

РАЦИОНАЛЬНЫЙ *IN SILICO* ДИЗАЙН МАЛЫХ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-4

К.С. Станкевич, А.И. Хлебников

Научный руководитель: профессор, д. х. н. В.Д. Филимонов
Национальный исследовательский Томский политехнический университет
E-mail: xenia.st88@gmail.com

Интерлейкин-4 (IL4) был открыт в 1980-х годах как фактор, способный усиливать пролиферативный ответ В-клеток на анти-иммуноглобулины [1]. В настоящее время известно, что он играет ключевую роль в аллергическом ответе, обусловленном реакцией Th2-клеток, а также в развитии ряда других заболеваний [2]. С другой стороны, IL4 способен влиять на фенотипическую поляризацию макрофагов, приводя к генерации M2 фенотипа, для которого характерна секреция противовоспалительных цитокинов [3]. Если в первом случае актуальной задачей является создание ингибиторов IL4, то во втором – создание соединений, способных стимулировать секрецию IL4. Целью представленной работы был рациональный дизайн синтетических аналогов IL-4 на основании знания о кристаллической структуре комплекса IL4-IL4R (структура 3BPL в Protein Data Bank).

Мы сформулировали ряд основных принципов дизайна подобных малых аналогов и, объединив их со “scaffold hopping” подходом [4], предложили структуры 250 соединений, которые потенциально могут взаимодействовать с IL-4R α цепью рецептора IL4R. В программе Molegro Virtual Docker (MVD) нами был выполнен молекулярный докинг этих лигандов в место связывания рецептора IL-4R α с IL4. В результате молекулярного докинга были найдены три благоприятные геометрические позиции лиганда внутри связывающего центра – “ножницы”, “летучая мышь” и “промежуточная”. Соответствующие позы имеют низкую общую энергию связывания с рецептором и эффективно взаимодействуют с ключевыми остатками (Asp72, Tyr183) (рис. 1). Наилучшие из полученных поз, имевшие потенциальную энергию, близкую к теоретическому минимуму, были охарактеризованы общей энергией связывания с IL-4R α и парциальными энергиями взаимодействия с ключевыми аминокислотными остатками (Asp72, Tyr183).

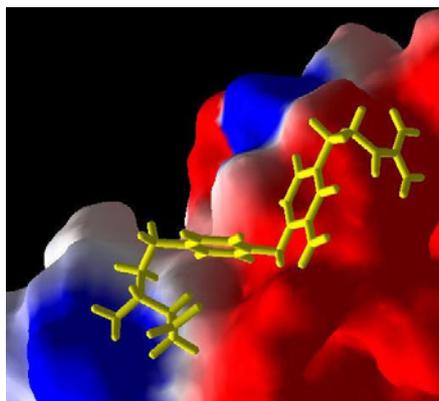


Рис. 1. Лиганд DiphA1am в конформации “летучая мышь” в сайте связывания IL4 и IL-4R α

Были построены SAR модели на основании представления химических структур атомными парами, рассчитанными в оригинальной программе CHAIN [5]. В результате были идентифицированы соединения-кандидаты, являющиеся вероятными миметиками цитокина IL-4. Кроме того, с применением SAR-моделирования было предложено дополнительное соединение, которое является вероятным миметиком цитокина IL-4 при взаимодействии с цепью рецептора IL-4R α . Построенные SAR модели базируются на легко вычисляемых дескрипторах и позволяют классифицировать большие ряды химических структур со сходной топологией без проведения трудоемкого докинга.

Предложенные в качестве аналогов IL4 соединения могут быть синтезированы из недорогих и доступных скаффолдов (дифениламин, дифениловый эфир) путем введения боковых цепей (глутамин, гуанидин и др.). Предлагаемые соединения могут стать как потенциальными ингибиторами IL-4 для снятия Th2-опосредованного аллергического ответа, так и стимуляторами IL-4 для создания smart-биоматериалов, способных управлять клетками иммунитета человека.

Разработка методик синтеза и изучение биологической активности сконструированных соединений будут являться предметом дальнейших исследований.

*Исследование выполнено при поддержке РФФИ в рамках
научного проекта № 16-33-00528 мол_а.*

Список литературы

1. Paul W.E. History of interleukin-4 // Cytokine. – 2015. – Vol. 75. – P. 3–7.
2. Fahy J.V. Type 2 inflammation in asthma – present in most, absent in many // Nat. Rev. Immunol. – 2014. – Vol. 15. – P. 57–65.
3. Spiller K.L., Nassiri S., Witherel C.E. et al. Sequential delivery of immunomodulatory cytokines to facilitate the M1-to-M2 transition of macrophages and enhance vascularization of bone scaffolds // Biomaterials. – 2015. – Vol. 37. – P. 194–207.
4. Sun H., Tawa G., Wallqvist A. Classification of scaffold-hopping approaches // Drug Discov. Today. – 2012. – Vol. 17. – P. 310–324.
5. Khlebnikov A.I., Schepetkin I.A., Quinn M.T. Structure–activity relationship analysis of N-benzoylpyrazoles for elastase inhibitory activity: a simplified approach using atom pair descriptors // Bioorg. Med. Chem. – 2008. – Vol. 16. – P. 2791–2802.