

Модульная полносвязная сверточная нейронная сеть на основе множественного докинга: новый метод поиска биологически активных соединений

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

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Аннотация. Актуальность. Методы машинного обучения сегодня широко применяются в поиске фармакологических веществ. При этом характер и внутренняя структура химико-биологических данных являются весьма специфическими, а подавляющее большинство лекарственных веществ действуют одновременно на несколько биомишеней. С учетом этого разработка новых архитектур искусственных нейронных сетей для анализа зависимостей между биологической активностью и структурой химических соединений с учетом особого характера химико-биологической информации и взаимодействия веществ с несколькими биомишенями является актуальной и научно востребованной задачей. **Цель.** Создание новой архитектуры модульной мультитаргетной полносвязной сверточной нейронной сети на основе корреляционной свертки спектров энергий множественного докинга в несколько биомишеней, предназначенной для поиска *in silico* биологически активных соединений. **Материалы и методы.** Ансамблевый множественный докинг 234 соединений с антимикробной *S. aureus* активностью и 537 соединений с анксиолитической активностью в 10 и 22 релевантных биомишенях соответственно и формирование спектров энергий их множественного докинга были выполнены с помощью оригинальной программы MSite и программы AutoDock Vina. С использованием полученных спектров энергий множественного докинга с помощью оригинальной программы FCCorNet проведено построение двух модульных мультитаргетных полносвязных сверточных корреляционных нейронных сетей, описывающих зависимости уровней антибактериальной *S. aureus* и анксиолитической активностей химических соединений от энергий их модульных нейросетей. Методами корреляционного анализа, однофакторного дисперсионного анализа и пороговой классификации оценены показатели точности и статистической достоверности построенных нейросетевых моделей. **Результаты и обсуждение.** Точность построенной нейросетевой модели для антимикробной *S. aureus* активности составила $Acc = 78,9\%$, при статистической достоверности $p = 3,44 \times 10^{-12}$. Точность построенной нейросетевой модели для анксиолитической активности составила $Acc = 61,3\%$, при статистической достоверности $p = 6,68 \times 10^{-8}$. Точность прогноза антимикробной *S. aureus* активности превышает точность прогноза анксиолитической активности, что, вероятно, связано с более сложным системным мультитаргетным механизмом реализации психотропных эффектов, в сравнении с антибактериальным действием химических соединений. Полученные результаты доказывают высокую валидность применения новой архитектуры модульной мультитаргетной полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети на основе спектров энергий множественного докинга для поиска *in silico* биологически активных веществ. **Заключение.** Разработан новый метод искусственного интеллекта для поиска *in silico* биологически активных соединений – модульная мультитаргетная полносвязная сверточная корреляционная нейронная сеть на основе спектров энергий множественного докинга в релевантные биомишени. Методами многомерной статистики показаны высокая точность и статистическая достоверность построенных нейросетевых моделей, достигающая $p = 3,44 \times 10^{-12}$ для антибактериальной *S. aureus* активности и $p = 6,68 \times 10^{-8}$ для анксиолитической активности. Созданная методология может быть использована для поиска *in silico* новых высокоактивных соединений с различными видами системной мультитаргетной биологической и фармакологической активности с учетом их интегральной аффинности к релевантным белкам-мишеням.

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

Финансирование. 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».

Original article

doi: <https://doi.org/10.19163/1994-9480-2025-22-4-3-9>

Modular fully-connected convolutional neural network: a new method for searching biological active compounds

P.M. Vasiliev , A.V. Golubeva, M.A. Perfiliev, A.N. Kochetkov

Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

Abstract. Relevance: Machine learning methods are widely used today in the search for pharmacological compounds. The nature and internal structure of chemical and biological data are highly specific, and the vast majority of drugs act simultaneously

on multiple biotargets. Given this, the development of new artificial neural network architectures for analyzing the relationships between the biological activity and structure of chemical compounds, taking into account the specific nature of chemical and biological information and the interactions of compounds with multiple biotargets, is important and scientifically relevant task. **Objective:** To create a new architecture for a modular multi-target fully connected convolutional neural network based on correlation convolution of energy spectra of multiple docking to multiple biotargets, for the *in silico* searching biological active compounds. **Materials and methods:** Ensemble multiple docking of 234 compounds with antimicrobial activity against *S. aureus* and 537 compounds with anxiolytic activity into 10 and 22 relevant biotargets, respectively, and the generation of their energy spectra of multiple docking were performed using the original MSite program and AutoDock Vina program. Using the obtained energy spectra of multiple docking, two modular multi-target fully-connected convolutional correlation neural networks were constructed using the original FCCorNet program. These networks describe the dependences of the levels of antibacterial activity against *S. aureus* and anxiolytic activity of chemical compounds on the energies of their modular neural networks. The accuracy and statistical significance of the constructed neural network models were assessed using correlation analysis, one-way analysis of variance, and threshold classification. **Results and discussion:** The accuracy of the constructed neural network model for the antimicrobial *S. aureus* activity was $Acc = 78.9\%$, with statistical significance $p = 3.44 \times 10^{-12}$. The accuracy of the constructed neural network model for anxiolytic activity was $Acc = 61.3\%$, with statistical significance $p = 6.68 \times 10^{-8}$. The accuracy of predicting the antimicrobial *S. aureus* activity exceeds the accuracy of predicting the anxiolytic activity, which is probably due to a more complex systemic multi-target mechanism for implementing psychotropic effects, in comparison with the antibacterial action of chemical compounds. The obtained results prove the high validity of using the new architecture of the modular multi-target fully connected convolutional correlation neural network based on the energy spectra of multiple docking for *in silico* searching biological active substances. **Conclusion:** A new artificial intelligence method for *in silico* searching biological active compounds has been developed: a modular multi-target fully connected convolutional correlation neural network based on the energy spectra of multiple docking into relevant biotargets. Multivariate statistics methods demonstrated high accuracy and statistical significance of the constructed neural network models, reaching $p = 3.44 \times 10^{-12}$ for antibacterial activity against *S. aureus* and $p = 6.68 \times 10^{-8}$ for anxiolytic activity. The developed methodology can be used for *in silico* searching new highly active compounds with various types of systemic multi-target biological and pharmacological activity, taking into account their integrated affinity for relevant target proteins.

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

Funding. The work was performed within the framework of the state task of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 23022400009-9 "Development of a methodology for computer search for multi-target pharmacologically active compounds based on multiple docking and convolutional neural network technology of various architectures".

Различные методы машинного обучения, сегодня обычно называемые методами искусственного интеллекта, широко применяются в поиске биологически активных веществ [1]. Возможность компьютерного моделирования интеллектуальной деятельности человека обсуждается давно: уже в 1950 г. А. Тьюринг предложил тест, позволяющий определить, «может ли машина совершать действия, неотличимые от обдуманных действий»; этот тест в модифицированном виде используется до сих пор. Сам термин «искусственный интеллект» был введен Дж. Маккарти в 1956 г. и на протяжении длительного времени под этим обобщающим названием выступали самые разные методы машинного обучения. Согласно актуальному стандартизованному определению 2022 г. [2], искусственный интеллект – это «область науки и техники, посвященная разработке инженерных систем, которые генерируют выходные данные, такие как контент, прогнозы, рекомендации или решения для заданного набора определенных человеком целей». Однако в настоящее время термин «искусственный интеллект» общепринято понимается более конкретно – как использование для решения поставленных человеком задач искусственных нейронных сетей различной архитектуры [3].

Полносвязные нейронные сети [4] отличаются от большинства других нейронных сетей тем, что наличие отдельного выходного слоя нейронов не является обязательным. Применение этой архитектуры позволяет создавать устойчивые эталоны объектов путем минимизации некоторого функционала, называемого

энергией сети. Полученный эталон используется затем для определения степени соответствия нового объекта этому эталону. Сверточные нейронные сети [5] применяются в том случае, когда необходимо существенно уменьшить размерность очень избыточного входного описания. Эта технология была разработана прежде всего для распознавания изображений и в ней используются способы свертки, ориентированные на решение именно этой задачи.

В случае биологически активных соединений характер и внутренняя структура исходных химико-биологических данных являются весьма специфическими и существенно отличаются от таковых для других объектов. В связи с этим в настоящее время для поиска фармакологически активных веществ широко применяются методы докинга [6], позволяющие посредством молекулярного моделирования оценивать аффинность лигандов к специфическим сайтам связывания конкретных белков-мишеней. Между тем, хорошо известно, что подавляющее большинство лекарственных веществ действуют одновременно на несколько биомишеней. Следует отметить, что применение методов машинного обучения для поиска мультитаргетных лекарственных соединений сейчас активно развивается [7]. Однако разрабатываемые подходы ориентированы, прежде всего, на использование монотаргетных методов и, как правило, рассматривают небольшое число биомишеней.

Таким образом, разработка новых архитектур и методов построения искусственных нейронных

сетей, ориентированных на анализ зависимостей между биологической активностью и структурой химических соединений, учитывающих особый характер химико-биологической информации и возможность взаимодействия веществ с несколькими биомишенями, является актуальной и научно востребованной задачей.

В наших предыдущих исследованиях [8] показано, что метод множественного докинга позволяет формировать высоко достоверное описание аффинности химических соединений к релевантным биомишеням. Построенные на основе спектров энергий множественного докинга нейросетевые модели характеризуются более высокой точностью прогноза уровня активности, в сравнении с простым докингом [9]. Метод множественного докинга моделирует взаимодействие множества молекул лиганда со всей поверхностью белка-мишени. Белок разделяется на некоторое число пространств и в каждое такое пространство осуществляется докинг. Полученный вектор энергий множественного докинга отражает интегральную аффинность лиганда к данной биомишени. Следует особо подчеркнуть, что применение множественного докинга для расчета аффинности соединений не требует определения в белке-мишени местоположения специфического сайта связывания.

Объединение в один массив спектров энергий множественного докинга, вычисленных для нескольких биомишеней, существенно увеличивает размерность предметной области. Для эффективного использования таких данных в нейросетевом анализе был разработан метод корреляционной свертки, который при построении моделей на основе перцептронных нейронных сетей прямого распространения показал высокую статистическую достоверность и валидность [8, 9]. Однако при выполнении подобных расчетов исходная матрица данных обязательно должна включать как минимум одну целевую переменную, задающую характеристики выходных нейронов.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработка новой архитектуры модульной мультитаргетной полносвязной сверточной нейронной сети на основе корреляционной свертки спектров энергий множественного докинга в несколько биомишеней – для поиска *in silico* биологически активных соединений.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для достижения цели исследования необходимо было решить следующие задачи:

1) разработка алгоритма построения модульной мультитаргетной полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети на основе спектров энергий множественного докинга в несколько биомишеней;

2) выполнение ансамблевого множественного докинга известных соединений с модельными биологическими активностями в релевантные биомишени и формирование спектров энергий их множественного докинга;

3) построение по спектрам энергий множественного докинга в релевантные биомишени соединений с модельными биологическими активностями модульных мультитаргетных полносвязных сверточных корреляционных нейронных сетей и вычисление для этих соединений значений энергий построенных нейросетей;

4) кластерный анализ значений энергий модульных нейросетей для соединений с модельными биологическими активностями;

5) формирование тестовых выборок по уровням энергий модульных нейросетей и уровням активности известных соединений с модельными биологическими активностями;

6) оценка точности зависимостей уровней активности известных соединений с модельными биологическими активностями от уровней энергий их модульных нейросетей.

В проведенном исследовании в качестве модельных биологических активностей были выбраны антибактериальная активность в отношении *Staphylococcus aureus* и анксиолитическая активность. В качестве материалов выступали: оптимизированные 3D-структуры 284 известных химических соединений, экспериментально изученных на антибактериальную в отношении *S. aureus* активность и структурно сходных со скаффолдом хиназолинона; валидированные 3D-модели десяти белков-мишеней, релевантных антибактериальной *S. aureus* активности; значения энергий множественного докинга 537 известных химических соединений, экспериментально изученных на анксиолитическую активность, в 22 белках-мишенях, релевантных анксиолитической активности.

Для последовательной обработки и анализа данных в настоящем исследовании использовались следующие компьютерные программы:

1) формирование пространств для множественного докинга – оригинальная программа MSite 5.6.25;

2) множественный ансамблевый докинг – AutoDock Vina 1.1.1 [10];

3) построение модульной мультитаргетной полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети на основе спектров энергий множественного докинга – оригинальная программа FCCorNet 2.2.25;

4) кластерный анализ – Statistica 7 [11];

5) ROC анализ – MedCalc 11.5.0.0. Расчеты выполняли с использованием суперкомпьютерной техники общей производительностью ~37 Тфлопс.

Алгоритм построения модульной мультитаргетной полносвязной сверточной корреляционной

нейронной сети на основе спектров энергий множественного докинга в несколько биомишеней

При множественном докинге весь объем целевого белка разделяется на $3 \times 3 \times 3 = 27$ пространств и в каждое такое пространство выполняется ансамблевый докинг, который 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 i биомишени m

$$\Delta E_{lmi} = \min_{j=1}^5 \left(\min_{k=1}^{10} (\Delta E_{lmjk}) \right), \quad (1)$$

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

В случае множественного докинга в одну биомишень рассчитанные по формуле (1) переменные ΔE_{lmi} можно рассматривать как нейроны полносвязной нейронной сети с симметричной матрицей связей. Значения их весов могут быть вычислены как коэффициенты парных корреляций между значениями сигналов двух связанных нейронов. Таким образом, для соединения l энергия полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети может быть представлена в виде

$$W_{lm} = \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{27} \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^{27} R_{mij} \cdot \Delta E_{lmi} \cdot \Delta E_{lmj}, \quad (2)$$

где R_{mij} – коэффициент корреляции Пирсона между показателями энергий ΔE_{lmi} и ΔE_{lmj} , $i \neq j$; ΔE_{lmi} – значение энергии i в биомишени m для соединения l , $l = 1 \dots N$, $m = 1 \dots M$; ΔE_{lmj} – значение энергии j в биомишени m для соединения l , $l = 1 \dots N$, $m = 1 \dots M$; N – число соединений; M – число биомишеней.

Если каждую из M биомишеней определить как самостоятельный модуль, то вычисленные по формуле (2) переменные W_{lm} можно рассматривать как нейроны модульной полносвязной нейронной сети второго уровня.

Тогда энергия модульной мультитаргетной полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети по совокупности M биомишеней для соединения l может быть представлена в виде

$$V_l = \frac{1}{2} \cdot \frac{1}{M} \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^M R'_{ij} \cdot W_{li} \cdot W_{lj}, \quad (3)$$

где R'_{ij} – коэффициент корреляции Пирсона между показателями энергий W_{li} и W_{lj} , $i \neq j$; W_{li} – значение энергии нейросети для биомишени i для соединения l , $l = 1 \dots N$, $i = 1 \dots M$; W_{lj} – значение энергии нейросети для биомишени j для соединения l , $l = 1 \dots N$, $j = 1 \dots M$; N – число соединений; M – число биомишеней.

Формулы (1–3) задают архитектуру и алгоритм построения модульной мультитаргетной полносвязной сверточной корреляционной нейронной сети на основе спектров энергий множественного докинга в несколько биомишеней, что было реализовано в виде оригинальной программы FCCorNet 2.2.25.

Множественный докинг соединений в релевантные биомишени и формирование спектров энергий множественного докинга

На каждой валидной 3D-модели релевантной биомишени с помощью оригинальной программы MSite 5.6.25 было построено по 27 пространств для множественного докинга, охватывающих весь объем данного белка-мишени (рис. 1).

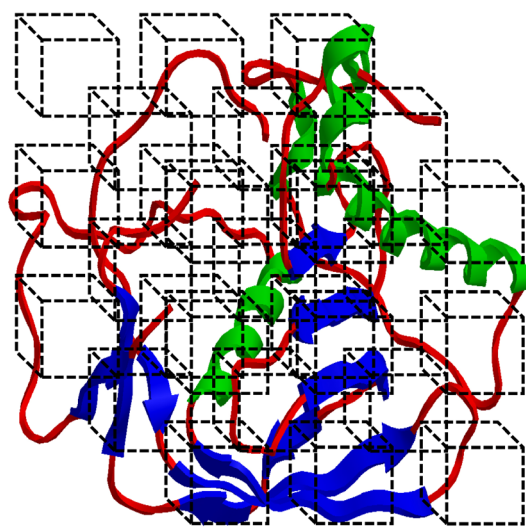


Рис. 1. Построение пространств для множественного докинга на 3D-модели 3U7M пептидеформилазы *S. Aureus*

Множественный ансамблевый докинг проводили с помощью программы AutoDock Vina 1.1.1, каждое соединение в 10 конформерах в каждое пространство докинга каждой валидной 3D-модели каждой релевантной биомишени, с вычислением по 50 полученным значениям минимальных энергий связывания ΔE . Указанную процедуру повторяли по 5 раз для каждого пространства докинга. В итоге для каждого соединения был получен спектр из $27 \times 5 = 135$ значений ΔE для каждой релевантной биомишени и спектр из $135 \times M$ значений ΔE , характеризующий интегральный мультитаргетный аффинитет соединений в отношении M релевантных биомишеней.

В случае антибактериальной в отношении *S. aureus* активности формирование спектров энергий множественного докинга в 10 релевантных биомишени было проведено следующим образом. Сначала методами молекулярной механики и квантовой химии были построены оптимизированные 3D-структуры 284 известных веществ, экспериментально изученных на антибактериальную *S. aureus* активность и структурно сходных

со скаффолдом хиринона. Затем среди 43 биоминералов *S. aureus* были найдены 10 биоминералов, релевантных антибактериальной активности и для них найдены 10 валидных 3D-моделей.

В случае анксиолитической активности формирование спектров энергий множественного докинга было выполнено аналогичным образом в 22 релевантных биоминералах.

Построение по спектрам энергий множественного докинга модульных мультитаргетных полносвязных сверточных корреляционных нейронных сетей, вычисление энергий построенных нейросетей и формирование тестовых выборок

Построение модульной нейросети для каждого вида модельной биологической активности выполнялось в два этапа. Сначала для каждой релевантной биоминерала m по полученной для N соединений матрице аффинности из $27 \times N$ значений энергий множественного докинга ΔE_{lmi} была рассчитана матрица парных корреляций Пирсона размерностью 27×27 . По смыслу формулы (2), вычисленные значения R_{mij} есть веса синапсов полносвязной нейронной сети. Таким образом, полученные M корреляционных матриц задают конкретные реализации M исходных полносвязных сверточных корреляционных нейросетей первого уровня, а вычисленные по (2) показатели энергии W_{lm} образуют матрицу данных для последующих вычислений размерностью $N \times M$. Далее с использованием этой матрицы данных была рассчитана матрица парных корреляций Пирсона размерностью $M \times M$. По смыслу формулы (3), вычисленные значения R'_{ij} есть веса синапсов модульной мультитаргетной полносвязной сверточной корреляционной нейросети, а полученная корреляционная матрица задает конкретную реализацию этой сети. Рассчитанные по (3) значения энергии V_l образуют основной параметр, характеризующий соответствие объекта l эталону, сформированному построенной нейросетью. По своему физическому смыслу, этот параметр является интегральной метрикой аффинности лиганда l к совокупности M релевантных биоминералов. Примеры архитектур указанных нейросетей приведены на рис. 2.

Полученные показатели энергии V_l были подвергнуты кластерному анализу методом k -средних в программе Statistica 7 отдельно для каждого вида модельной биологической активности. В результате для каждого вида активности было определено граничное значение V_0 , разделяющее соединения с достаточно высоким мультитаргетным аффинитетом (индекс $LevV_l = 1$, если $V_l > V_0$) от низко аффинных соединений (индекс $LevV_l = 0$, если $V_l < V_0$). При формировании тестовых выборок целевой переменной служил индекс $LevA_l$ наличия/отсутствия у данного соединения достаточно высокого (высокого или умеренного) уровня анализируемой активности, принимает значения 1/0.

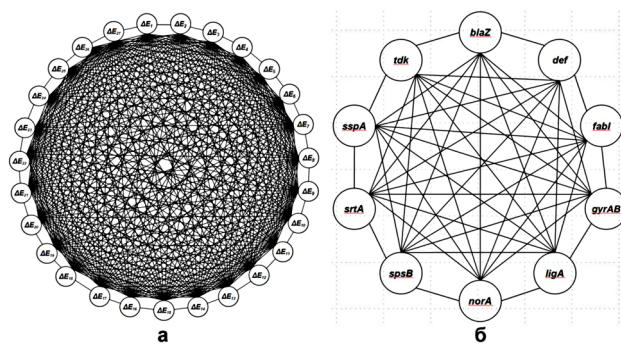


Рис. 2. Архитектуры полносвязных сверточных корреляционных нейронных сетей на основе множественного докинга: а – сеть первого уровня для 27 энергий докинга; б – модульная сеть для 10 биоминералов, релевантных антибактериальной *S. aureus* активности

Оценка точности модульных нейросетей

Корреляционный анализ. Зависимости уровней каждого вида активности от уровней энергии V (3) их модульных сверточных нейросетей оценивали с помощью коэффициента корреляции Гудмана – Крассела.

Однофакторный дисперсионный анализ. Для каждого вида активности был выполнен однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) влияния указанных факторов (биологических активностей) на энергии их модульных сверточных нейросетей V (3). Для каждого сравнения рассчитаны величины критерия Фишера.

Пороговая классификация. С использованием граничных значений энергии модульных сверточных нейросетей V_0 , разделяющих достаточно аффинные и низко аффинные соединения, для каждого вида активности была вычислена точность классификации Acc , выполнен ROC-анализ и рассчитана площадь под кривой AUC .

Для всех полученных показателей точности была определена их статистическая достоверность p .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для антибактериальной *S. aureus* активности определено следующее граничное значение энергии модульной нейросети, разделяющее достаточно аффинные и низко аффинные соединения: $V_0 > 266$. Для анксиолитической активности определено следующее граничное значение энергии модульной нейросети, разделяющее достаточно аффинные и низко аффинные соединения: $V_0 > 153$.

В табл. приведены результаты оценки точности моделей для прогноза высокой антибактериальной *S. aureus* активности и высокой анксиолитической активности химических соединений, построенных с использованием архитектуры модульной мультитаргетной полносвязной сверточной нейронной сети на основе корреляционной свертки спектров энергий множественного докинга. Полученные данные доказывают

высокую статистическую достоверность применения указанной нейронной сети для поиска *in silico* биологически активных веществ.

Следует отметить, что точность и достоверность прогноза антибактериальной *S. aureus* активности

превышает точность и достоверность прогноза анксиолитической активности. Вероятно, это связано с более сложным системным мультитаргетным механизмом реализации психотропных эффектов, в сравнении с антибактериальным действием химических соединений.

Показатели точности моделей с архитектурой модульной мультитаргетной полносвязной сверточной нейронной сети на основе корреляционной свертки спектров энергий множественного докинга

Показатель точности	Модель антибактериальной <i>S. aureus</i> активности		Модель анксиолитической активности	
	значение показателя	p^1	значение показателя	p^1
Коэффициент корреляции Гудмана – Краскела R	0,805	$<5 \times 10^{-7}$	0,430	$<5 \times 10^{-7}$
Дисперсионный критерий Фишера F^2	39,2	$1,43 \times 10^{-9}$	30,0	$6,68 \times 10^{-8}$
Точность прогноза Acc^3 , %	78,9	$3,44 \times 10^{-12}$	61,3	$1,18 \times 10^{-4}$
Площадь под кривой в ROC анализе AUC^3 , %	0,747	$2,24 \times 10^{-9}$	0,613	$1,13 \times 10^{-4}$

¹ Статистическая достоверность значения показателя; ² для однофакторного дисперсионного анализа; ³ для пороговой классификации.

С целью сравнительной иллюстрации высокой точности предлагаемого подхода для соединений двух тех же самых тестовых выборок с использованием широко известной системы PASS [12] был выполнен прогноз антибактериальной и анксиолитической активностей, рассчитаны значения точности классификации Acc и определена их статистическая достоверность p . Для антибактериальной активности точность прогноза в PASS составила $Acc = 54,9\%$, что соответствует $p = 1,24 \times 10^{-1}$. Для анксиолитической активности точность прогноза в PASS составила $Acc = 30,3\%$, что вообще ниже точности случайной классификации и соответствует $p = 1,00$. В обоих случаях показатели точности классификации Acc в системе PASS статистически незначимы и соответствующие им значения p превышают минимальный порог значимости $p = 0,05$. В отличие от этих результатов, показатели точности классификации Acc предлагаемого подхода статистически очень высоко достоверны и соответствующие им значения p намного меньше самого строгого порога значимости $p = 0,001$.

Таким образом, на примере двух видов активности, *S. aureus* антибактериальной и анксиолитической, показано, что разработанная оригинальная модульная мультитаргетная полносвязная сверточная нейронная сеть на основе корреляционной свертки спектров энергий множественного докинга в релевантные биомошени является высокоточным подходом, который может быть рекомендован как новый метод искусственного интеллекта для поиска *in silico* биологически активных веществ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана новая архитектура модульной мультитаргетной полносвязной сверточной нейронной сети

на основе корреляционной свертки спектров энергий множественного докинга в совокупность релевантных биомошени.

Методами многомерной статистики на примере антибактериальной *S. aureus* активности и анксиолитической активности доказана высокая валидность и статистическая достоверность нового оригинального подхода для прогноза *in silico* биологической активности химических соединений. Новый метод искусственного интеллекта может быть рекомендован для создания моделей зависимостей различных видов системной мультитаргетной биологической активности от показателей интегральной аффинности химических соединений и поиска с применением этих моделей новых соединений с высокой активностью.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Sarkar C., Das B., Rawat V.S., Wahlang J.B., Nongpiur A., Tiewsoh I. et al. Artificial Intelligence and Machine Learning Technology Driven Modern Drug Discovery and Development. *International Journal Molecular Sciences*. 2023;24(3):2026.
2. International standard ISO/IEC 22989:2022(E) Information technology – Artificial intelligence – Artificial intelligence concepts and terminology. Geneva (Switzerland): ISO/IEC, 2022. 15 p.
3. Leijnen S., Van Veen F. The Neural Network Zoo. *Proceedings*. 2020;47(4):9.
4. Scabini L.F.S., Bruno O.M. Structure and performance of fully connected neural networks: Emerging complex network properties. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications*. 2023;615:128585.
5. Chen C., Isa N.A.M., Liu X. A review of convolutional neural network based methods for medical image classification. *Computers in Biology and Medicine*. 2025;185:109507.

6. Aguiar C., Camps I. Molecular Docking in Drug Discovery: Techniques, Applications, and Advancements. *Current Medicinal Chemistry*. 2025;32(28):5924–5938.

7. Bi X., Wang Y., Wang J., Liu C. Machine Learning for Multi-Target Drug Discovery: Challenges and Opportunities in Systems Pharmacology. *Pharmaceutics*. 2025;17:1186.

8. Васильев П.М., Кочетков А.Н., Перфильев М.А. Нейросетевое моделирование зависимости гамка-агонистической активности химических соединений от спектра энергий множественного докинга. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2022;19(4):88–93. doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-4-88-93.

9. Vassiliev P.M., Perfilov M.A., Golubeva A.V., Kochetkov A.N., Maltsev D.V. Multi-target neural network model of anxiolytic activity of chemical compounds using

correlation convolution of multiple docking energy spectra. *Biomeditsinskaya Khimiya*. 2024;70(6):428–434. doi: 10.18097/PBMC20247006428.

10. 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.

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

12. Filimonov D.A., Lagunin A.A., Gloriozova T.A., Rudik A.V., Druzhilovskii D.S., Pogodin P.V., Poroikov V.V. Prediction of the biological activity spectra of organic compounds using the PASS online web resource. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*. 2014;50(3):444–457.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Этические требования соблюдены. Текст не сгенерирован нейросетью.

Информация об авторах

Павел Михайлович Васильев – доктор биологических наук, старший научный сотрудник Высшей аттестационной комиссии (доцент), заведующий лабораторией информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; ✉ pvassiliev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8188-5052>

Арина Владимировна Голубева – младший научный сотрудник лаборатории информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет Волгоград, Россия; arina_arina_golubeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8268-8811>

Максим Алексеевич Перфильев – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, ассистент кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; maxim.firu@yandex.com, <https://orcid.org/0000-0002-5326-3299>

Андрей Николаевич Кочетков – системный администратор, инженер-программист лаборатории информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств, Научный центр инновационных лекарственных средств с опытно-промышленным производством, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; akocha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3077-1837>

Статья поступила в редакцию 03.10.2025; одобрена после рецензирования 11.11.2025; принята к публикации 18.11.2025.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests. Ethical requirements are met. The text is not generated by a neural network.

Information about the authors

Pavel M. Vasiliev – Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher at the Higher Attestation Commission (Associate Professor), Head of the Laboratory of Information Technologies in Pharmacology and Computer Modeling of Medicines, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Professor of the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; ✉ pvassiliev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8188-5052>

Arina V. Golubeva – is a junior researcher at the Laboratory of Information Technologies in Pharmacology and Computer Modeling of Medicines, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Assistant Professor at the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; arina_arina_golubeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8268-8811>

Maxim A. Perfiliev – Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher at the Laboratory of Information Technologies in Pharmacology and Computer Modeling of Drugs, Research Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Assistant Professor at the Department of Pharmacology and Bioinformatics, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; maxim.firu@yandex.com, <https://orcid.org/0000-0002-5326-3299>

Andrey N. Kochetkov – System Administrator, Software Engineer at the Laboratory of Information Technologies in Pharmacology and Computer Modeling of Medicines, Scientific Center for Innovative Medicines with Pilot Production, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; akocha@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3077-1837>

The article was submitted 03.10.2025; approved after reviewing 11.11.2025; accepted for publication 18.11.2025.