

## КОНСЕНСУСНАЯ ОЦЕНКА *IN SILICO* ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ RAGE-ИНГИБИТОРОВ

П.М. Васильев<sup>1, 2</sup>, А.А. Спасов<sup>1, 2</sup>, А.Н. Кочетков<sup>1</sup>, Д.А. Бабков<sup>1, 2</sup>, Р.А. Литвинов<sup>1, 2</sup>

ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

<sup>1</sup>кафедра фармакологии и биоинформатики;

<sup>2</sup>Научный центр инновационных лекарственных средств

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 Microcosm ADMET и online ресурсов GUSAR, admetSAR, pkCSM и ProTox произведена консенсусная оценка *in silico* значений LD50 для крыс перорально и определены классы токсичности. Показано, что все прогнозируемые соединения относятся к четвертому классу токсичности и являются малотоксичными.

**Ключевые слова:** мультитаргетные RAGE-ингибиторы, консенсусный прогноз, *in silico*, острая токсичность, класс токсичности, сахарный диабет, болезнь Альцгеймера.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-1(73)-31-33

## THE CONSENSUS ESTIMATION *IN SILICO* OF ACUTE TOXICITY OF MULTI-TARGET RAGE INHIBITORS

P.M. Vassiliev<sup>1,2</sup>, A.A. Spasov<sup>1,2</sup>, A.N. Kochetkov<sup>1</sup>, D.A. Babkov<sup>1,2</sup>, R.A. Litvinov<sup>1,2</sup>

FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation,

<sup>1</sup>Department of Pharmacology and Bioinformatics;

<sup>2</sup>Research Center of Innovative Drugs

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 Microcosm ADMET system and online resources GUSAR, admetSAR, pkCSM and ProTox, the consensus estimation *in silico* of LD50 values for rats orally for 10 most prospective structures was performed and toxicity classes were determined. It was shown that all predicted compounds have been belonged to 4 toxicity class and are low toxic.

**Key words:** multi-target RAGE inhibitors, consensus prediction, *in silico*, acute toxicity, toxicity class, 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 [3, 8, 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 первую очередь, они должны быть малотоксичными. Поэтому предварительная оценка *in silico* острой токсичности 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* острой токсичности 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 [9]. 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 [1].

Прогноз *in silico* для этих десяти перспективных веществ значений LD<sub>50</sub> для крыс перорально был выполнен с помощью пяти компьютерных систем с использованием включенных в эти системы баз данных по структуре и токсичности известных химических соединений:

- 1) оригинальной системы Microcosm ADMET v6.6.17, БД 3741 соединений;
- 2) on-line ресурса GUSAR, БД 8972 соединений [6];
- 3) on-line ресурса admetSAR, БД 10207 соединений [4];
- 4) on-line ресурса pkCSM, БД ~10000 соединений [7];
- 5) on-line ресурса ProTox, БД 38515 соединений [5].

Итоговая консенсусная оценка величины LD<sub>50</sub> для каждого соединения рассчитывалась как среднее арифметическое пяти прогнозных значений LD<sub>50</sub>, полученных с помощью пяти вышеуказанных компьютерных систем.

По найденному консенсусному показателю LD<sub>50</sub> определяли класс токсичности соединений, в соответствии с классификацией OECD [2].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате виртуального скрининга с помощью нейросетевой модели [9] 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 [1]. Структуры этих десяти веществ приведены на рис.

Результаты консенсусного прогноза с помощью систем Microcosm ADMET, GUSAR, admetSAR, pkCSM и ProTox значений LD<sub>50</sub> для крыс перорально и классов токсичности соединений (I-X) приведены в табл.

Из данных табл. видно, что все десять веществ относятся к четвертому классу токсичности, то есть являются малотоксичными соединениями.

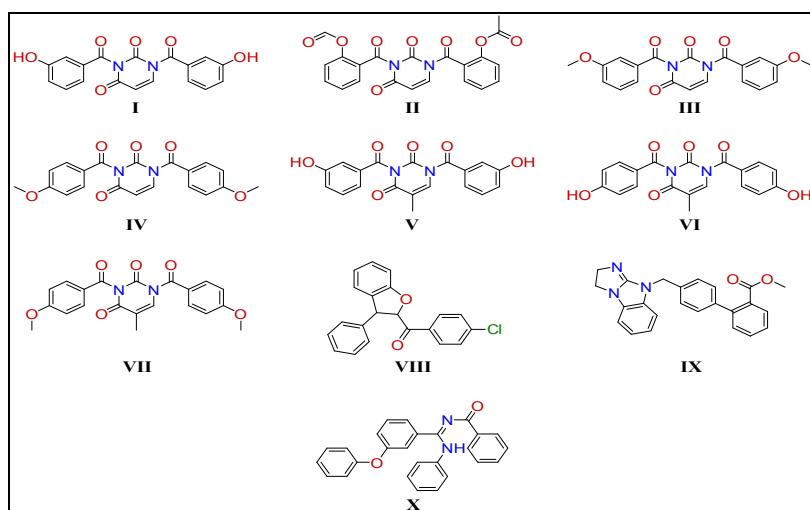


Рис. Структуры высокоактивных RAGE-ингибиторов

### Консенсусный прогноз острой токсичности для крыс перорально высокоактивных RAGE-ингибиторов

Вещество	LD <sub>50</sub> , мг/кг						Класс токсичности
	MC ADMET	GUSAR	admetSAR	pkCSM	ProTox	консенсус	
I	1095	3132	725	813	150	1183	4
II	571	1718	1087	918	1000	1059	4
III	2058	1847	937	878	1000	1344	4
IV	2180	1296	937	740	1000	1231	4
V	2107	2289	744	834	1000	1395	4
VI	1066	2574	744	786	1000	1234	4
VII	2476	2463	1016	799	1000	1551	4
VIII	963	486	1275	975	1740	1088	4
IX	2962	1260	1012	1022	1000	1451	4
X	1753	4149	877	1252	653	1737	4

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. С помощью пяти различных компьютерных систем выполнен консенсусный прогноз острой токсичности найденных в результате виртуального скрининга десяти высокоактивных мультитаргетных RAGE-ингибиторов.

2. Показано, что все десять соединений относятся к четвертому классу токсичности и являются малотоксичными.

3. Исследованные *in silico* малотоксичные 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/REFERENCES

1. Васильев П.М., Спасов А.А., Бабков Д.А., Литвинов Р.А., Кочетков А.Н. / Vassiliev P.M., Spasov A.A., Babkov D.A., Litvinov R.A. Поиск методом нейросетевого моделирования мультитаргетных RAGE-ингибиторов с различным спектром таргетной активности / Poisk metodom nejrosetevogo modelirovanija mul'titargetnyh RAGE-ingibitorov s razlichnym spektrom targetnoj aktivnosti [Searching multi-target RAGE inhibitors with different spectrum of target activity by the method of neural network modeling] // Известия АН. Серия химическая / Izvestija AN. Serija himicheskaja [News of the Academy of Sciences. Chemical Series]. – 2019. – 12 с. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. ГОСТ 32644-2014. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности / GOST 32644-2014. Metody ispytaniya po vozdeystviyu himicheskoy produkcii na organizm cheloveka. Ostraja peroral'naja toksichnost' – metod opredelenija klassa ostroj toksichnosti [GOST 32644-2014. Test methods for the effects of chemical products on the human

body. Acute oral toxicity – a method for determining the class of acute toxicity]. – М.: Стандартинформ, 2015. – 11 с.

3. Ansari N.A., Rasheed Z. Non-enzymatic glycation of proteins: from diabetes to cancer // Biomed. Khim. – 2010. – Vol. 56, Iss. 2. – P. 168–178.

4. Cheng F., Li W., Zhou Y., Shen J., Wu Z., Liu G., Lee P.W., Tang Y. admetSAR: a comprehensive source and free tool for evaluating chemical ADMET properties // J. Chem. Inf. Model. – 2012. – Vol. 52, Iss. 11. – P. 3099–3105.

5. Drwal M.N., Banerjee P., Dunkel M., Wettig M.R., Preissner R. ProTox: a web server for the *in silico* prediction of rodent oral toxicity // Nucleic Acids Res. – 2014. – Iss. 42. – P. 53–58.

6. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. QSAR modelling of rat acute toxicity on the basis of PASS prediction // Mol. Informatics. – 2011. – Vol. 30, Iss. 2–3. – P. 241–250.

7. Pires D.E.V., Blundell T.L., Ascher D.B. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic properties using graph-based signatures // J. Med. Chem. – 2015. – Vol. 58, Iss. 9. – P. 4066–4072.

8. Tobon-Velasco J.C., Cuevas E., Torres-Ramos M.A. Receptor for AGEs (RAGE) as mediator of NF-κB pathway activation in neuroinflammation and oxidative stress // CNS Neurol. Disord. Drug Targets. – 2014 – Vol. 13, Iss. 9. – P. 1615–1626.

9. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Yanaliyeva L.R., Kochetkov A.N., Vorfolomeyeva V.V., Klochkov V.G., Appazova D.T. Neural network modeling of multitarget RAGE inhibitory activity // Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry. – 2019. – Vol. 13. – № 3. – P. 256–263.

10. Yan S.F., Ramasamy R., Schmidt A.M. Mechanisms of disease: advanced glycation end-products and their receptor in inflammation and diabetes complications // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 4, Iss. 5. – P. 285–293.

## Контактная информация

**Васильев Павел Михайлович** – д. б. н., с. н. с., профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: pvassiliev@mail.ru.