

Подходы искусственного интеллекта в задачах поиска молекулярных мишеней новых лекарственных препаратов

Васюченко Е.П.^{1*}, Антонец Д.В.¹, Вяткин Ю.В.¹, Волчо К.П.²

¹ Институт перспективных исследований проблем искусственного интеллекта и интеллектуальных систем МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

² Отдел медицинской химии, Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия

* e.vasyuchenko@iai.msu.ru

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; разработка лекарств; молекулярный докинг

Мотивация и цель: исследовательская группа из Отдела медицинской химии Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН обнаружила малые молекулы на основе монотерпеноидов, способные устранять нарушения на моделях болезни Паркинсона на мышах [1, 2]. Действие трех соединений не только снимало симптоматику болезни Паркинсона, но и приводило к выживанию и нормальному функционированию дофаминовых нейронов. Эти соединения включают диол (Проттремин), эпоксидиол, РА96. Помимо этого, для эпоксидиола известен стереоизомерный цис-1,2-эпоксид, а для РА96 существует его аналог, которые не имеют активности против болезни Паркинсона. Хотя Проттремин проходит клинические исследования, механизм антипаркинсонического действия этой группы соединений до сих пор не известен. Перед нами встала задача поиска белковой мишени для этих соединений.

Методы и алгоритмы: Для анализа было отобрано 69 структур белков, для которых показана ассоциация с болезнью Паркинсона. Структуры были взяты из открытой базы данных PDB Database (<https://www.rcsb.org>) в случае, если для белка не была получена кристаллическая структура, мы использовали структуру, предсказанную AlphaFold2 из базы данных UniProt (<https://www.uniprot.org>). Для поиска потенциальных мишеней был использован метод на основе диффузионной генеративной нейронной модели DiffDock [3]. Свободная энергия связывания лиганда с белком рассчитывалась методом MMPBSA.

Результаты: Предсказание сайтов связывания малых молекул на белке позволило выделить мишени, для которых был найден сайт связывания, и протестировать найденные сайты методом классического докинга. Для полученных комплексов рассчитывалась свободная энергия связывания лиганда с белком методом MMPBSA. Разница этой энергии между активными и неактивными соединениями служила критерием селективности. Те белки, для которых энергия связывания активных соединений была ниже, чем для неактивных были предложены в качестве потенциальных мишеней для экспериментальной проверки. Нами было выделено восемь потенциальных белковых мишеней, которые ждут экспериментальной проверки на способность связываться с активными молекулами.

Выводы: Разработанный нами подход к поиску молекулярных мишеней позволил выделить потенциальные таргетные белки, на которые нацелены молекулы антипаркинсонического действия.

Финансирование: Данная работа является результатом исследовательского проекта, реализованного в рамках исследовательской программы Института искусственного интеллекта МГУ.

Artificial intelligence approaches to the problem of searching for molecular targets of new drugs

Vasyuchenko E.P.^{1*}, Antonets D.V.¹, Vyatkin Yu.V.¹, Volcho K.P.²

¹ *Institute for Advanced Research on Artificial Intelligence and Intelligent Systems, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia*

² *Department of Medicinal Chemistry, N. N. Vorozhtsov Novosibirsk Institute of Organic Chemistry, Siberian Branch, Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia*

* e.vasyuchenko@iai.msu.ru

Key words: Parkinson's disease; drug development; molecular docking

Motivation and Aim: Research group from the Department of Medical Chemistry of the Novosibirsk Institute of Organic Chemistry named after. N.N. Vorozhtsova SB RAS discovered small molecules based on monoterpenoids that can eliminate disorders in mouse models of Parkinson's disease [1, 2]. The action of the three compounds not only relieved the symptoms of Parkinson's disease, but also led to the survival and normal functioning of dopamine neurons. These compounds include diol (Protremine), epoxydiol, PA96. In addition, a stereoisomeric cis-1,2-epoxide is known for epoxydiol, and its analogue exists for PA96, which has no activity against Parkinson's disease. Although Protremine is undergoing clinical trials, the mechanism of the antiparkinsonian action of this group of compounds is still unknown. We were faced with the task of finding a protein target for these compounds.

Methods and Algorithms: 69 protein structures that showed an association with Parkinson's disease were selected for analysis. Structures were taken from the public database PDB Database (<https://www.rcsb.org>) in case a protein crystal structure was not obtained, we used the structure predicted by AlphaFold2 from the UniProt database (<https://www.uniprot.org>). To search for potential targets, a method based on the diffusion generative neural model DiffDock [3] was used. The free energy of binding of the ligand to the protein was calculated by the MMPBSA method.

Results: Prediction of binding sites for small molecules on a protein made it possible to identify targets for which a binding site was found and to test the found sites using classical docking. For the resulting complexes, the free energy of binding of the ligand to the protein was calculated using the MMPBSA method. The difference in this energy between active and inactive compounds served as a criterion for selectivity. Those proteins for which the binding energy of active compounds was lower than for inactive compounds were proposed as potential targets for experimental testing. We have identified eight potential protein targets that await experimental testing for their ability to bind to active molecules.

Conclusion: The approach we developed to searching for molecular targets made it possible to identify potential target proteins that are targeted by antiparkinsonian molecules.

Funding: This work is an output of a research project implemented as part of the Research Program at the MSU Institute for Artificial Intelligence.

Список литературы/References

1. Kotliarova A. et al. A Newly Identified monoterpene-based small molecule able to support the survival of primary cultured dopamine neurons and alleviate MPTP-induced toxicity *in vivo*. *Molecules*. 27.23 (2022):8286. doi 10.3390/molecules27238286
2. Aleksandrova Yu. et al. Monoterpene epoxide ameliorates the pathological phenotypes of the rotenone-induced Parkinson's disease model by alleviating mitochondrial dysfunction. *International journal of molecular sciences*. 2023;24(6):5842. doi 10.3390/ijms24065842
3. Corso G. et al. Diffdock: Diffusion steps, twists, and turns for molecular docking. *arXiv*. 2022. doi 10.48550/arXiv.2210.01776