

П. М. Васильев^{1,2}, А. А. Спасов^{1,2}, А. Н. Кочетков¹, Д. А. Бабков^{1,2}, Р. А. Литвинов^{1,2}

Волгоградский государственный медицинский университет,

¹ кафедра фармакологии и биоинформатики;

² Научный центр инновационных лекарственных средств

КОНСЕНСУСНЫЙ ПРОГНОЗ *IN SILICO* КАНЦЕРОГЕННОЙ ОПАСНОСТИ МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ RAGE-ИНГИБИТОРОВ

УДК 615.015.11:577.322:615.015.42/.44: [616.379-008.64+616.894-053.8]

Для 87 новых синтезированных соединений десяти структурно различных химических классов, с использованием нейросетевой модели на основе докинга, выполнен виртуальный скрининг RAGE-ингибирующей активности. Найдено 26 потенциально активных по прогнозу RAGE-ингибиторов. Для десяти наиболее перспективных структур с помощью системы IT Microcosm и on-line ресурсов admetSAR и ProTox произведена консенсусная оценка *in silico* канцерогенной опасности. Показано, что все прогнозируемые соединения не являются канцерогенами.

Ключевые слова: мультитаргетные RAGE-ингибиторы, консенсусный прогноз, *in silico*, канцерогенная опасность, сахарный диабет, болезнь Альцгеймера.

P. M. Vassiliev, A. A. Spasov, A. N. Kochetkov, D. A. Babkov, R. A. Litvinov

THE CONSENSUS PREDICTION *IN SILICO* OF CARCINOGENIC RISK OF MULTI-TARGET RAGE INHIBITORS

The virtual screening of RAGE inhibitory activity for 87 novel synthesized compounds of 10 structurally different chemical classes using neural network model on base of docking was carried out. According prediction, 26 potential active structures were found. By means of IT Microcosm system and on-line resources admetSAR and ProTox, the consensus estimation *in silico* of carcinogenic risk for 10 most prospective structures were performed. It was shown that all predicted compounds are not carcinogens.

Key words: multi-target RAGE inhibitors, consensus prediction, *in silico*, carcinogenic risk, diabetes mellitus, Alzheimer's disease.

При сахарном диабете из-за хронической гипергликемии происходит значительное усиление неферментативного гликирования белков. Образующиеся конечные продукты гликирования взаимодействуют затем со своими специфическими рецепторами (RAGE), что приводит к осложнениям сахарного диабета и развитию болезни Альцгеймера [4, 9, 10].

Таким образом, ингибиторы RAGE могут рассматриваться как перспективные лекарственные средства для лечения указанных патологий.

С другой стороны, лекарственные соединения не должны обладать сколько-нибудь выраженными побочными эффектами, в частности, они не должны быть канцерогенами.

Поэтому предварительная оценка *in silico* канцерогенной опасности потенциально активных RAGE-ингибиторов является одной из актуальных задач при поиске новых лекарственных веществ для лечения патий при сахарном диабете и болезни Альцгеймера.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Консенсусный прогноз *in silico* канцерогенной опасности новых высоко активных мультитаргетных RAGE-ингибиторов, найденных в результате виртуального скрининга 87 химических соединений десяти различных химических классов.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Предварительно на основе методологии искусственных нейронных сетей были построены модели зависимости уровня RAGE-ингибирующей активности от полученных с помощью докинга показателей аффинности соединений к белкам-мишеням сигнального пути RAGE–NF-κB [7]. С помощью этих нейросетевых моделей среди 87 новых синтезированных веществ десяти различных химических классов был выполнен виртуальный скрининг структур с ожидаемой выраженной RAGE-ингибирующей активностью. По результатам поиска *in silico* выявлено 26 потенциально активных по прогнозу

RAGE-ингибиторов, среди которых десять соединений обладают высокой активностью [2]. Ранее расчетными методами было также установлено, что все эти десять соединений относятся к 4-му классу токсичности и являются малотоксичными [1].

Прогноз *in silico* для этих десяти перспективных веществ вероятности отсутствия канцерогенной активности p был выполнен с помощью трех компьютерных систем с использованием включенных в эти системы баз данных по структуре и канцерогенным свойствам известных химических соединений:

1) оригинальной системы IT Microcosm 7.3 [8], БД 492 соединения, сформирована по данным Международного агентства по исследованию рака IARC [6];

2) on-line ресурса admetSAR, БД 293 соединения [3];

3) on-line ресурса ProTox, БД 1546 соединений [8].

Итоговая консенсусная оценка вероятности отсутствия канцерогенной активности для

каждого соединения рассчитывалась как среднее арифметическое трех прогнозных значений p , полученных с помощью вышеуказанных компьютерных систем.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате виртуального скрининга с помощью нейросетевой модели [7] среди 87 новых синтезированных веществ десяти различных химических классов было найдено 26 потенциально активных RAGE-ингибиторов, из которых десять соединений по прогнозу обладают высокой активностью [2]. По данным консенсусного прогноза, эти десять соединений являются малотоксичными [1].

Структуры указанных десяти веществ приведены на рисунке.

Результаты консенсусного прогноза с помощью систем IT Microcosm, admetSAR и ProTox вероятности отсутствия канцерогенной активности p у соединений (I-X) приведены в таблице.

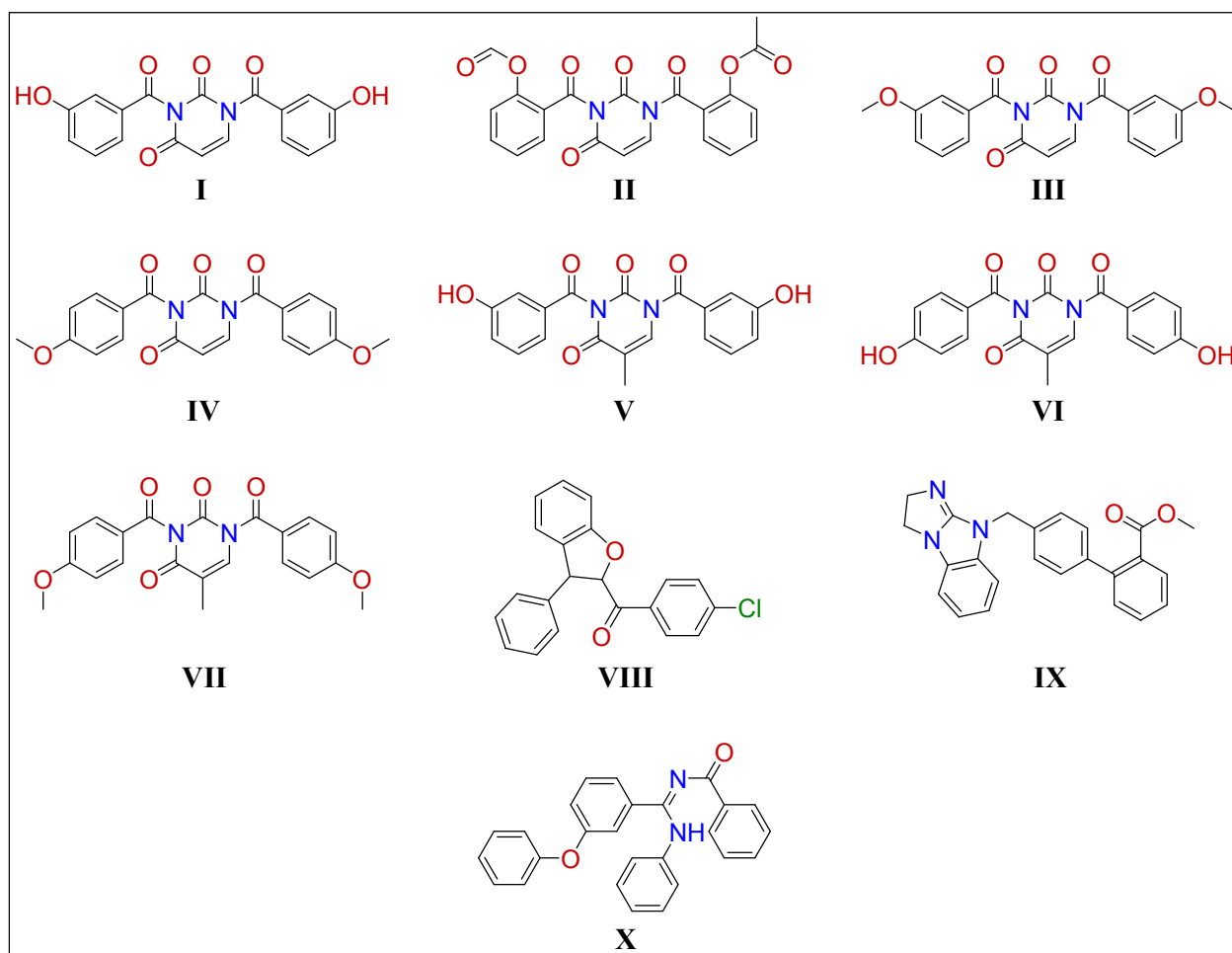


Рис. Структуры высокоактивных RAGE-ингибиторов

Консенсусный прогноз вероятности отсутствия канцерогенной активности у высокоактивных RAGE-ингибиторов

Вещество	IT Microcosm	admetSAR	ProTox	Консенсус
I	0,818	0,870	0,57	0,753
II	0,909	0,867	0,63	0,802
III	0,864	0,886	0,63	0,793
IV	0,841	0,886	0,63	0,786
V	0,841	0,847	0,59	0,759
VI	0,841	0,847	0,59	0,759
VII	0,818	0,867	0,68	0,788
VIII	0,818	0,781	0,29	0,630
IX	0,636	0,923	0,57	0,710
X	0,841	0,681	0,37	0,631

Из данных таблицы видно, что все десять веществ не будут проявлять канцерогенную активность, т. к. консенсусная вероятность ее отсутствия во всех случаях $p > 0,5$.

Таким образом, консенсусная оценка канцерогенной опасности найденных в результате виртуального скрининга высоко активных мультитаргетных RAGE-ингибиторов показала, что все они не являются канцерогенами и могут быть рекомендованы для дальнейшего экспериментального изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. С помощью трех различных компьютерных систем выполнен консенсусный прогноз канцерогенной опасности найденных в результате виртуального скрининга десяти высокоактивных мультитаргетных RAGE-ингибиторов.

2. Показано, что все десять соединений не являются канцерогенами.

3. Исследованные *in silico* малотоксичные и не канцерогенные высокоактивные RAGE-ингибиторы рекомендованы для дальнейшего экспериментального изучения с целью создания принципиально новых лекарственных веществ для лечения патий при сахарном диабете и болезни Альцгеймера.

* Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 18-015-00499).

ЛИТЕРАТУРА

1. Консенсусная оценка *in silico* острой токсичности мультитаргетных RAGE-ингибиторов / П. М. Васильев [и др.] // Вестник ВолгГМУ. – 2020. – 8 с.

- Поиск методом нейросетевого моделирования мультитаргетных RAGE-ингибиторов с различным спектром таргетной активности / П. М. Васильев [и др.] // Известия АН. Серия химическая. – 2019. – 12 с.
- AdmetSAR: a comprehensive source and free tool for evaluating chemical ADMET properties / F. Cheng [et al.] // J. Chem. Inf. Model. – 2012. – Vol. 52, Iss. 11. – P. 3099–3105.
- Ansari, N. A. Non-enzymatic glycation of proteins: from diabetes to cancer / N. A. Ansari, Z. Rasheed // Biomed. Khim. – 2010. – Vol. 56. – Iss. 2. – P. 168–178.
- Consensus Drug Design Using IT Microcosm / P. M. Vassiliev [et al.] // Application of Computational Techniques in Pharmacy and Medicine / Eds. L. Gorb, V. Kuz'min, E. Muratov / Challenges and Advances in Computational Chemistry and Physics / Ed. J. Leszczynski. – Vol. 17. – Dordrecht (Netherlands): Springer Science + Business Media, 2014. – 550 p.
- IARC – International Agency for Research on Cancer / World Health Organization. – <https://www.iarc.fr/>.
- Neural network modeling of multitarget RAGE inhibitory activity / P. M. Vassiliev [et al.] // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. – 2019. – Vol. 13, №. 3. – P. 256–263.
- ProTox: a web server for the *in silico* prediction of rodent oral toxicity / M. N. Drwal [et al.] // Nucleic Acids Res. – 2014. – Iss. 42. – W 53–58.
- Tobon-Velasco, J. C. Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF- κ B pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress / J. C. Tobon-Velasco, E. Cuevas, M. A. Torres-Ramos // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. – 2014 – Vol. 13, Iss. 9. – P. 1615–1626.
- Yan, S. F. Mechanisms of disease: advanced glycation end-products and their receptor in inflammation and diabetes complications / S. F. Yan, R. Ramasamy, A. M. Schmidt // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 4. – Iss. 5. – P. 285–293.