

## ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНО ЭФФЕКТИВНЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ СРЕДИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛ-3-ИЛ УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ

Л. С. МАКСИМОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>leomaxcer@ya.ru

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий» (УУНиТ)

**Аннотация.** Работа посвящена поиску потенциально эффективных антикоагулянтов среди некоторых производных индол-3-ил уксусной кислоты. В работе оценены АДМЕТ-свойства для ряда производных (индол-3-ил) уксусной кислоты. Методом молекулярного докинга определены потенциально биоактивные конформации этих соединений в активных центрах факторов свертывания крови человека IIa, VIIa, Xa.

**Ключевые слова:** молекулярный докинг; тромбин; фактор свертывания крови Xa; фактор свертывания крови VIIa; лиганд; производные индолуксусной кислоты; серосодержащие производные индола.

### ВВЕДЕНИЕ

Факторы IIa, Xa и VIIa играют ключевую роль среди компонентов белкового каскада, регулирующего процесс свертывания крови.

Тромбин (фактор IIa): преобразует растворимый белок-фибриноген в фибрин – нерастворимые нити, образующие сетку, которая формирует каркас кровяного сгустка (тромба). Таким образом, тромб обеспечивает первичное заживление поврежденной сосудистой стенки, предотвращая кровотечение.

Фактор Xa: катализирует ключевой этап образования тромбина путем активации протромбина (фактора II), переводя его в активную форму (IIa).

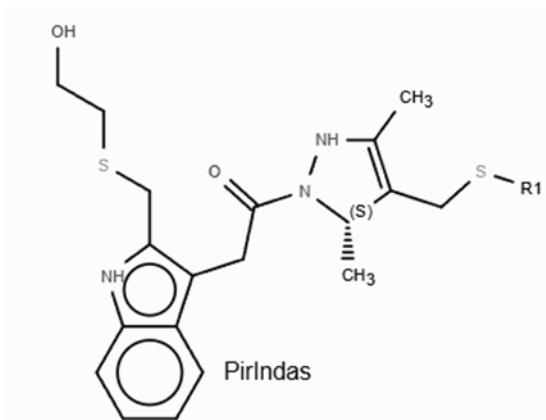
Фактор VIIa: Инициатор внешнего пути свертывания крови, активируется после взаимодействия с тканевым фактором (TF), запускающим каскад реакций, ведущих к образованию активного фактора Xa и дальнейшему формированию тромбина.

Одним из перспективных направлений является разработка ингибиторов факторов (IIa, Xa и VIIa) свертывания крови. Данные соединения способны избирательно блокировать ключевые этапы формирования тромба, препятствуя избыточному тромбообразованию. Однако, с одной стороны, современные антитромботические препараты, используемые для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, имеют ограничения и побочные эффекты при практическом применении из-за провоцируемых ими нарушений свертываемости крови и развития резистентности. С другой стороны, недостаточными для полноценного контроля коагуляции крови, поскольку механизмы патологического тромбообразования чрезвычайно сложны и многоступенчаты. Поэтому для достижения надежного профилактического эффекта нередко требуется одновременная блокада нескольких ключевых ферментов-свертывающих агентов.

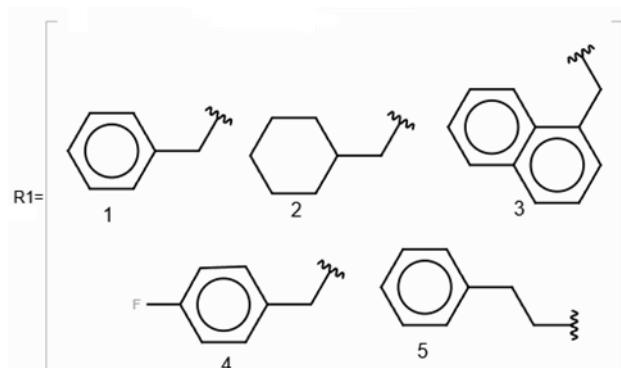
Следовательно, возникает объективная потребность в разработке принципиально нового класса лекарств – мультитаргетных ингибиторов, обладающих возможностью одновременно влиять сразу на несколько важных этапов каскада свертывания крови.

Целью настоящей работы было изучение стерической комплементарности производных 1-[(5S)-3,5-диметил-4-(сульфанилметил)-2,5-дигидро-1Н-пиразол-1-ил]-2-{[(2-

гидроксиэтил)сульфанил]метил}-1Н-индол-3-ил)этан-1-она (рис. 1) с некоторыми заместителями (рис. 2) с активными центрами факторов свертываемости крови Па (код PDB:1ta6 [1]), Xa (код PDB: 1xka) и VIIa (код PDB: 6b77) человека методом молекулярного докинга, а также теоретическая оценка ADMET-свойств этих соединений.



**Рис. 1** Структурная формула исследуемого соединения



**Рис. 2** Структурные формулы заместителей

### АНАЛИЗ ADMET-СВОЙСТВ ИССЛЕДУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Теоретическую оценку ADMET-свойств выполняли в программе DataWarrior 6.04.04. Результаты представлены в табл. 1.

Анализ ADMET (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity) позволяет оценить основные характеристики соединения, влияющие на его всасывание, распределение, метаболизм, выведение и токсичность. Для всех исследованных соединений были определены следующие ключевые показатели:

- Молярная масса ( $\mu$ ): характеризует массу молекул соединения и влияет на их растворимость и возможность проникновения через клеточные мембрany.
- Логарифм коэффициента распределения (cLogP): определяет гидрофобность/гидрофильность соединения, важную для понимания его поведения в биологических средах.
- Логарифм коэффициента растворимости (cLogS): определяет способность соединения растворяться в водной среде.
- Количество донорных и акцепторных центров водородных связей: влияет на способность соединений образовывать стабильные комплексы с белками-мишениями.

Таблица 1

#### ADMET-характеристики моделируемых соединений

| Код       | $\mu$ , г/моль | cLogP | cLogS | Число акцепторов H-связей | Число доноров H-связей |
|-----------|----------------|-------|-------|---------------------------|------------------------|
| PirIndas1 | 467.65         | 3.22  | -5.79 | 5                         | 3                      |
| PirIndas2 | 473.70         | 3.34  | -5.78 |                           |                        |
| PirIndas3 | 517.72         | 4.41  | -7.40 |                           |                        |
| PirIndas4 | 485.65         | 3.32  | -6.11 |                           |                        |
| PirIndas5 | 481.68         | 3.19  | -6.04 |                           |                        |

Данные свидетельствуют о том, что все пять протестированных соединений продемонстрировали благоприятные физико-химические характеристики и отвечают эмпирическому правилу пяти Липински. Следовательно, эти соединения можно рассматривать как потенциальные лекарственные средства.

### ДОКИНГ ИССЛЕДУЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Для того чтобы определить потенциально биоактивные конформации соединений в активных центрах протеаз, оценивали их энергию связывания. Для расчетов использована программа AutoDock Vina. В качестве зоны моделирования обозначен бокс размером 22 Å и положение каталитической триады протеаз.

Результаты докинга были обработаны в программах adt2pdb и LibreOffice Calc 24.8.5.2 и представлены в табл. 2.

Таблица 2

#### Результаты лиганд-белкового докинга

| Код       | 1ta6 (Ia)          |                 |             | 1xka (Xa)          |                 |             | 6b77 (VIIa)        |                 |             |
|-----------|--------------------|-----------------|-------------|--------------------|-----------------|-------------|--------------------|-----------------|-------------|
|           | Ebind,<br>kcal/mol | LE,<br>kcal/mol | King,<br>μM | Ebind,<br>kcal/mol | LE,<br>kcal/mol | King,<br>μM | Ebind,<br>kcal/mol | LE,<br>kcal/mol | King,<br>μM |
| PirIndas1 | -9.1               | -0.28           | 0.21        | -9.1               | -0.28           | 0.21        | -8.1               | -0.25           | 1.15        |
| PirIndas2 | -9.2               | -0.29           | 0.18        | -9.4               | -0.29           | 0.13        | -7.9               | -0.25           | 1.61        |
| PirIndas3 | -8.8               | -0.24           | 0.35        | -10.1              | -0.28           | 0.05        | -8.6               | -0.24           | 0.49        |
| PirIndas4 | -9.2               | -0.28           | 0.18        | -9.7               | -0.29           | 0.08        | -8.1               | -0.25           | 1.15        |
| PirIndas5 | -9.1               | -0.28           | 0.21        | -9.2               | -0.28           | 0.18        | -7.6               | -0.23           | 2.67        |

Позиционирование соединений PirIndac\* в активном центре и факторы их стабилизации получены с помощью программы Discovery Studio Visualizer v24.1.0.23, обработаны в программе LibreOffice Calc 24.8.5.2 и представлены в табл. 3.

Таблица 3

#### Позиционирование и факторы стабилизации лигандов в моделях

| Код              | Н-связи                              | Гидрофобные взаимодействия |                           |   |                  |                 |  | Другие            |
|------------------|--------------------------------------|----------------------------|---------------------------|---|------------------|-----------------|--|-------------------|
|                  |                                      | π-σ                        | Алкиль-<br>ные            | π-<br>алкильные                               | π-π<br>стекинг   | π-π<br>Т-шапед  | амин-π стекинг                         |                   |
| <b>1ТА6 (Ia)</b> |                                      |                            |                           |   |                  |                 |  |                   |
| PirIndas1        | HIS57<br>GLY219<br>CYS220            | TYR60A                     | —                         | CYS191<br>CYS220<br>ALA190<br>LEU99<br>ILE174 | TRP215           | HIS57<br>TYR60A | CYS191:<br>GLU192<br>TRP215:<br>GLY216 | CYS220            |
| PirIndas2        | HIS57<br>GLY219<br>CYS220<br>GLU146  | TYR60A<br>TRP215           | LEU99<br>ILE174<br>CYS220 | TRP215<br>CYS191<br>CYS220<br>ALA190          | —                | TYR60A          | CYS191:<br>GLU192<br>TRP215:<br>GLY216 | CYS220            |
| PirIndas3        | —                                    | TYR60A                     | —                         | HIS57<br>TRP60D<br>ILE174<br>LEU99<br>ALA190  | TRP60D<br>TRP215 | —               | CYS191:<br>GLU192<br>TRP215:<br>GLY216 | CYS220            |
| PirIndas4        | HIS57<br>CYS220<br>GLY219<br>ASN98-F | TYR60A                     | CYS220                    | CYS191<br>ALA190<br>LEU99                     | TRP215           | HIS57<br>TYR60A | CYS191:<br>GLU192<br>TRP215:<br>GLY216 | CYS220<br>GLU97-F |

| Код       | Н-связи                             | Гидрофобные взаимодействия |           |   |                   |                   |  | Другие |
|-----------|-------------------------------------|----------------------------|-----------|---|-------------------|-------------------|--|--------|
|           |                                     | $\pi-\sigma$               | Алкильные | $\pi-$ алкильные  | $\pi-\pi$ стекинг | $\pi-\pi$ Т-шапед | амин- $\pi$ стекинг                    |        |
| PirIndas5 | HIS57<br>GLY219<br>CYS220<br>GLY219 | TYR60A                     | CYS220    | TYR60A<br>TRP60D<br>CYS191<br>CYS220<br>ALA190<br>LEU99<br>ILE174 | TRP215            | TYR60A            | CYS191:<br>GLU192<br>TRP215:<br>GLY216 | CYS220 |

**1XKA (Xa)**

|           |   |                           |   |                                     |   |                           |   |         |
|-----------|---|---------------------------|---|-------------------------------------|---|---------------------------|---|---------|
| PirIndas1 | GLY216<br>SER195<br>SER214                    | TRP215                    | — | HIS57<br>CYS220                     | — | TYR99<br>PHE174           | CYS191:<br>GLU192   | —       |
| PirIndas2 | HIS57<br>SER195<br>GLY216<br>TYR99            | GLN192<br>TYR99<br>PHE174 | — | HIS57<br>PHE174<br>TRP215<br>TRP215 | — | —                         | ALA190:<br>CYS191<br>CYS191:<br>GLN192<br>TRP215:<br>GLY216 | —       |
| PirIndas3 | GLY193<br>GLY216<br>SER195<br>SER214<br>PHE41 | TRP215                    | — | HIS57<br>CYS220                     | — | TYR99<br>PHE174<br>TRP215 | CYS191:<br>GLN192   | GLU97   |
| PirIndas4 | HIS57<br>GLY216<br>PHE41                      | GLN192                    | — | HIS57<br>CYS220                     | — | TYR99<br>PHE174           | CYS191:<br>GLN192<br>TRP215:<br>GLY216                      | THR98-F |
| PirIndas5 | GLY193<br>GLY216<br>SER195<br>SER214<br>PHE41 | TRP215                    | — | HIS57<br>CYS220                     | — | TYR99<br>PHE174           | CYS191:<br>GLN192<br>TRP215:<br>GLY216                      | —       |

**6B77 (VIIa)**

|           |        |   |        |                 |   |   |   |                                   |
|-----------|--------|---|--------|-----------------|---|---|---|-----------------------------------|
| PirIndas1 | —      | — | —      | ALA190          | — | — | CYS191:<br>GLN192<br>SER214:<br>TRP215<br>TRP215:<br>GLY216 | HIS57                             |
| PirIndas2 | —      | — | CYS220 | TYR99<br>TRP215 | — | — | CYS191:<br>GLN192<br>TRP215:<br>GLY216                      | —                                 |
| PirIndas3 | GLY219 | — | —      | ALA190          | — | — | CYS191:<br>GLN192<br>SER214:<br>TRP215<br>TRP215:<br>GLY216 | ASP60A<br>CYS42<br>CYS58<br>HIS57 |
| PirIndas4 | CYS220 | — | —      | ALA190          | — | — | CYS191:<br>GLN192<br>SER214:                                | ASP60A-F<br>HIS57                 |

| Код       | Н-связи | Гидрофобные взаимодействия |            |                        |                          |                          |   | Другие                  |
|-----------|---------|----------------------------|------------|------------------------|--------------------------|--------------------------|---|-------------------------|
|           |         | $\pi\text{-}\sigma$        | Алкиль-ные | $\pi\text{-алкильные}$ | $\pi\text{-}\pi$ стекинг | $\pi\text{-}\pi$ Т-шапед | амин- $\pi$ стекинг   |                         |
|           |         |                            |            |                        |                          |                          | TRP215<br>TRP215:<br>GLY216                                 |                         |
| PirIndas5 | TYR99   | —                          | —          | ALA190                 | —                        | —                        | CYS191:<br>GLN192<br>SER214:<br>TRP215<br>TRP215:<br>GLY216 | CYS42<br>CYS58<br>HIS57 |

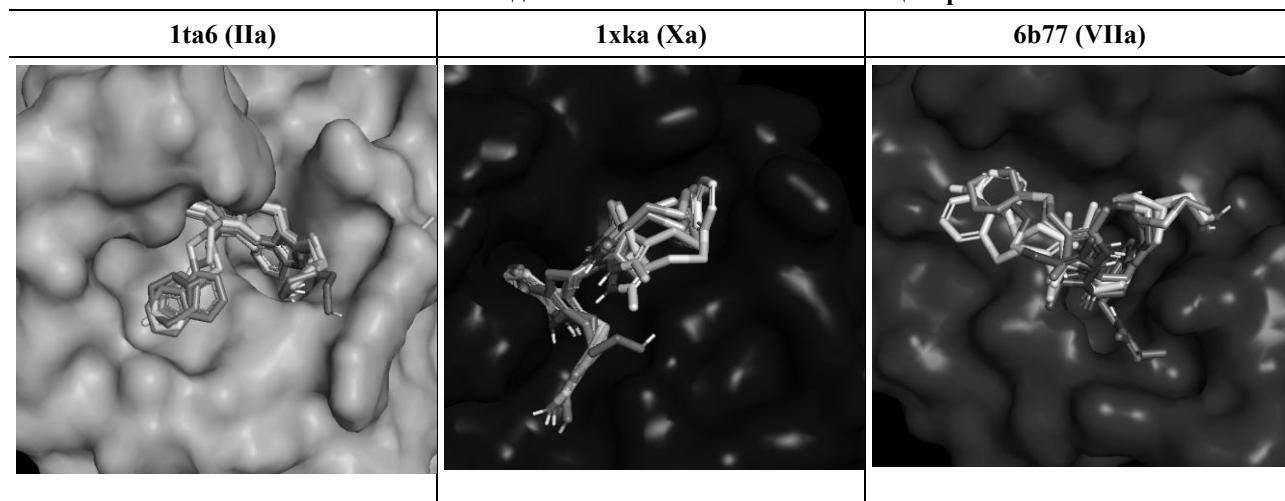
### АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

Наблюдаемые более низкие значения энергий связывания соединения PirIndas\* в активном центре 6b77 обусловлены наличием меньшего числа стабилизирующих сил по сравнению с аналогичными взаимодействиями в активных центрах 1tab и 1xka.

Возможные варианты позиционирования соединений PirIndac\* в активных центрах (табл. 4) визуализированы в программе Rymol 2.6.0 по результатам молекулярного докинга. Из представленных в табл. 4 изображений видно, что все соединения находятся внутри активных центров исследуемых белков и закрывают доступ к каталитической триаде.

Таблица 4

### Положение соединений PirIndac\* в активных центрах



### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Почти все исследуемые соединения продемонстрировали довольно высокое сродство с активными центрами протеаз 1tab и 1xka. Наибольшим сродством с активным центром 1xka среди них отличалось соединение PirIndas3. Вместе с тем все моделируемые производные ауксина характеризовались умеренной аффинностью с активным центром 6b77.

Однако, несмотря на полученные позитивные результаты *in silico*, дальнейшие исследования должны включать экспериментальные испытания *in vitro* и *in vivo*, направленные на подтверждение выявленных эффектов и оценку потенциальной токсичности и фармакокинетических свойств этих соединений.

Исследование выполнено за счёт гранта Российского научного фонда №19-73-20073, <https://rscf.ru/project/19-73-20073/>

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. <https://www.rcsb.org/>
2. <http://autodock.scripps.edu/>

**ОБ АВТОРАХ****МАКСИМОВ Леонид Сергеевич**, студ. каф. ФХИХЭ**METADATA****Title:** Search for potentially effective anticoagulants among some indole-3-yl acetic acid derivatives.**Author:** L.S. Maksimov<sup>1</sup>**Affiliation:**<sup>1</sup> Ufa University of Science and Technology (UUST), Russia.**Email:** leomaxcer@ya.ru<sup>1</sup>**Language:** Russian.**Source:** Molodezhnyj Vestnik UGATU (scientific journal of Ufa University of Science and Technology), no. 3 (34), pp. 142-147, 2025.

ISSN 2225-9309 (Print).

**Abstract:** The work is devoted to the search for potential effective anticoagulants among some indole-3-yl acetic acid derivatives.

The ADMET properties for a number of (indole-3-yl) acetic acid derivatives are evaluated in this work. The potentially bioactive conformations of these compounds in the active centers of human blood coagulation factors IIa, VIIa, and Xa have been determined by the method of molecular docking.

**Key words:** molecular docking, thrombin, coagulation factor Xa, coagulation factor VIIa, ligand, indole acetic acid derivatives, sulfur-containing indole derivatives.**About authors:****МАКСИМОВ Леонид Сергеевич**, student of the Department of Physical Chemistry and Chemical Ecology.