

**КОНСЕНСУСНЫЙ ПРОГНОЗ *IN SILICO*  
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДПОЧТИТЕЛЬНОСТИ  
МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ RAGE-ИНГИБИТОРОВ\***

**П.М. Васильев<sup>1,2</sup>, А.А. Спасов<sup>1,2</sup>, А.Н. Кочетков<sup>2</sup>, М.А. Перфильев<sup>1</sup>, А.Р. Королева<sup>1</sup>,  
А.В. Голубева<sup>1</sup>, Д.О. Мартынова<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

С использованием нейросетевой модели на основе докинга среди 87 новых синтезированных веществ десяти структурно разнородных химических классов выявлено десять соединений с высокой по прогнозу RAGE-ингибирующей активностью и для них с помощью программ QikProp, PASS и on-line ресурсов admetSAR, pkCSM, SwissADME и ADMET-PreServ произведена консенсусная оценка *in silico* 14 фармакокинетических ADMET-характеристик. По этим показателям рассчитаны консенсусные интегральные оценки фармакокинетической предпочтительности указанных соединений и выявлены вещества с благоприятными фармакокинетическими свойствами.

**Ключевые слова:** мультитаргетные RAGE-ингибиторы, консенсусный прогноз, *in silico*, ADMET, интегральная оценка фармакокинетической предпочтительности, сахарный диабет, болезнь Альцгеймера.

DOI 10.19163/1994-9480-2020-2(74)-100-104

**THE CONSENSUS PREDICTION *IN SILICO*  
OF PHARMACOKINETIC PREFERENCE  
OF MULTI-TARGET RAGE INHIBITORS**

**P.M. Vasiliev<sup>1,2</sup>, A.A. Spasov<sup>1,2</sup>, A.N. Kochetkov<sup>2</sup>, M.A. Perfiliev<sup>1</sup>, A.R. Koroleva<sup>1</sup>,  
A.V. Golubeva<sup>1</sup>, D.O. Martynova<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

Using a neural network model based on docking, among 87 new synthesized substances of ten structurally diverse chemical classes, ten compounds with predicted high RAGE-inhibitory activity were found, and for these by means of QikProp, PASS programs and on-line resources admetSAR, pkCSM, SwissADME and ADMET-PreServ a consensus *in silico* estimation of 14 pharmacokinetic ADMET characteristics was carried out. Based on these indicators, consensus integral estimates of pharmacokinetic preferences of these compounds were calculated and substances with favorable pharmacokinetic properties were identified.

**Key words:** multi-target RAGE inhibitors, consensus prediction, *in silico*, ADMET, integral estimation of pharmacokinetic preference, diabetes mellitus, Alzheimer's disease.

В настоящее время является доказанным тот факт, что активация рецепторов конечных продуктов гликирования (RAGE) и обусловленная этим последующая активация через киназные цепочки провоспалительных каскадов приводит к развитию осложнений сахарного диабета и ускоряет течение болезни Альцгеймера [7, 10, 12]. По этим основаниям мультитаргетные ингибиторы RAGE, действующие одновременно на несколько биомшеней пути передачи сигналов RAGE-NF-κB, могут быть позиционированы как весьма перспективные лекарственные средства для лечения указанных заболеваний. В процессе виртуальной разработки новых лекарственных препаратов, помимо прогноза уровня целевой активности, обязательно производится компьютерная оценка

отсутствия у соединений-лидеров различных токсических эффектов, а также расчетная оптимизация фармакокинетических показателей найденных высокоактивных веществ. Следовательно, при направленном поиске новых лекарственных средств для лечения осложнений при сахарном диабете и болезни Альцгеймера весьма актуальным является не только прогноз токсикологических свойств высоко активных RAGE-ингибиторов, но и оценка *in silico* фармакокинетических характеристик таких соединений.

**ЦЕЛЬ РАБОТЫ**

Консенсусная оценка *in silico* спектра фармакокинетических ADMET-характеристик и расчет с их использованием интегральных показателей

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

фармакокинетической предпочтительности веществ с возможной высокой мультитаргетной RAGE-ингибирующей активностью.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди 87 вновь синтезированных веществ десяти структурно разнородных химических классов с использованием ранее построенных на основе докинга классификационных нейросетевых моделей в результате виртуального скрининга были выявлены десять активных по прогнозу мультитаргетных RAGE-ингибиторов [11]. По оценкам *in silico* эти десять соединений обладают низкой токсичностью [1] и не проявляют канцерогенных свойств [2].

Для указанных десяти веществ был проведен консенсусный прогноз следующих фармакокинетических свойств: 1) способности связываться с белками плазмы крови; 2) способности к пассивному транспорту: а) на клетках аденокарциномы толстого кишечника человека Caco-2; б) на клетках Мадин Дарби почек собаки MDCK; 3) способности к активному транспорту: а) внутрь клетки посредством анионных органических транспортеров OATP; б) из клетки посредством белка множественной лекарственной устойчивости MATE1; в) из клетки посредством белка множественной лекарственной устойчивости BSEP; г) из клетки посредством Р-гликопротеина; 4) всасываемости через ЖКТ; 5) способности выводиться почками посредством транспортера органических катионов OCT2; 6) способности метаболизироваться печеночными CYP450; 7) способности к глюкуронизации; 8) оральной биодоступности; 9) кажущегося объема распределения; 10) общего клиренса.

Прогноз 14 вышеперечисленных фармакокинетических ADMET-характеристик десяти активных соединений выполняли с применением двух компьютерных программ PASS [3] и QikProp [8], а также четырех on-line ресурсов admetSAR [4], pkCSM [6], SwissADME [5] и ADMET-PreServ [9].

Все значения расчетных параметров, полученные в каждом программном приложении для каждой фармакокинетической ADMET-характеристики в отношении каждого соединения, индексировались по отсутствию/наличию неудовлетворительного уровня данного фармакокинетического свойства: 0 – отсутствует; 1 – присутствует.

Если для данного фармакокинетического свойства в рамках одной программы вычислялось несколько параметров, то консенсусной метрикой отсутствия/наличия у соединения нежелательного уровня этого фармакокинетического свойства служило среднее арифметическое единичных индексов отсутствия/наличия нежелательного уровня указанного фармакокинетического свойства.

Ниже приведены 14 фармакокинетических ADMET-характеристик, с указанием параметров

этих характеристик и программ, с помощью которых проводили их расчеты. В каждом случае приведены пороговые величины, используемые для индексации расчетных значений каждого из ADMET-параметров.

1. Связывание с белками плазмы крови:
  - 1.1. admetSAR: Plasma protein binding:  $>0,5-0; \leq 0,5-1$ .
  - 1.2. pkCSM: Fraction unbound (human):  $<0,5-0; \geq 0,5-1$ .
  - 1.3. QikProp: log K hsa Serum Protein Binding:  $>0-0; \leq 0-1$ .
2. Пассивная мембранная проницаемость на клетках аденокарциномы толстого кишечника человека Caco-2:
  - 2.1. admetSAR: Caco-2:  $+ - 0; - - 1$ .
  - 2.2. pkCSM: Caco-2 permeability: log Papp in 10–6 cm/s:  $>0-0; \leq 0-1$ .
  - 2.3. QikProp: Apparent Caco-2 Permeability (nm/sec):  $>500-0; \leq - 1$ .
3. Пассивная межклеточная проницаемость на клетках Мадин Дарби почек собаки MDCK:
  - 3.1. QikProp: Apparent MDCK Permeability (nm/sec):  $>500-0; \leq - 1$ .
4. Активный транспорт внутрь клетки посредством анионных органических транспортеров OATP:
  - 4.1. admetSAR: 2B1, 1B1, 1B3 inhibitor:  $- - 0; + - 1$ .
5. Активный транспорт из клетки посредством белка множественной лекарственной устойчивости MATE1:
  - 5.1. admetSAR: MATE1 inhibitor:  $+ - 0; - - 1$ .
6. Активный транспорт из клетки посредством белка множественной лекарственной устойчивости BSEP:
  - 6.1. admetSAR: BSEP inhibitor:  $+ - 0; - - 1$ .
7. Активный транспорт из клетки посредством Р-гликопротеина:
  - 7.1. admetSAR: P-glycoprotein Inhibitor:  $+ - 0; - - 1$ .
  - 7.2. admetSAR: P-glycoprotein Substrate:  $- - 0; + - 1$ .
  - 7.3. pkCSM: P-glycoprotein Substrate: No – 0; Yes – 1.
  - 7.4. pkCSM: P-glycoprotein I, II Inhibitor: Yes – 0; No – 1.
  - 7.5. SwissADME: P-gp Substrate: No – 0; Yes – 1.
8. Всасываемость через желудочно-кишечный тракт:
  - 8.1. admetSAR: Human Intestinal Absorption:  $+ - 0; - - 1$ .
  - 8.2. pkCSM: Intestinal absorption (human), %:  $>50-0; \leq 50-1$ .
  - 8.3. ADMET-PreServ: Human Intestinal Absorption (HIA %):  $>50-0; \leq 50-1$ .
  - 8.4. SwissADME: GI absorption: High – 0; Low – 1.
  - 8.5. QikProp: % Human Oral Absorption in GI (+ – 20 %):  $>50-0; \leq 50-1$ .

9. Способность выводиться почками посредством транспортера органических катионов OCT2:

9.1. admetSAR: OCT2 inhibitor: -- 0; + - 1.

9.2. pkCSM: Renal OCT2 substrate: No - 0; Yes - 1.

10. Способность метаболизироваться печеночными CYP450:

10.1. PASS: CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 inhibitor:  $P_a > P_i - 0$ ;  $P_a \leq P_i - 1$ .

10.2. PASS: CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2 substrate:  $P_a < P_i - 0$ ;  $P_a \geq P_i - 1$ .

10.3. admetSAR: CYP3A4, CYP2C9, CYP2D6 substrate: -- 0; + - 1.

10.4. admetSAR: CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A2 inhibition: + - 0; -- 1.

10.5. pkCSM: CYP2D6, CYP3A4 substrate: No - 0; Yes - 1.

10.6. pkCSM: CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 inhibitor: Yes - 0; No - 1.

10.7. SwissADME: CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A4 inhibitor: Yes - 0; No - 1.

11. Способность к глюкуронизации:

11.1. admetSAR: UGT catalyzed: + - 0; -- 1.

12. Оральная биодоступность:

12.1. admetSAR: Human oral bioavailability: + - 0; -- 1.

13. Кажущийся объем распределения:

13.1. pkCSM: VDss (human, log L/kg): >-1-0;  $\leq -1-1$ .

14. Общий клиренс:

14.1. pkCSM: Total Clearance (log ml/min/kg): <1,2-0;  $\geq 1,2-1$ .

Для каждого соединения в виде среднего арифметического 14 консенсусных индексных оценок прогнозных ADMET-характеристик вычислялась консенсусная интегральная оценка его фармакокинетической предпочтительности.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С использованием нейросетевой модели был выполнен виртуальный скрининг мультитаргетной RAGE-ингибирующей активности в ряду 87 новых структурно разнородных соединений 10 химических классов [11]; в результате выявлены десять перспективных веществ, формулы которых приведены на рис. Методами *in silico* было показано, что данные соединения являются малотоксичными [1] и не обладают канцерогенными свойствами [2].

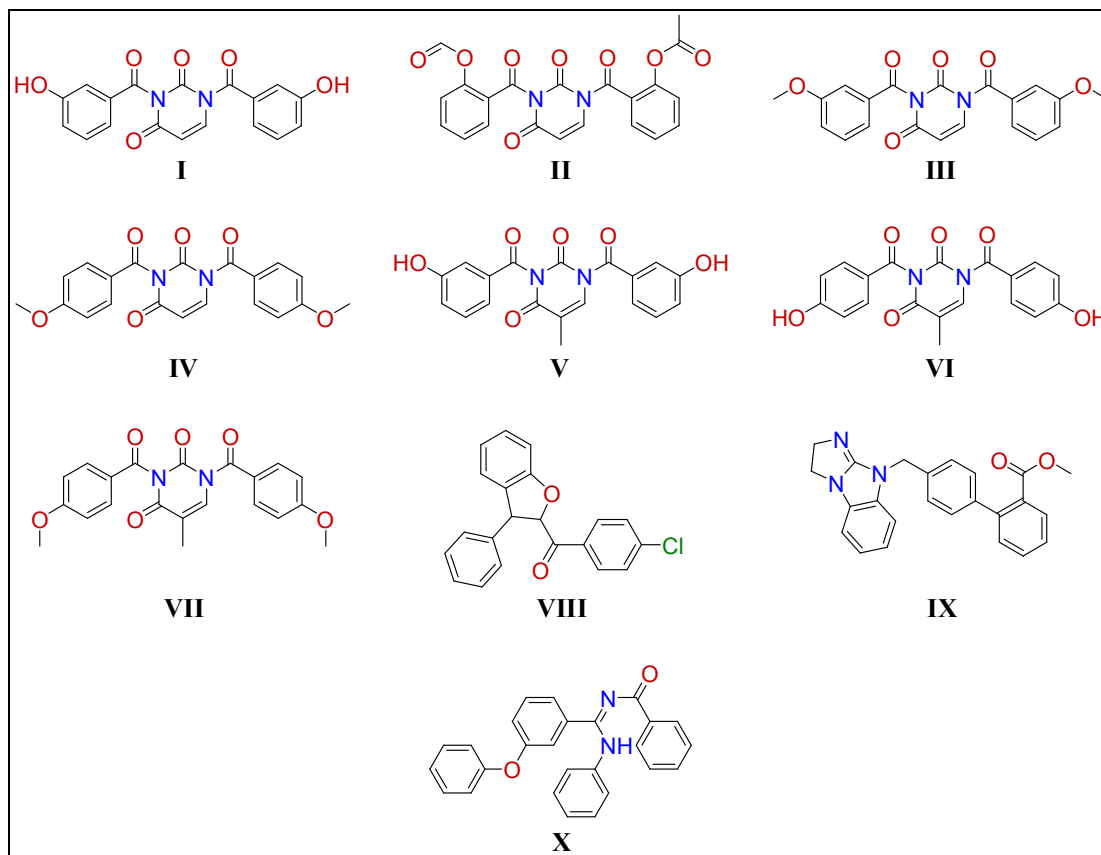


Рис. Структурные формулы высокоактивных RAGE-ингибиторов

## Консенсусные интегральные оценки фармакокинетической предпочтительности высокоактивных RAGE-ингибиторов

Вещество	Консенсусные индексы ADMET-фармакокинетических показателей														
	SPB	Caco-2	MDCK	OATP	MATE1	BSEP	P-gr	GIA	OCT2	CYP	UGT	OB	VD	CI	Int
I	0,33	0,67	1,00	0,67	1,00	0,00	0,50	0,00	0,00	0,67	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,35</b>
II	0,33	1,00	0,00	0,67	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,65	1,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,33</b>
III	0,33	0,33	1,00	0,67	1,00	0,00	0,11	0,00	0,50	0,55	1,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,39</b>
IV	0,33	0,67	1,00	0,67	1,00	0,00	0,11	0,00	0,00	0,55	1,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,38</b>
V	0,33	0,67	1,00	0,67	1,00	0,00	0,50	0,00	0,00	0,72	0,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,35</b>
VI	0,33	1,00	1,00	0,67	1,00	0,00	0,50	0,00	0,00	0,73	1,00	1,00	0,00	0,00	<b>0,52</b>
VII	0,33	0,33	1,00	0,67	1,00	0,00	0,11	0,00	0,00	0,53	1,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,36</b>
VIII	0,00	0,00	0,00	0,67	1,00	0,00	0,17	0,00	0,00	0,50	1,00	1,00	0,00	0,00	<b>0,31</b>
IX	0,00	0,33	0,00	0,67	1,00	0,00	0,61	0,00	0,00	0,32	1,00	0,00	0,00	0,00	<b>0,28</b>
X	0,00	0,00	0,00	0,67	1,00	0,00	0,44	0,00	0,00	0,47	1,00	0,00	1,00	0,00	<b>0,33</b>

Примечание. SPB – связывание с белками плазмы крови; Caco-2 – пассивная мембранная проницаемость на клетках аденокарциномы толстого кишечника человека Caco-2; MDCK – пассивная межклеточная проницаемость на клетках Мадин Дарби почек собаки MDCK; OATP – активный транспорт внутрь клетки посредством анионных органических транспортеров OATP; MATE1 – активный транспорт из клетки посредством белка множественной лекарственной устойчивости MATE1; BSEP – активный транспорт из клетки посредством белка множественной лекарственной устойчивости BSEP; P-gr – активный транспорт из клетки посредством Р-гликопротеина; GIA – всасываемость через желудочно-кишечных тракт; OCT2 – способность выводиться почками посредством транспортера органических катионов OCT2; CYP – способность метаболизироваться печеночными CYP450; UGT – способность к глюкуронизации; OB – оральная биодоступность; VD – кажущийся объем распределения; CI – общий клиренс; Int – консенсусный интегральный индекс фармакокинетической предпочтительности.

В таблице приведены прогнозные значения отдельных консенсусных индексов фармакокинетической предпочтительности 14 видов ADMET-характеристик и общие консенсусные интегральные оценки фармакокинетической предпочтительности Int соединений (I-X), рассчитанные с использованием шести программных приложений: PASS [3], QikProp [8], admetSAR [4], pkCSM [6], SwissADME [5] и ADMET-PreServ [9].

Все десять соединений имеет достаточно хорошие показатели интегральной фармакокинетической предпочтительности, соответствующие второму квартилю значений этого параметра  $0,25 < \text{Int} \leq 0,50$ , а для соединения (VI) – близкие к его верхней границе. Полученные данные позволяют рассматривать указанные вещества как достаточно перспективные для дальнейшего углубленного изучения.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. С использованием шести различных компьютерных программ выполнена консенсусная оценка фармакокинетической предпочтительности десяти малотоксичных соединений с возможной высокой мультитаргетной RAGE-ингибирующей активностью.

2. Показано, что все десять соединений обладают достаточно хорошими фармакокинетическими характеристиками.

3. Исследованные *in silico* высокоактивные RAGE-ингибиторы рекомендованы для дальнейшего экспериментального изучения и могут стать основой для создания принципиально новых лекарственных препаратов для лечения патий при сахарном диабете и болезни Альцгеймера.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев П.М., Спасов А.А., Кочетков А.Н. и др. Консенсусная оценка *in silico* острой токсичности мультитаргетных RAGE-ингибиторов // Вестник ВолгГМУ. – 2020. – № 1 (73). – С. 31–33.
2. Васильев П.М., Спасов А.А., Кочетков А.Н. и др. Консенсусный прогноз *in silico* канцерогенной опасности мультитаргетных RAGE-ингибиторов // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 55–57.
3. Филимонов Д.А., Поройков В.В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева). – 2006. – Т. 50, № 2. – С. 66–75.
4. Cheng F., Li W., Zhou Y., et al. Admet SAR: a comprehensive source and free tool for evaluating chemical ADMET properties // J. Chem. Inf. Model. – 2012. – Vol. 52 (11). – P. 3099–3105.
5. Daina A., Michielin O., Vincent Zoete V. Swiss ADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules // Sci. Rep. – 2017. – No. 7. – Art. 42717.
6. 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 (9). – P. 4066–4072.

7. Pugazhenth S., Qin L., Reddy P.H. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes and Alzheimer's disease // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* – 2017. – Vol. 1863 (5). – P. 1037–1045.

8. QikProp 3.5: User Manual // Schrodinger Press. – New York (USA): Schrodinger Press, 2012. – 42 p.

9. Radchenko E.V., Karpov P.V., Sosnin S.B., et al. System for prediction of pharmacokinetic properties and toxicity of drug compounds // XX Mendeleev Congress on general and applied chemistry. – 2016. – Vol. 4. – P. 424.

10. 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 (9). – P. 1615–1626.

11. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Yanaliyeva L.R., et al. Neural network modeling of multitarget RAGE inhibitory activity // *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry.* – 2019. – Vol. 13 (3). – P. 256–263.

12. 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 (5). – P. 285–293.

#### REFERENCES

1. Vasiliev P.M., Spasov A.A., Kochetkov A.N., Babkov D.A., Litvinov R.A. Konsensusnaja ocenka in silico ostroj toksichnosti mul'titargetnyh RAGE-ingibitorov [The consensus estimation *in silico* of acute toxicity of multi-target RAGE inhibitors]. *Vestnik VolgSMU* [Journal of VolgSMU], 2020, no. 1 (73), pp. 31–33. (In Russ.; abstr. in Engl.)

2. Vasiliev P.M., Spasov A.A., Kochetkov A.N., Babkov D.A., Litvinov R.A. Konsensusnyj prognoz in silico kancerogennoj opasnosti mul'titargetnyh RAGE-ingibitorov [The consensus prediction *in silico* of carcinogenic risk of multi-target RAGE inhibitors]. *Volgogradskij nauchno-medicinskij zhurnal* [Volgograd scientific and medical journal], 2020, no. 1, pp. 55–57. (In Russ.; abstr. in Engl.)

3. Filimonov D.A., Poroikov V.V. Prognoz spektra biologicheskoy aktivnosti organicheskikh soedinenij [Prediction

of biological activity spectrum for organic compounds]. *Ros. him. zh. (Zh. Ros. him. ob-va im. D. I. Mendeleeva)* [Russian Chemical Journal (Journal of the Russian Chemical Society named after D. I. Mendeleev)], 2006, vol. 50, no. 2, pp. 66–75. (In Russ.; abstr. in Engl.)

4. Cheng F., Li W., Zhou Y., et al. Admet SAR: a comprehensive source and free tool for evaluating chemical ADMET properties. *J. Chem. Inf. Model.* 2012, vol. 52 (11), pp. 3099–3105.

5. Daina A., Michielin O., Vincent Zoete V. Swiss ADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci. Rep.*, 2017, no. 7, art. 42717.

6. 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 (9), pp. 4066–4072.

7. Pugazhenth S., Qin L., Reddy P.H. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes and Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.*, 2017, vol. 1863 (5), pp. 1037–1045.

8. QikProp 3.5: User Manual. Schrodinger Press. New York (USA): Schrodinger Press, 2012. 42 p.

9. Radchenko E.V., Karpov P.V., Sosnin S.B., et al. System for prediction of pharmacokinetic properties and toxicity of drug compounds. XX Mendeleev Congress on general and applied chemistry, 2016, vol. 4, pp. 424.

10. 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 (9), pp. 1615–1626.

11. Vassiliev P.M., Spasov A.A., Yanaliyeva L.R., et al. Neural network modeling of multitarget RAGE inhibitory activity. *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*, 2019, vol. 13 (3), pp. 256–263.

12. 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 (5), pp. 285–293.

#### Контактная информация

**Васильев Павел Михайлович** – д. б. н., с. н. с., зав. лабораторией информационных технологий в фармакологии и компьютерного моделирования лекарств, профессор кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: pvassiliev@mail.ru