

Дизайн потенциального ингибитора ROR γ t на основе производных индазола *in silico*

Гончарик К.И.

Белорусский государственный медицинский университет

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 [1, 2]. При хронических инфекционно-воспалительных и некоторых аутоиммунных заболеваниях наблюдаются гиперсекреция IL-17, который активирует процессы остеокластогенеза из макрофагов/моноцитов крови, что приводит к последующей деструкции костной ткани [3]. Данный механизм имеет особое значение в патогенезе периодонтита, остеомиелита и остеопороза [4]. Таким образом, ROR γ t можно рассматривать в качестве перспективной лекарственной мишени для низкомолекулярных ингибиторов в патогенетической терапии ряда заболеваний.

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 $160\text{\AA}^2$). Проведение докинга молекул осуществлялось с использованием веб-сервиса DockingServer [5]. 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.

Поиск лигандов осуществлялся с использованием базы данных PubChem по ключевому слову “indazole”. Полученные соединения были отфильтрованы согласно правилу Липинского: 1) не более 5 доноров водородной связи, 2) не более 10 акцепторов водородной связи, 3) молекулярная масса менее 500 дальтон, 4) коэффициент распределения октанол-вода ($\log P$) не превышает 5, и значению полярной площади – более $160\text{\AA}^2$. Таким образом, в ходе исследования был осуществлен докинг 310 соединений, являющихся производными индазола. Стыковка осуществлялась с использованием веб-сервиса DockingServer: 1) ячейка для стыковки имела размер $25\text{\AA} \times 25\text{\AA} \times 25\text{\AA}$, 2) для оценки эффективности взаимодействия лиганда с рецептором в качестве стандарта для сравнения использовались результаты стыковки ROR γ t и MRL-871 ($-7,10$ ккал/моль, $K_i=4,67$ мкМ), ингибирующая активность которого в качестве обратного агониста была доказана экспериментально. По результатам докинга наибольшей аффинностью обладал лиганд SR-01000070282 – $-7,60$ ккал/моль. Последующая модификация указанного соединения позволила увеличить аффинность до $-8,3$ ккал/моль ($K_i=3,99$ мкМ). Международный химический идентификатор для данного соединения – InChIKey=VYSQDIANAXJXBJ-UHFFFAOYSA-N.

Взаимодействие полученного соединения с рецептором осуществляется посредством 2 гидрофобных карманов (Lys503, Pro500, Pro499, Ala321, His479, Cys320 и Arg319), π - π стэкинга (His322), а также водородных связей – Glu318 (N4/CE1 $2,59\text{\AA}$), His322 (O1/N $2,97\text{\AA}$), Phe498 (N5/O $2,54\text{\AA}$), Tyr502 (N7/OH $2,87\text{\AA}$), Ala497 (N2/O $2,03\text{\AA}$). С использованием веб-сервиса SwissADME были определены следующие параметры кинетики: 1) липофильность – $XLogP3=3,68$; 2) растворимость по Ali – умеренная ($\log S=-5,97$); 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%.

1. На основании проведенного исследования, можно ожидать высокую фармакологическую активность производных индазола в качестве обратных агонистов ROR γ t. 2. 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 заболеваний.

Литература

1. Kumar, R. ROR γ t protein modifications and IL-17-mediated inflammation [Текст]* / K. Ritesh, A. L. Theiss, K. Venuprasad // Trends Immunol. – 2022. – № 42(11) – P. 1037-1050.
2. Bikadi, Z. Application of the PM6 semi-empirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of AutoDock [Текст]* / Z. Bikadi, E. Hazai// Journal of Cheminformatics. – 2009. – № 1(15) – P. 1-16.
3. Regulation of Osteoclast Differentiation by Cytokine Networks [Текст]* / D. Sachini, H. Yun, S. Kim et. al. // Immune Netw. – 2018. – № 18(1) – P. 238-249.
4. Metabolic control of TH17/iTreg balance by an epigenetic mechanism [Текст]* / T. Xu, K. M. Stewart, X. Wang et. al. // Nature. – 2019. – № 10 – P. 228-233.
5. Identification of an allosteric binding site for ROR γ t inhibition [Текст]* / M. Scheepstra, S. Leysen, G. C. Almen et. al. // Nat Commun. – 2015. – № 6 – P. 8833.

УДК 61(071)+61:378
ББК 5+74.58
С 232

Редакторы: д.м.н., профессор Калинин Р.Е., д.м.н., профессор Сучков И.А.

Рецензенты:

д.м.н., доцент Мжаванадзе Н.Д.;
к.м.н., доцент Шаханов А.В.;
к. ф.-м.н., доцент Авачева Т.Г.;
к.б.н., доцент Абаленихина Ю.В.;
к.б.н., доцент Котлярова А.А.;
к.м.н., доцент Федотов И.А.;
к.м.н., доцент Мишин Д.Н.
Калиновский С.И.

Технические редакторы: Хищенко М.В., Абаленихина Ю.В., Котлярова А.А.

С 232 Сборник докладов IX Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» / под ред. Р.Е. Калинина, И.А. Сучкова; ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. – Рязань, 2023. – 195 с.

ISBN 978-5-8423-0242-0

Сборник научных трудов составлен по материалам докладов IX Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста».

Сборник рекомендован к изданию решением Научно-планового совета
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России от 09.11.2023 г., протокол № 3

УДК 61(071)+61:378
ББК 5+74.58