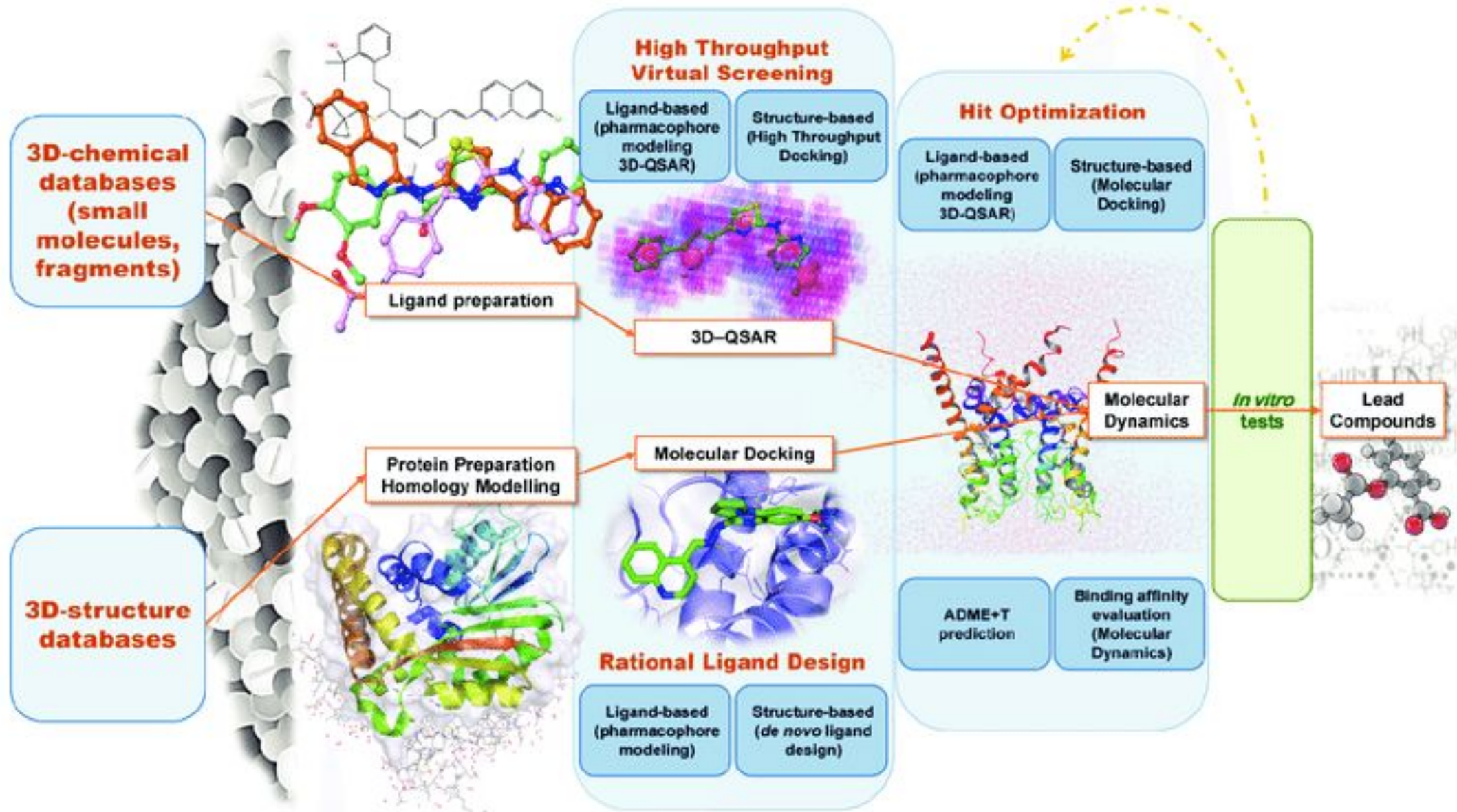
- ◆ Ligand based
- ◆ Target based
- ◆ Ligand + Target based



1. Выбираем “target” и “ligand”
2. Строим модель фармакофора
3. Отбираем молекулы, которые в большей степени подходят под структуру фармакофора
4. Фильтруем молекулы по ADME свойствам и токсичности
5. Молекулярный докинг







# Находим свою мишень “Target”

## Therapeutic Target Database



Therapeutic Target Database



BIDD  
Bioinformatics and  
Drug Design group

PDB

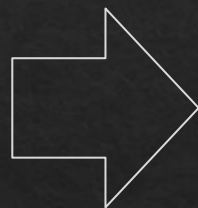
Advanced Search ▾ Target Group ▾ Drug Group ▾ Patient Data ▾ Model & Study ▾ Download ▾

	A	B	C
	<b>Entry</b>	<b><u>Protein names</u></b>	<b>Cross-reference (HGNC)</b>
1	<a href="#">P04229</a>	HLA class II histocompatibility antigen, DRB1...	<a href="#">HGNC:4948. HLA-DRB1.</a>
2	<a href="#">P26439</a>	3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/Delta 5--...	<a href="#">HGNC:5218. HSD3B2.</a>
3	<a href="#">P08888</a>	5-hydroxytryptamine receptor 1A	<a href="#">HGNC:5286. HTR1A.</a>
4	<a href="#">P28222</a>	5-hydroxytryptamine receptor 1B	<a href="#">HGNC:5287. HTR1B.</a>
5	<a href="#">P28223</a>	5-hydroxytryptamine receptor 2A	<a href="#">HGNC:5293. HTR2A.</a>
6	<a href="#">P41595</a>	5-hydroxytryptamine receptor 2B	<a href="#">HGNC:5294. HTR2B.</a>
7	<a href="#">P28335</a>	5-hydroxytryptamine receptor 2C	<a href="#">HGNC:5295. HTR2C.</a>

ChEMBL DB



Мой скриншот



TTD\_mod

	A	B	C
1	Entry	Protein names	ligand count
2	P43220	Glucagon-like peptide 1 receptor	109090
3	P08684	Cytochrome P450 3A4	49298
4	Q03431	Parathyroid hormone/parathyroid hormone-relat...	47085
5	P10635	Cytochrome P450 2D6	31461
6	P16473	Thyrotropin receptor	29930
7	P11473	Vitamin D3 receptor	26176
8	P00533	Epidermal growth factor receptor	24402
9	Q12809	Potassium voltage-gated channel subfamily H m...	22156

MEGA/TTD\_mod

- ◆ PDB (<https://www.rcsb.org/>)
- ◆ UniProt (<https://www.uniprot.org/>)
- ◆ ChEMBL  
(<https://www.ebi.ac.uk/chembl/>)

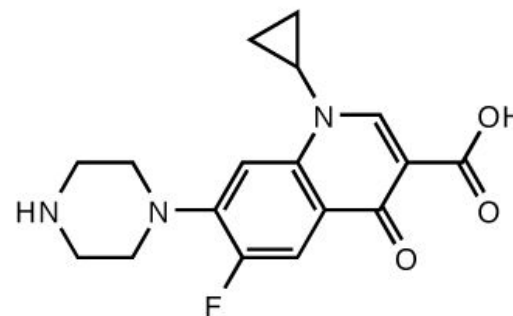
# SMILES 😊

Simplified  
molecular-input  
line-entry system

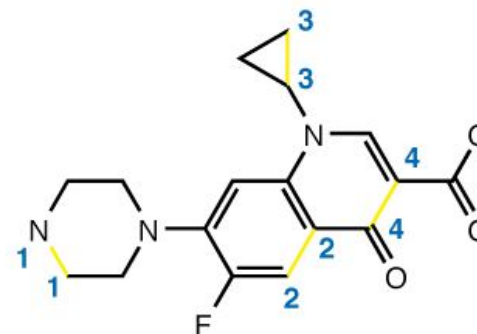
(Упрощенная система  
молекулярного ввода-

SMILES	Name
CC	ethane
O=C=O	carbon dioxide
C#N	hydrogen cyanide
CCN(CC)CC	triethylamine
CC(=O)O	acetic acid
C1CCCCC1	cyclohexane
c1ccccc1	benzene

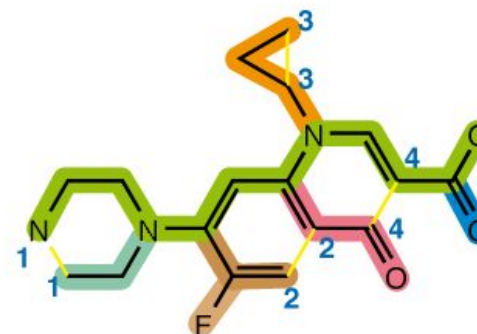
A



B




C



D

N1CCN(CC1)C(C(F)=C2)=CC(=C2C4=O)N(C3CC3)C=C4C(=O)O



colab +  GitHub

Спасибо за внимание!