

## 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-1H-пиразол-1-ил]-2-(2-[(2-

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

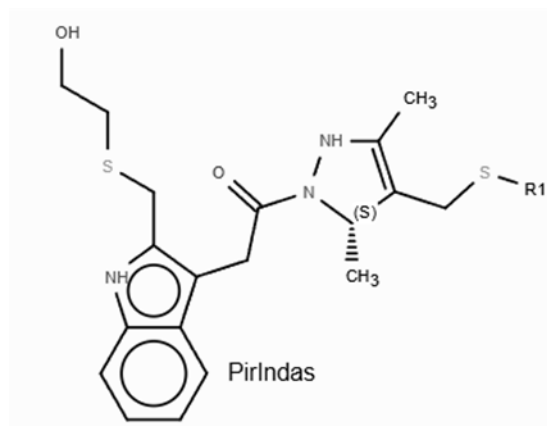


Рис. 1 Структурная формула исследуемого соединения

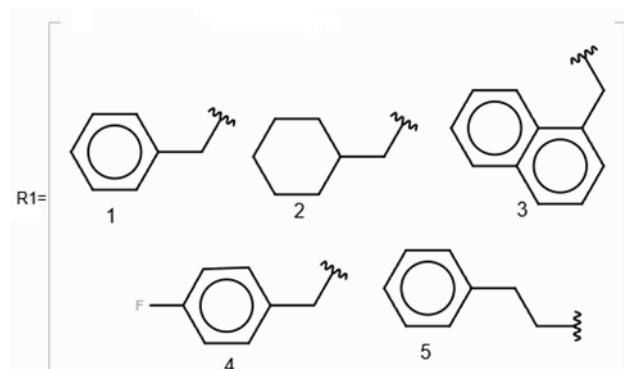


Рис. 2 Структурные формулы заместителей

### 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 мембраны.
- 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-мишенями.

Таблица 1

ADMET-характеристики моделируемых соединений

Код	$\mu$ , г/моль	cLogP	cLogS	Число акцепторов Н-связей	Число доноров Н-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 (IIa)			1xka (Xa)			6b77 (VIIa)		
	Ebind, kcal/mol	LE, kcal/mol	King, μM	Ebind, kcal/mol	LE, kcal/mol	King, μM	Ebind, kcal/mol	LE, kcal/mol	King, 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- ные	π- алкильные	π-π стекинг	π-π Т-шапед	амин-π стекинг	
1TA6 (IIa)								
PirIndas1	HIS57 GLY219 CYS220	TYR60A	—	CYS191 CYS220 ALA190 LEU99 ILE174	TRP215	HIS57 TYR60A	CYS191: GLU192 TRP215: GLY216	CYS220
PirIndas2	HIS57 GLY219 CYS220 GLU146	TYR60A TRP215	LEU99 ILE174 CYS220	TRP215 CYS191 CYS220 ALA190	—	TYR60A	CYS191: GLU192 TRP215: GLY216	CYS220
PirIndas3	—	TYR60A	—	HIS57 TRP60D ILE174 LEU99 ALA190	TRP60D TRP215	—	CYS191: GLU192 TRP215: GLY216	CYS220
PirIndas4	HIS57 CYS220 GLY219 ASN98-F	TYR60A	CYS220	CYS191 ALA190 LEU99	TRP215	HIS57 TYR60A	CYS191: GLU192 TRP215: GLY216	CYS220 GLU97-F

Код	Н-связи	Гидрофобные взаимодействия						Другие
		$\pi$ - $\sigma$	Алкиль- ные	$\pi$ - алкильные	$\pi$ - $\pi$ стекинг	$\pi$ - $\pi$ Т-шапед	амин- $\pi$ стекинг	
PirIndas5	HIS57 GLY219 CYS220 GLY219	TYR60A	CYS220	TYR60A TRP60D CYS191 CYS220 ALA190 LEU99 ILE174	TRP215	TYR60A	CYS191: GLU192 TRP215: GLY216	CYS220
<b>1XKA (Xa)</b>								
PirIndas1	GLY216 SER195 SER214	TRP215	—	HIS57 CYS220	—	TYR99 PHE174	CYS191: GLU192	—
PirIndas2	HIS57 SER195 GLY216 TYR99	GLN192 TYR99 PHE174	—	HIS57 PHE174 TRP215 TRP215	—	—	ALA190: CYS191 CYS191: GLN192 TRP215: GLY216	—
PirIndas3	GLY193 GLY216 SER195 SER214 PHE41	TRP215	—	HIS57 CYS220	—	TYR99 PHE174 TRP215	CYS191: GLN192	GLU97
PirIndas4	HIS57 GLY216 PHE41	GLN192	—	HIS57 CYS220	—	TYR99 PHE174	CYS191: GLN192 TRP215: GLY216	THR98-F
PirIndas5	GLY193 GLY216 SER195 SER214 PHE41	TRP215	—	HIS57 CYS220	—	TYR99 PHE174	CYS191: GLN192 TRP215: GLY216	—
<b>6B77 (VIIa)</b>								
PirIndas1	—	—	—	ALA190	—	—	CYS191: GLN192 SER214: TRP215 TRP215: GLY216	HIS57
PirIndas2	—	—	CYS220	TYR99 TRP215	—	—	CYS191: GLN192 TRP215: GLY216	—
PirIndas3	GLY219	—	—	ALA190	—	—	CYS191: GLN192 SER214: TRP215 TRP215: GLY216	ASP60A CYS42 CYS58 HIS57
PirIndas4	CYS220	—	—	ALA190	—	—	CYS191: GLN192 SER214:	ASP60A- F HIS57

Код	H-связи	Гидрофобные взаимодействия						Другие
		$\pi$ - $\sigma$	Алкиль- ные	$\pi$ - алкильные	$\pi$ - $\pi$ стекинг	$\pi$ - $\pi$ Т-шапед	амин- $\pi$ стекинг	
							TRP215 TRP215: GLY216	
PirIndas5	TYR99	—	—	ALA190	—	—	CYS191: GLN192 SER214: TRP215 TRP215: GLY216	CYS42 CYS58 HIS57

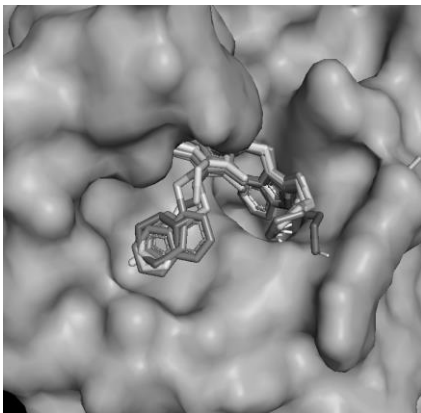
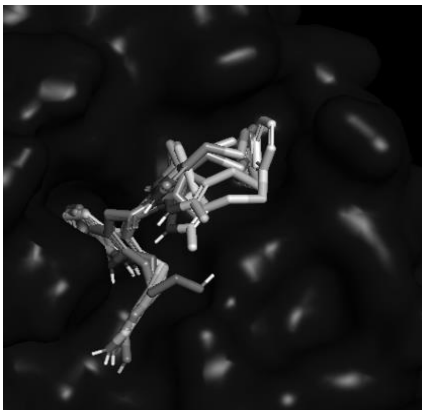
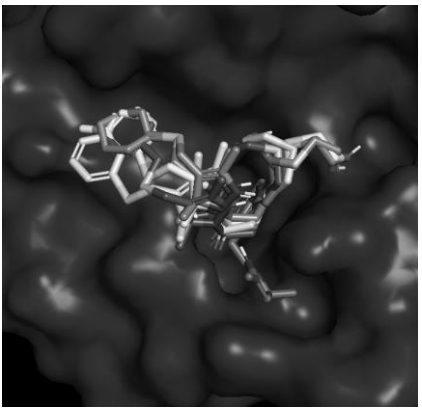
#### АНАЛИЗ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ

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 1taб и 1xka.

Возможные варианты позиционирования соединений PirIndas\* 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 PirIndas\* в активных центрах

1taб (IIa)	1xka (Xa)	6b77 (VIIa)
		

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Почти все исследуемые соединения продемонстрировали довольно высокое сродство с активными центрами протеаз 1taб и 1xka. Наибольшим сродством с активным центром 1xka среди них отличалось соединение PirIndas3. Вместе с тем все моделируемые производные ауксина характеризовались умеренной аффиностью 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 VIIIa, ligand, indole acetic acid derivatives, sulfur-containing indole derivatives.

**About authors:**

**MAKSIMOV Leonid Sergeevich**, student of the Department of Physical Chemistry and Chemical Ecology.