

# QSAR АНАЛИЗ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПРОВЕРКА ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ HDAC

**Тиньков Олег Викторович**

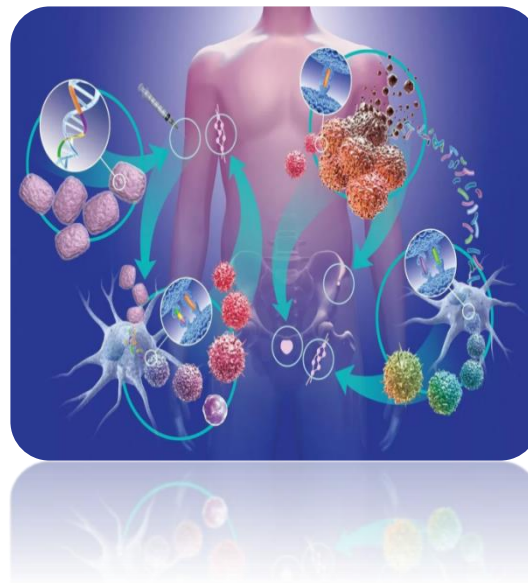
**кандидат химических наук, доцент кафедры фармакологии и  
фармацевтической химии**

## Актуальность исследований:

- Ежегодно в мире выявляется около 14 млн. новых случаев онкологических заболеваний;
- На сегодняшний день 1 из 7 смертей во всем мире происходит от онкологии – это больше, чем от ВИЧ/СПИД, туберкулеза и малярии вместе взятых.

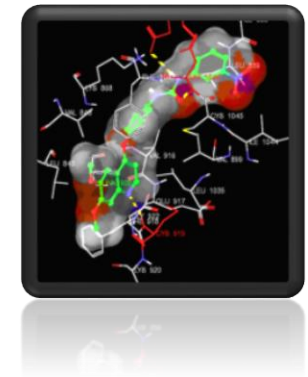
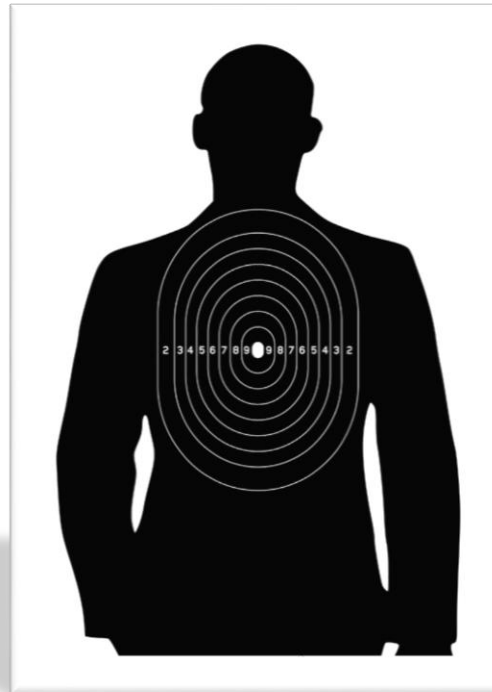
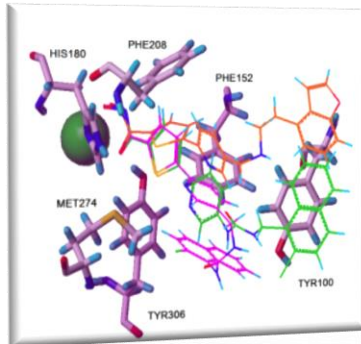


- ✓ побочные эффекты;
- ✓ лекарственная устойчивость;
- ✓ высокая стоимость.

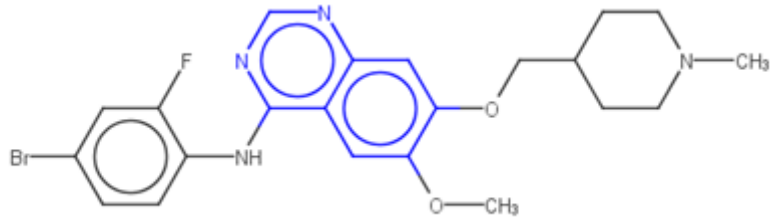


Перспективное направление – создание **гибридных** лекарственных средств

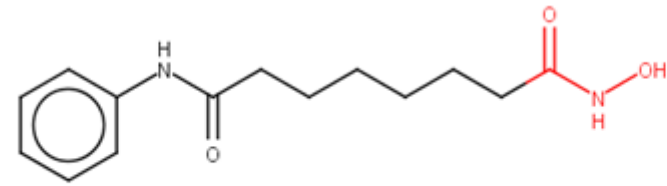
- ✓ Гистондеацетилазы ( HDACs)
- ✓ Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, VEGFR-1, 2)



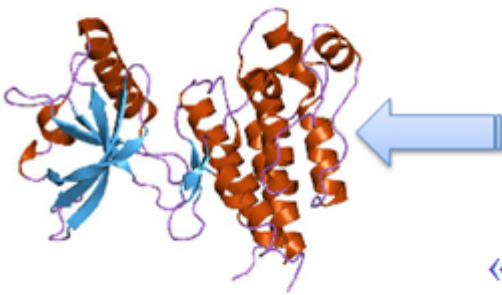
# Гибридные противоопухолевые препараты



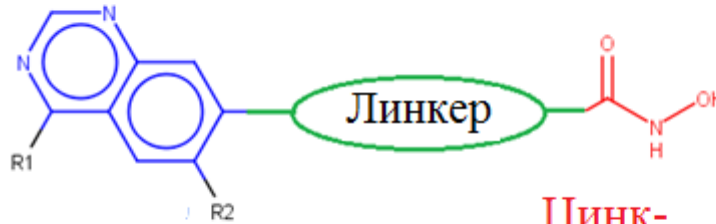
Вандетаниб



Воринонат



VEGFR-2



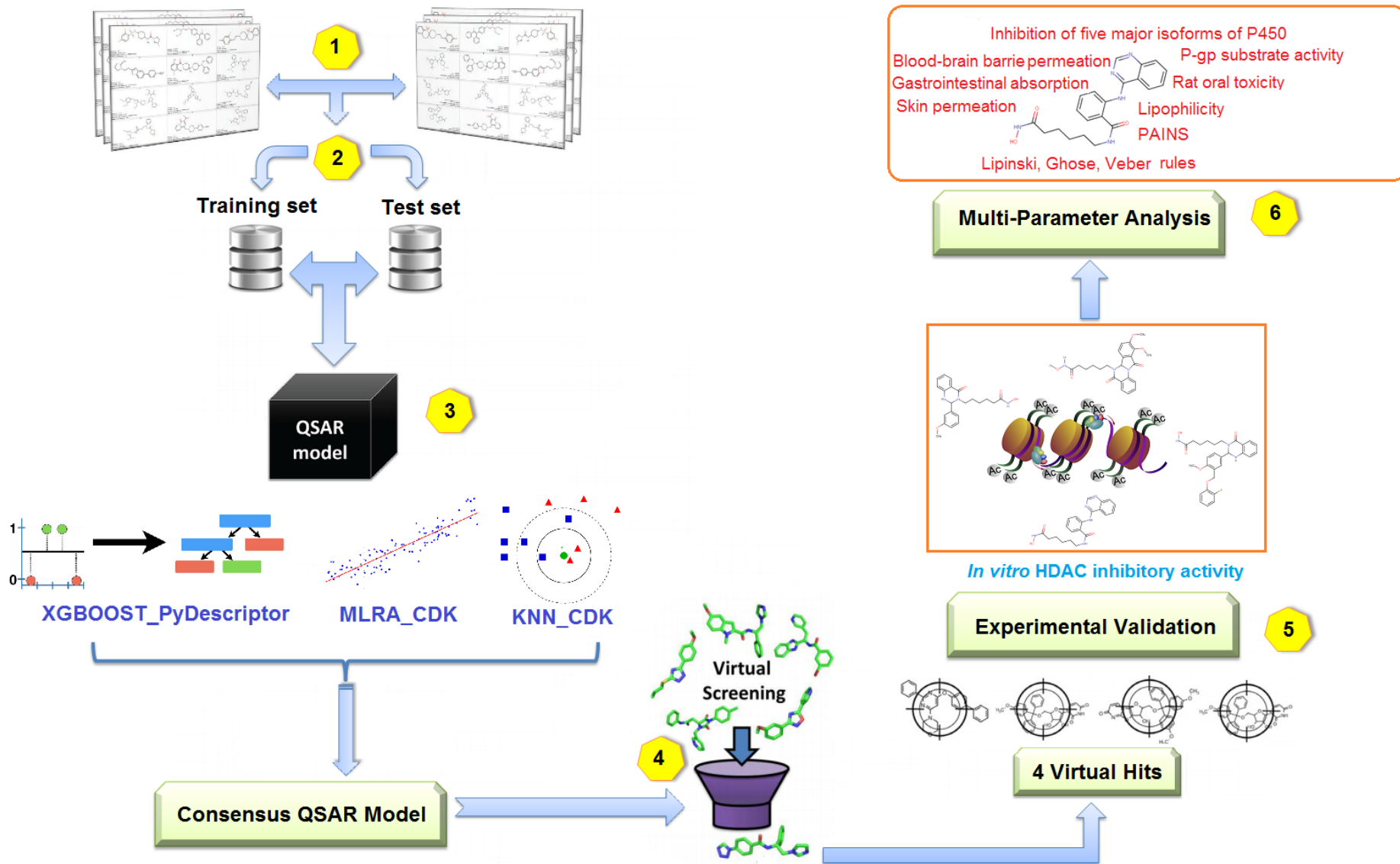
«Крышка»,  
Capping group

Цинк-  
связывающий  
участок



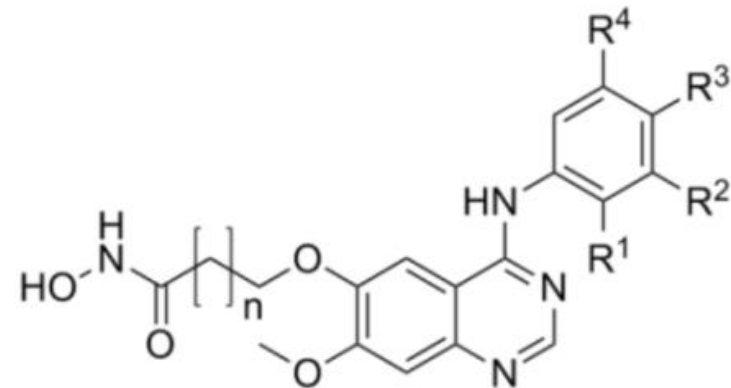
HDAC6

# Основные этапы исследования:



# Обучающая и тестовая выборки

No	Compound	R1	R2	R3	R4	n	HDAC-6, IC <sub>50</sub> , nM	Activity class	Set
1	6a	H	Cl	H	H	2	645	inactive	training
2	6b	H	Cl	H	H	3	121	inactive	training
3	6c	H	Cl	H	H	4	17	inactive	training
4	6d	H	Cl	H	H	5	5.4	active	test
5	6e	H	Br	H	H	2	531	inactive	training
6	6f	H	Br	H	H	3	97	inactive	test
7	6g	H	Br	H	H	4	15	active	training
8	6h	H	Br	H	H	5	4.5	active	training
9	6i	Cl	H	Cl	H	2	215	inactive	training
10	6j	Cl	H	Cl	H	3	86	inactive	training
11	6k	Cl	H	Cl	H	4	14	active	training
12	6l	Cl	H	Cl	H	5	2.8	active	training
13	6m	Cl	H	H	Cl	2	348	inactive	training
14	6n	Cl	H	H	Cl	3	57	inactive	training
15	6o	Cl	H	H	Cl	4	21	inactive	training
16	6p	Cl	H	H	Cl	5	8.4	active	training
17	6aa	F	H	H	H	2	673	inactive	training
18	6ab	F	H	H	H	3	554	inactive	test
19	6ac	F	H	H	H	4	145	inactive	test
20	6ad	F	H	H	H	5	32	inactive	test
21	6ba	H	H	F	H	2	1340	inactive	training
22	6bb	H	H	F	H	3	139	inactive	training
23	6bc	H	H	F	H	4	29	inactive	training
24	6bd	H	H	F	H	5	8.5	active	training
25	6ca	Cl	H	H	H	2	1255	inactive	test
26	6cb	Cl	H	H	H	3	128	inactive	training
27	6cc	Cl	H	H	H	4	29	inactive	training
28	6cd	Cl	H	H	H	5	18	inactive	test
29	6da	H	H	Cl	H	2	698	inactive	training
30	6db	H	H	Cl	H	3	132	inactive	training
31	6dc	H	H	Cl	H	4	11	active	training
32	6dd	H	H	Cl	H	5	3.2	active	training
33	6ea	Br	H	H	H	2	840	inactive	training
34	6eb	Br	H	H	H	3	74	inactive	training
35	6ec	Br	H	H	H	4	31	inactive	training
36	6ed	Br	H	H	H	5	8.8	active	training
37	6fa	H	H	Br	H	2	545	inactive	training
38	6fb	H	H	Br	H	3	68	inactive	training
39	6fc	H	H	Br	H	4	12	active	test
40	6fd	H	H	Br	H	5	2.2	active	training
41	Vorinostat	-	-	-	-	-	15	active	training



## Источники:

1) Peng FW., Wu TT., Zeng ZW., Xue JY., Shi L. Hybrids from 4-anilinoquinazoline and hydroxamic acid as dual inhibitors of vascular endothelial growth factor receptor-2 and histone deacetylase // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2015. – Vol. 25. – No 22. – P. 5137–5141.

2) Peng FW., Xuan J., Wu TT., Xue JY., Ren ZW., Liu DK., Wang XQ., Chen XH., Zhang JW., Xu YG., Shi L. Design, synthesis and biological evaluation of N-phenylquinazolin-4-amine hybrids as dual inhibitors of VEGFR-2 and HDAC // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 109. – P. 1–12.

Использовали интернет-платформу «OCHEM» (<https://ochem.eu/>) и реализованные в ней:

✓ дескрипторы:

- PyDescriptor;
- CDK.

✓ методы машинного обучения :

- EXtreme Gradient Boosting (XGBOOST);
- Multiple Linear Regression Analysis (MLRA);
- k - Nearest Neighbors.

✓ процедуры валидации:

- пятикратная кросс-валидация (5-folds);
- разделение на обучающую (ws) и тестовую выборки (ts);

✓ процедуры стандартизации и проверки структур (Molecule preprocessing) в соответствии с общепринятыми протоколами, предложенным А.Тропша и коллегами [DOI: [10.1021/ci100176x](https://doi.org/10.1021/ci100176x)];

## Accuracy

$$ACC = (TP + TN) / (TP + FP + TN + FN)$$

## Balanced accuracy

$$BA = 0.5 * (TP / (TP + FN) + TN / (TN + FP))$$

## Matthews correlation coefficient (MCC)

$$MCC = \frac{TP \times TN - FP \times FN}{\sqrt{(TP + FP)(TP + FN)(TN + FP)(TN + FN)}}$$



# Результаты QSAR моделирование

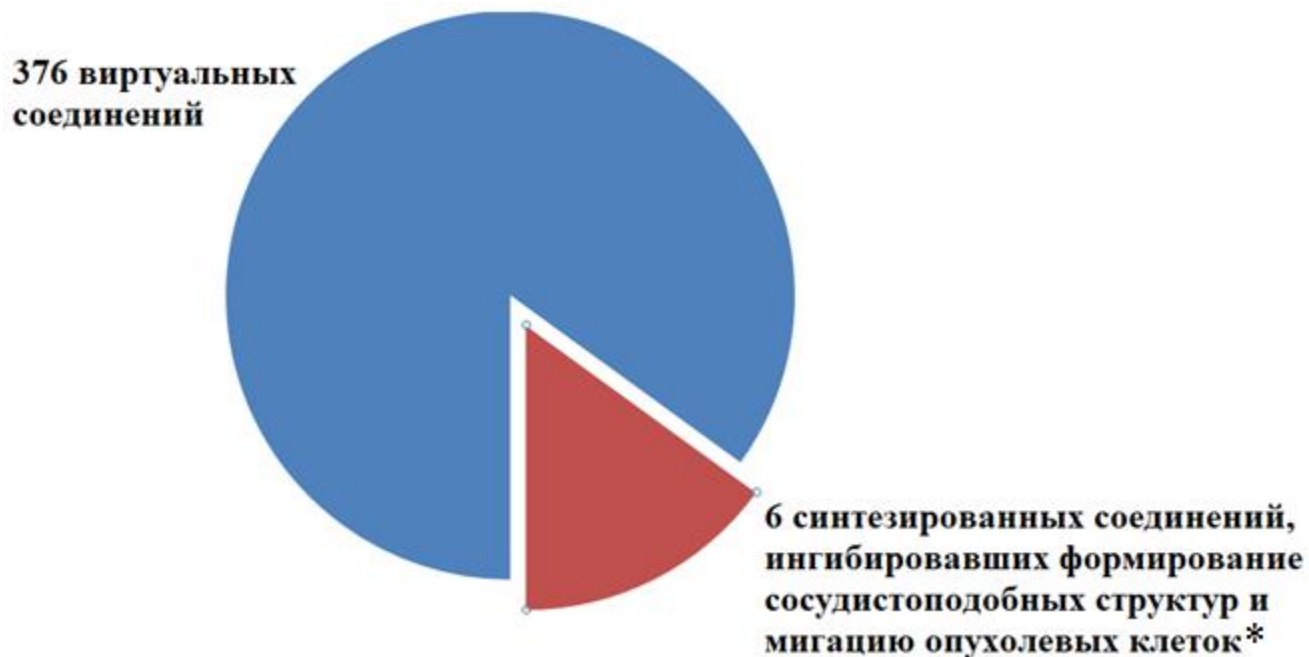
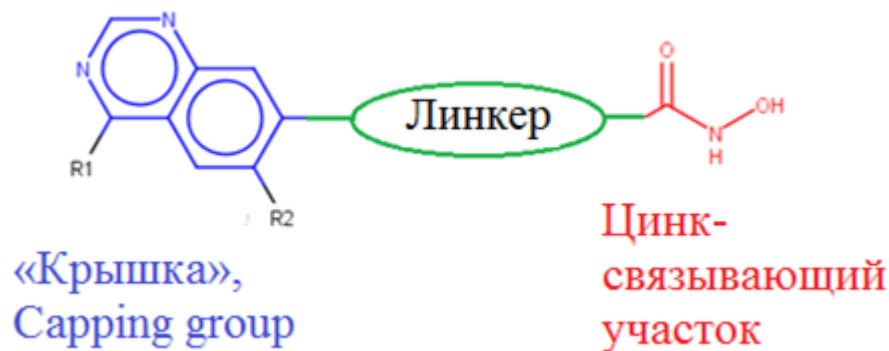
Статистические характеристики классификационных QSAR моделей, разработанных с помощью OCHEM

№	Model	5-fold CV			External test set		
		Accuracy	Balanced Accuracy	MCC	Accuracy	Balanced Accuracy	MCC
1	XGBOOST_PyDescriptor ( <a href="https://ochem.eu/model/18137414">https://ochem.eu/model/18137414</a> )	0.88	0.86	0.73	0.75	0.83	0.58
2	MLRA_CDK ( <a href="https://ochem.eu/model/15368775">https://ochem.eu/model/15368775</a> )	0.79	0.75	0.51	0.75	0.83	0.58
3	KNN_CDK <a href="https://ochem.eu/model/13268650">https://ochem.eu/model/13268650</a>	0.79	0.77	0.53	0.75	0.83	0.58
4	Consensus <a href="https://ochem.eu/model/46617905">https://ochem.eu/model/46617905</a>	0.88	0.86	0.73	0.75	0.83	0.58

Статистические характеристики классификационной QSAR модели, разработанной с помощью HYBOT

Model	HYBOT Descriptors	5-fold CV			External test set		
		Accuracy	Balanced Accuracy	MCC	Accuracy	Balanced Accuracy	MCC
LDA	acyclic SP <sup>3</sup> ; D <sub>unb</sub> <sup>a</sup>	0.91	0.91	0.80	0.75	0.83	0.58

# Собственная база данных веществ для виртуального скрининга

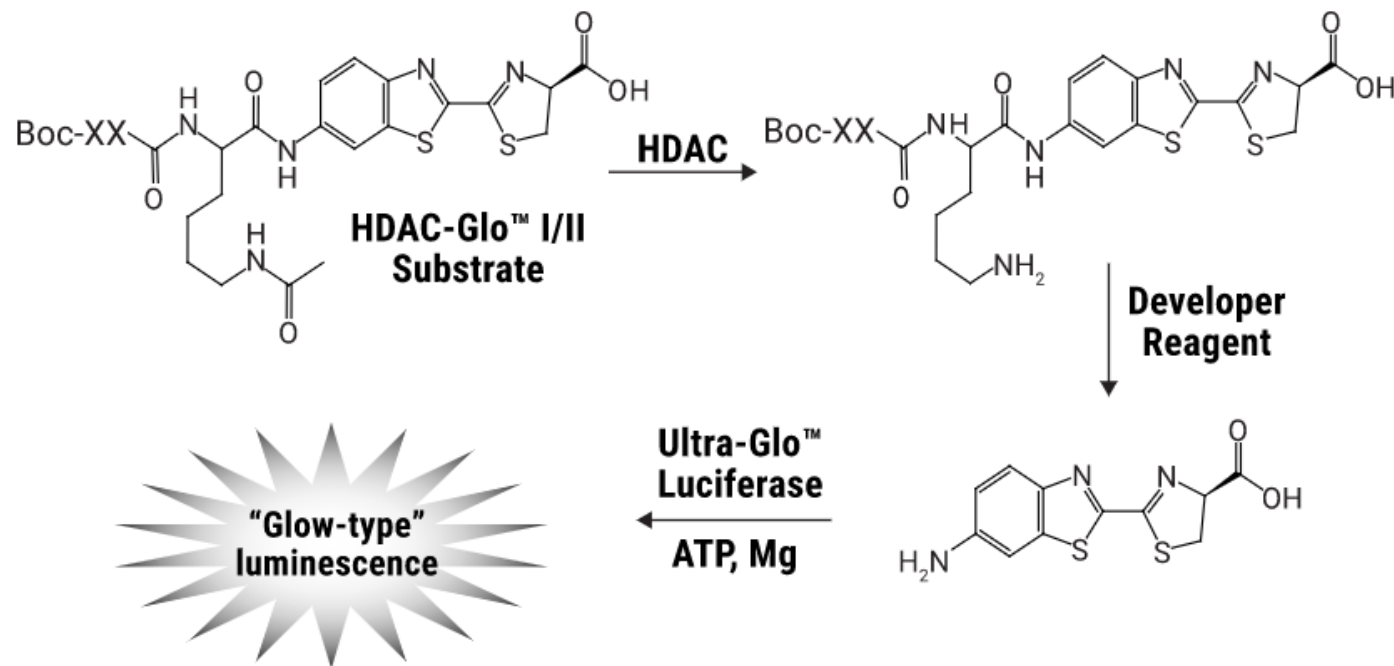


\*A. A. Vartaniana , D. A. Khochenkova , Yu. A. Khochenkovaa , Yu. S. Machkovaa , D. S. Khachatryanb , A. V. Kolotaevb , A. N. Balaevc , K. A. Ohmanovichc , and V. N. Osipov. Effect of Derivatives of Hydroxamic Acids on Vasculogenic Mimicry. Russian Journal of Bioorganic Chemistry, 2020, Vol. 46, No. 2, pp. 252–263

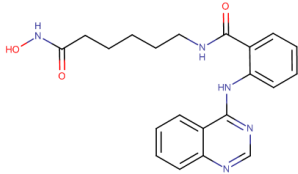
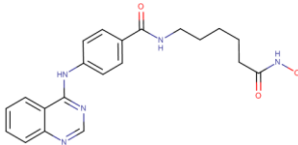
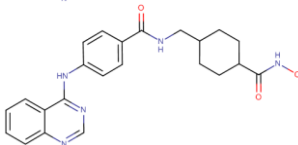
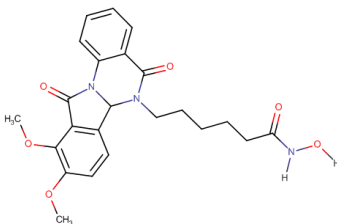
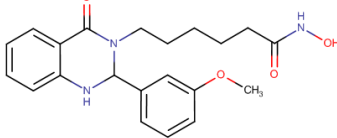
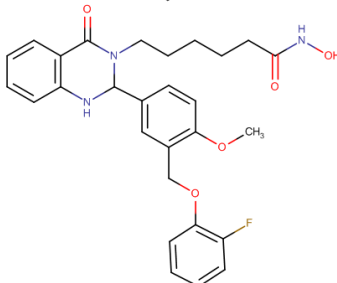
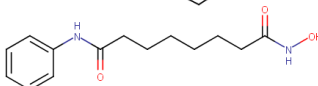
# In vitro исследование ингибиторов HDAC

Активность ингибиторов оценивалась с помощью скрининговой системы HDAC-Glo™ I/II (Promega)

## HDAC-Glo™ I/II Assay Chemistry



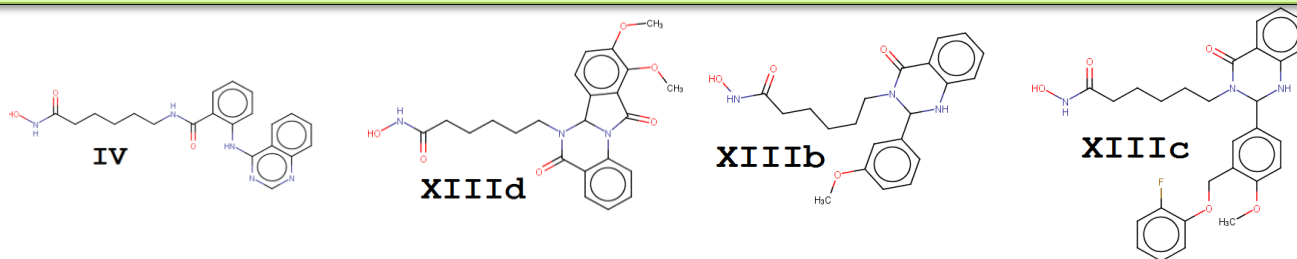
# Результаты экспериментальной валидации виртуального скрининга

№	Compound	Structure	HDAC6, IC <sub>50</sub> , nM	Activity class
1	IV		3.45	active
2	XIIa		14.1	inactive
3	VIII		36.3	inactive
4	XIII d		2.13	active
5	XIII b		0.99	active
6	XIII c		3.06	active
7	Vorinostat		8.94	active

## Confusion matrix

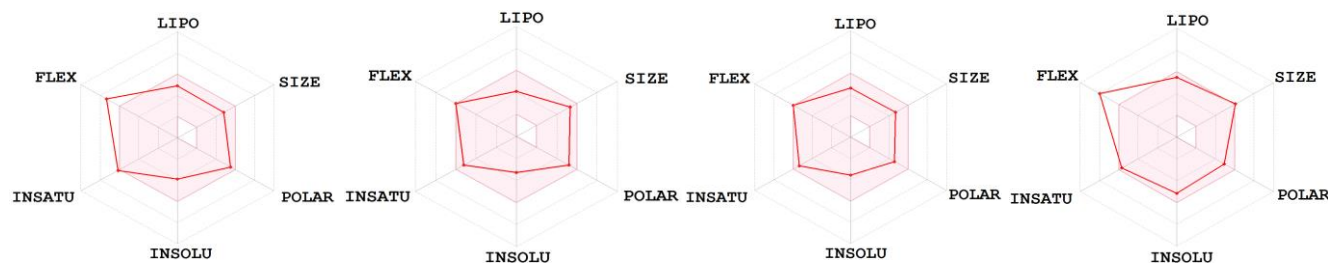
Real↓/Predicted→	Inactive	Active
Inactive	2	0
Active	0	4

# Прогнозирование ADMET профиля



Bioavailability Radar

Properties



Consensus	2.44	1.98	2.40	3.79
Log P <sub>o/w</sub>				
GI absorption	High	High	High	High
BBB permeant	No	No	No	No
P-gp substrate	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP1A2 inhibitor	No	No	No	No
CYP2C19 inhibitor	No	Yes	No	Yes
CYP2C9 inhibitor	No	Yes	No	Yes
CYP2D6 inhibitor	Yes	Yes	Yes	Yes
CYP3A4 inhibitor	Yes	Yes	Yes	Yes
Log K <sub>p</sub> (skin permeation)	-6.52	-7.81	-6.81	-6.46
Lipinski	Yes; 0 violation	Yes; 0 violation	Yes; 0 violation	Yes; 1 violation: MW>500
PAINS	0 alert	0 alert	0 alert	0 alert
LD <sub>50</sub> , rat oral	2684,04	480,84	918,21	668,09

## Выводы:

- ✓ Разработаны удовлетворительные классификационные QSAR модели ингибиторов HDAC, позволившие провести виртуальный скрининг, точность прогнозов которого экспериментально валидирована *in vitro* исследованием ряда гибридных противоопухолевых веществ. Предложенная консенсусная QSAR правильно спрогнозировала класс активности для всех шести изучаемых гибридных соединений относительно лекарственного средства Вориностат;
- ✓ Согласно результатам *in vitro* анализа, соединение **XIIIb** обладает активностью ингибировать HDAC6 ( $IC_{50} = 0,99$  нМ) в 9 раз выше, чем известный ингибитор HDAC – лекарственное средство Вориностат.
- ✓ Комплексная оценка ADMET свойств дала возможность выделить наиболее перспективные соединения для дальнейших, доклинических исследований.

Участники проекта по разработке гибридных противоопухолевых средств:



Василий Николаевич Осипов, к.х.н



Дереник Саркисович Хачатрян, к.х.н  
Антон Владимирович Колотаев, к.х.н



DEPARTMENT OF PHYSICAL CHEMISTRY  
Palacký University Olomouc

Павел Геннадьевич Полищук, к.х.н.



Людмила Дмитриевна Григорьева, к.ф.-м.н



Вениамин Юрьевич Григорьев, д.х.н.



**СПАСИБО ЗА  
ВНИМАНИЕ!**



VI

VI