

Гончарик К.И.

ДИЗАЙН ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ИНГИБИТОРА ROR γ T НА ОСНОВЕ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДАЗОЛА IN SILICO

Научный руководитель: ассист. Абраменко М.С.

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. ROR γ t (retinoid-related orphan receptor gamma t) – это транскрипционный фактор, который играет важную роль в дифференцировке и функционировании Th17-клеток. Th17-клетки являются одним из подтипов Т-лимфоцитов, которые вырабатывают цитокины, такие как интерлейкин-17 (IL-17), для защиты организма от инфекций и патогенов. При хронических инфекционных воспалениях и некоторых аутоиммунных заболеваниях наблюдается гиперсекреция IL-17, который активирует процессы остеокластогенеза из макрофагов/моноцитов крови, что приводит к последующей деструкции костной ткани. Данный механизм имеет особое значение в патогенезе периодонтита, остеомиелита и остеопороза. Таким образом, ROR γ t можно рассматривать в качестве перспективной лекарственной мишени для низкомолекулярных ингибиторов в патогенетической терапии ряда заболеваний.

Цель: поиск нового потенциального ингибитора ROR γ t на основе производных индазола

Материалы и методы. Трехмерная структура белка-мишени была получена в базе данных PDB (идентификатор: 6J3N). В качестве лигандов использовались соединения из базы данных PubChem, содержащие в своей структуре фрагмент индазола, предварительно отфильтрованные в соответствии с правилом Липинского и по значению полярной площади (более 160Å²). Проведение докинга молекул осуществлялось с использованием веб-сервиса DockingServer. Исходя из данных, полученных при кристаллографии, для стыковки был использован аллостерический карман, содержащий остатки Ala497 и Phe498, связывание с которыми определяет ингибирующий эффект обратного агониста. Расчет фармакокинетических параметров лиганда был проведен с использованием веб-сервиса SwissADME.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования был осуществлен докинг 310 соединений, являющихся производными индазола. В качестве стандарта для последующей оценки эффективности предполагаемого соединения использовалась молекула MRL-871 (-7,1 ккал/моль, K_i=4,67 μM), ингибирующая активность которой в качестве обратного агониста была доказана экспериментально. Наибольшей аффинностью обладал лиганд SR-01000070282 (-7,6 ккал/моль). Последующая модификация (InChIKey=VYSQDIANAXJXBJ-UHFFFAOYSA-N), позволила увеличить данное значение до -8,3 ккал/моль (K_i=3,99 μM). Взаимодействие полученного соединения с рецептором осуществляется посредством 2 гидрофобных карманов (His322 и Pro500, Glu509), π-π стыковки (His322), а также водородных связей – Glu318, His322, Gln495, Ala496, Ala497, Phe498, Lys503. Исходя из структуры вещества были определены следующие параметры кинетики: 1) липофильность – XLogP3=3,68; 2) растворимость по Ali – умеренная (logS=-5,97); 3) возможна пассивная диффузия соединения в желудочно-кишечном тракте; 4) не проходит через гемато-энцефалический барьер и, вероятно, не оказывает центральное действие; 5) является ингибитором CYP3A4; 6) оценка биоактивности по Abbott=55%.

Выводы: на основании проведенного исследования, можно ожидать высокую фармакологическую активность производных индазола в качестве обратных агонистов ROR γ t. Полученное в ходе модификации соединение обладает повышенным сродством к указанному рецептору и приемлемыми фармакокинетическими свойствами. Исходя из этого его можно рассматривать в качестве потенциального перспективного ингибитора дифференцировки Th17-клеток для патогенетической терапии связанных с ними заболеваниями.