

Возможности оценки *in silico* фармакологического потенциала фитокомпонентов фармакопейных растений России

Ионов Н.*, Филимонов Д., Поройков В.

Институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия

* ionov.nikita.serg@gmail.com

Ключевые слова: Phyto4Health; PASS; природные соединения; *in silico*

Мотивация и цель: Природные соединения в сравнении с соединениями, доступными для синтеза, охватывают большую область известного химического пространства и обладают более широким набором видов биологической активности [1]. Одним из источников таких соединений являются растения, используемые в традиционной медицине различных стран. Часто они характеризуются длительным опытом применения, что позволяет получить представление об их эффективности и безопасности. Ранее сведения о фитохимическом составе отдельных фармакопейных растений России были представлены в научных публикациях, монографиях и сборниках, что ограничивало возможности применения к ним компьютерных методов оценки биологической активности. В частности, отсутствовали возможности агрегации данных с учетом оценки достоверности предоставляемых результатов. Для решения этой проблемы нами разработана информационно-вычислительная платформа (ИБП) Phyto4Health. В рамках Phyto4Health агрегированы сведения о фитохимическом составе фармакопейных растений, а также представлены вычислительные инструменты для компьютерной оценки биологической активности и поиска структурных аналогов. Phyto4Health свободно доступна для широкого круга академических исследователей в сети Интернет (<https://www.way2drug.com/phyto4health>). Целью нашей работы стала оценка применимости ИБП Phyto4Health для оценки фармакологического потенциала фитокомпонентов фармакопейных растений России с использованием сведений из свободно доступных больших баз данных структур природных соединений.

Методы и алгоритмы: Сведения о фитохимическом составе фармакопейных растений, а также молекулярных свойствах отдельных фитокомпонентов извлечены нами из текстов научных публикаций и свободно доступных баз данных. Структуры химических соединений были представлены в различных форматах, включая MOL и канонические SMILES.

Прогноз профилей биологической активности для фитокомпонентов осуществляется с использованием компьютерной программы PASS и специализированных баз знаний по зависимостям «структура-активность». В рамках ИБП Phyto4Health используются четыре базы знаний: фармакологические эффекты (PASS 2022 Refined [2], 358 видов), механизмы действия (PASS 2022 Refined, 1495 видов), нежелательные побочные эффекты (ADVERPred, 5 видов) [3], цитотоксическое действие в отношении нормальных и опухолевых клеточных линий (CLC-Pred 2.0, 438 видов) [4]. Для оценки показателей качества прогноза различных видов

биологической активности из базы данных LOTUS [5] было извлечено 191 886 структур природных соединений, которые потенциально могут быть выделены из растений. Для сформированного таким образом набора структур в базе данных PubChem был проведен поиск информации о результатах лабораторного тестирования их взаимодействия с молекулярными мишенями и клеточными линиями. Опубликованная в литературе информация сопоставлена с результатами компьютерного прогноза. На основе полученных данных были рассчитаны показатели точности, специфичности и чувствительности, характеризующие качество предсказаний.

Результаты: Phyto4Health предоставляет пользователю возможность получить сведения о фитохимическом составе 233 фармакопейных растений России. Для каждого из 3128 фитокомпонентов представлена информация о его свойствах, идентификаторах во внешних базах данных (PubChem, ChEMBL и ChEBI), а также результатах лабораторного тестирования взаимодействия с молекулярными мишенями. Ранее результаты компьютерного прогноза были подтверждены в рамках экспериментов, выполненных в сторонних организациях. В их числе оценка противоопухолевого эффекта фармацевтической композиции «Фитол-адаптоген» (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина) [6], оценка антиагрегантного и антикоагулянтного действия фитокомпонентов *Rubus chamaemorus* L. (СПХФУ) [7], а также оценка гепатопротекторного эффекта цикориевой и хлорогеновой кислот из *Cichorium intybus* L. (ФГБНУ ВИЛАР) [8]. Кроме того, с использованием ИВП Phyto4Health были проведены независимые эксперименты [9]. Однако отдельные примеры подтверждения результатов прогноза не позволяют получить комплексное представление об эффективности используемых нами методов для оценки биологической активности. Поэтому нами была проведена оценка эффективности с использованием данных из крупных репозиториях химических структур природных соединений. В ходе сопоставления экспериментальных данных и результатов компьютерного прогноза установлено, что средняя сбалансированная точность прогноза составила 0.7, чувствительность – 0.8, а специфичность – 0.6.

Выводы: На основе анализа данных из крупных химических репозиториях и результатов лабораторных экспериментов показана применимость используемых нами методов компьютерного прогноза биологической активности для выявления перспективных направлений исследования фитокомпонентов фармакопейных растений РФ. Разработанная нами платформа Phyto4Health предоставляет исследователям данные о фитокомпонентном составе фармакопейных растений России, а также вычислительные инструменты для оценки их фармакологического потенциала.

Финансирование: Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований в Российской Федерации на долгосрочный период (2021–2030 гг.) (№ 122030100170-5).

***In silico* evaluation possibilities of Russian pharmacopoeial plants phytochemicals pharmacological potential**

Ionov N.*, Filimonov D., Poroikov V.

Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia

* ionov.nikita.serg@gmail.com

Key words: Phyto4Health; PASS; natural products; *in silico*

Motivation and Aim: Natural products cover a larger area of known chemical space and have a wide-ranging set of possible biological activities compared to available synthetic chemical compounds [1]. One of the sources of such chemical compounds is plants used in traditional medicine in various countries. They are often characterized by a long history of use, which provides insight into their efficacy and safety. However, information about the phytochemical composition of individual Pharmacopoeial plants of Russia has been presented in a number of scientific publications and compilations. Such situation restricts the possibilities of application of computer-based methods for analysis of biological activity. In particular, there was a lack of data aggregation capabilities to assess the validity of the provided results. To solve this problem, we developed the Phyto4Health Informational-Computational Platform. The platform aggregates data on the phytochemical composition of Pharmacopoeial plants and provides tools for computer-based evaluation of biological activity and search for structural analogues. Phyto4Health is freely available on the Internet (<https://www.way2drug.com/phyto4health>).

The aim of this study was to evaluate the applicability of this platform to assess the pharmacological potential of phytochemical of Pharmacopoeial plants in Russia, taking into account information from freely available large chemical databases of structures of natural products.

Methods and Algorithms: Information of the phytochemical composition of Pharmacopoeial plants and the molecular properties of individual phytochemicals were extracted from scientific publications and freely available databases. The structures of chemical compounds were presented in different formats, including MOL and Canonical SMILES.

The prediction of biological activity profiles for chemical structures of phytocomponents is performed using the PASS software [2] and the “structure-activity” relationships knowledge bases. The Phyto4Health uses four knowledge bases: pharmacological effects (PASS 2022 Refined [2], 358 species), mechanisms of action (PASS 2022 Refined, 1495 species), adverse effects (ADVERPred, 5 species) [3], cytotoxic effects against tumor and non-tumor cell lines (CLC-Pred 2.0, 438 species) [4]. To evaluate the quality prediction indicators of different types of biological activity, 191,886 structures of natural compounds that could potentially be isolated from plants were retrieved from the LOTUS database [5]. For the structures set, information on the results of laboratory testing of their interaction with molecular targets and cell lines was searched in the PubChem database. The information published in the literature was compared with the results of *in silico* prediction. On the basis of the obtained data, accuracy, specificity and sensitivity indices characterizing the quality of predictions were calculated.

Results: Phyto4Health provides the user with the opportunity to obtain information on the phytochemical composition of 233 Pharmacopoeial plants in Russia. For each of the 3,128 phytocomponents, information on the values of its molecular properties, identifiers in external databases (PubChem, ChEMBL and ChEBI), and the results of laboratory testing of interaction with molecular targets is presented. Formerly, the results of the computational prediction have been validated in laboratory experiments performed at third-party institutions. These included the evaluation of the antitumor effect of the pharmaceutical composition ‘Phytoladaptogen’ (N.N. Blokhin NMRC Oncology) [6], evaluation of the antiaggregant and anticoagulant effect of

phytocomponents of *Rubus chamaemorus* L. [7] (St. Petersburg State Chemical Pharmaceutical University), and evaluation of hepatoprotective effect of cichoric and chlorogenic acids from *Cichorium intybus* L. [8] (All-Russian Scientific Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants). In addition, independent experiments were conducted based on information provided by Phyto4Health [9]. However, separate cases of prediction results validation do not provide a comprehensive view of the effectiveness of the methods we used to assess biological activity. Therefore, we evaluated the performance using data from large repositories of chemical structures of natural products. By comparing experimental data and computer prediction results, we found that the average balanced prediction accuracy was 0.7, sensitivity 0.8, and specificity 0.6.

Conclusion: Based on the analysis of data from large chemical repositories and the results of laboratory experiments, the applicability of our methods of computational prediction of biological activity for identifying promising ways to study phytocomponents of Pharmacopoeial plants of the Russian Federation is shown. The Phyto4Health platform provides Scientific Community with the reliable data on the phytochemical composition of Russian Pharmacopoeial plants, as well as computational tools to assess their pharmacological potential.

Funding: The study was performed in the framework of the Program for Basic Research in the Russian Federation for a long-term period (2021–2030) (No. 122030100170-5).

Список литературы/References

1. Chen Y. et al. Characterization of the chemical space of known and readily obtainable natural products. *J Chem Inf Model.* 2018;58(8):1518-1532
2. Poroikov V.V. Computer-Aided Drug Design: from Discovery of Novel Pharmaceutical Agents to Systems Pharmacology. *Biochem Moscow Suppl Ser B.* 2020;14(3):216-227
3. Ivanov S.M. et al. ADVERPred – web service for prediction of adverse effects of drugs. *J Chem Inf Model.* 2018;58(1):8-11
4. Lagunin A.A. et al. CLC-Pred 2.0: A Freely Available Web Application for In Silico Prediction of Human Cell Line Cytotoxicity and Molecular Mechanisms of Action for Druglike Compounds. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1689
5. Rutz A. et al. The LOTUS initiative for open knowledge management in natural products research. *Elife.* 2022;11:e70780
6. Ionov N.S. et al. Possibilities of in Silico Estimations for the Development of the Pharmaceutical Composition Phytoladaptogene Cytotoxic for Bladder Cancer Cells. *Biochem Moscow Suppl Ser B.* 2021;15:290-300
7. Luzhanin V.G. et al. The Effect of Individual Compounds from *Rubus chamaemorus* Hemostasis in vitro. *Drug Dev Regist.* 2024;13(1):149-158
8. Лупанова И.А. и др. Влияние цикориевой и хлорогеновой кислот из *Cichorium intybus* L. на активность цитохрома P450 и глутатионтрансферазы. *Биофармацевтический журнал.* 2022;14(5):8-18
9. Filatov V. et al. Synergetic Effects of Aloe Vera Extract with Trimethylglycine for Targeted Aquaporin 3 Regulation and Long-Term Skin Hydration. *Molecules.* 2024;29(7):1540