

**ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра фармакологии и биоинформатики
Научный центр инновационных лекарственных средств**

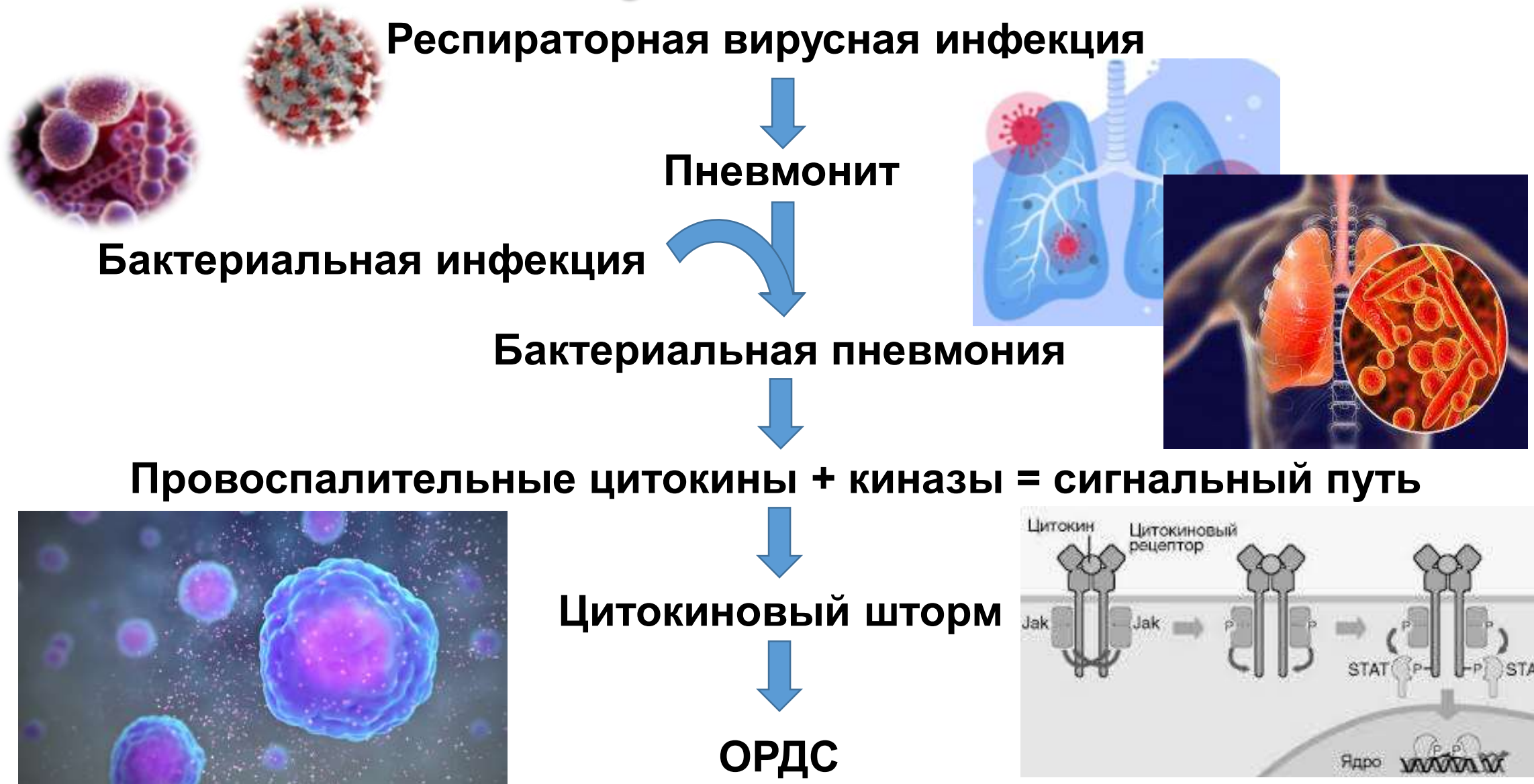
ОЦЕНКА IN SILICO ВКЛАДА КИНАЗ-ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ В СНИЖЕНИИ LPS-ИНТОКСИКАЦИИ



Королёва Анастасия Руслановна

г. Волгоград, 2021

Актуальность



Цель исследования

- Определение вклада ингибирования сигнальных киназ в формировании LPS-ингибирующей активности химических соединений

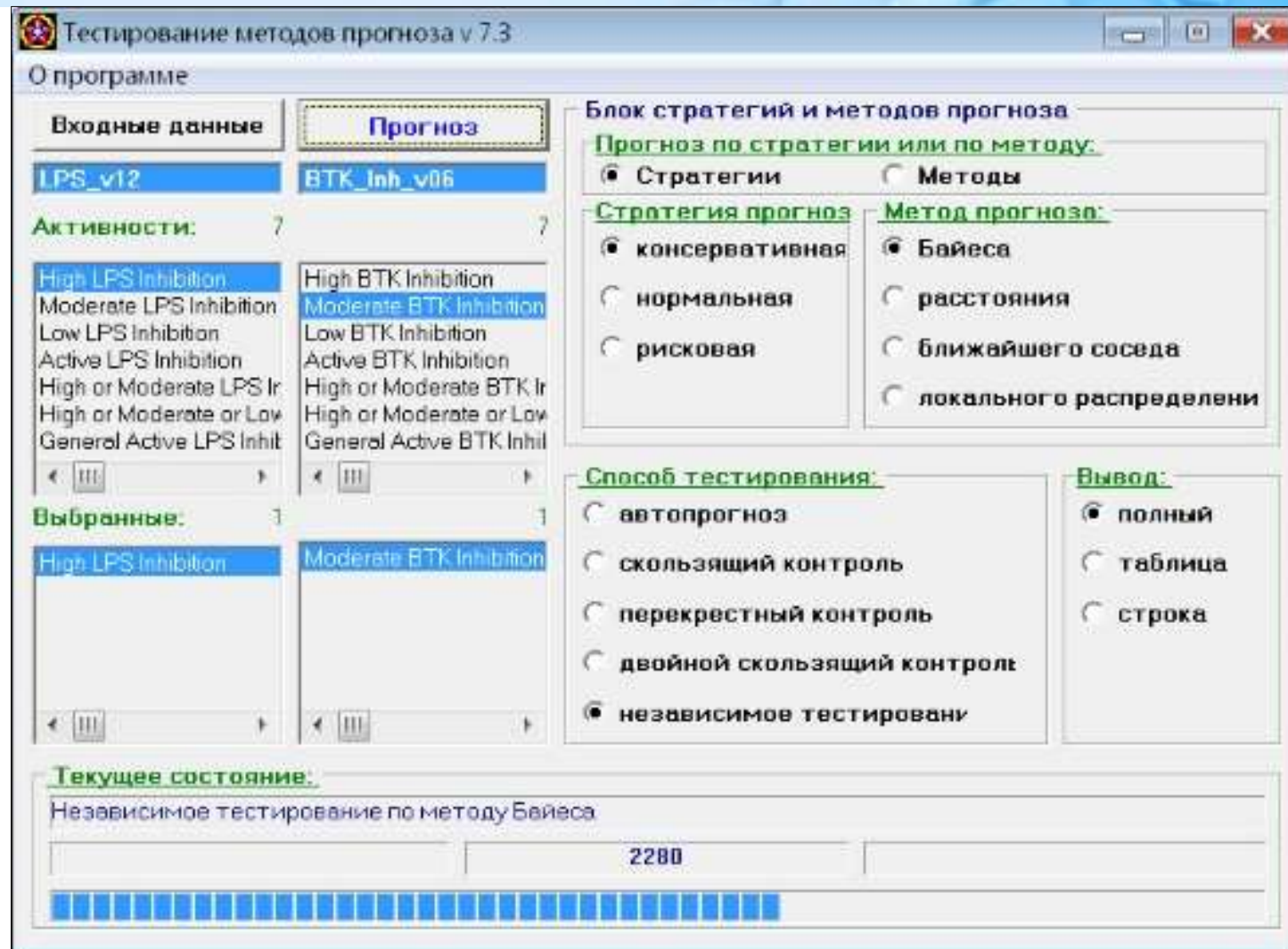
Материалы исследования

Общее число соединений / число высокоактивных соединений в базе данных	Тип соединений
13149 / 2136	Вещества, снижающие интоксикацию липополисахаридным токсином (LPS)
3839 / 1373	Ингибиторы тирозинкиназы Брутона (BTK)
1127 / 180	Ингибиторы интерлейкин-1 рецепторной киназы 1 (IRAK1)
3717 / 1786	Ингибиторы янус-киназы 1 (JAK1)
2156 / 732	Ингибиторы нерецепторной тирозин-протеинкиназы 2 (TYK2)

Методы

Для определения градации уровней активности в базе данных проводились объединение сходных методик и кластеризация

Для прогноза высокого уровня LPS-ингибирующей активности использовали систему IT Microcosm v7.3



Результаты

Файл Правка Формат Вид Справка

КОНСЕРВАТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ -- НЕЗАВИСИМОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ

LPS_v12(High LPS Inhibition 13149 2136a 11013n 0.) -- BTK_Inh_v06(High BTK Inhibition 3839 1373a 2466n 0.)

```
-----+
| Fo      Fa      Fn
-----+
И| 41.08   92.86   12.25
-----+
-----+-----
```

N соед.	Э И	Po	Б 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11	- Р 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11	- С 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11	- Л 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11	Комментарий
1	А А	0.63636	А А А А А А А А А А А А	- А А А А А А А А А А А А	- N N N N A N N A N A A	- N A N A N N N N N N N	CHEMBL3818173
2	А А	0.63636	А А А А А А А А А А А А	- А А А А А А А А А А А А	- А А А N N N N N N N N	- A N N A N N N N N A N	CHEMBL1241578
3	А А	0.59090	А А А А А А А А А А А N	- А А А А А А А А А А А А	- A N N A N N N N N N N	- N N A A A N N N N N N	CHEMBL522711
4	А А	0.74999	А А А А А А А А А А А А	- А А А А А А А А А А А А	- N N N A A A N A A A A	- N N N N N N A A A N A	CHEMBL500517
5	А А	0.54545	А N A A A A A A A A A A	- A N N A A A N A A A A A	- N A N A N N N A N N N	- N A N N N N A N N N A	CHEMBL1986530
6	А А	0.61363	А А А А А А А А А А А А	- А А А А А А А А А А А А	- N N N N N N N N N N N	- N N N A N A A A N A N	CHEMBL468280
7	А А	0.72726	А А А А А А А А А А А А	- А А А А А А N A A A A A	- N A N N A N A A A A A	- A A N N N N A N A N N	CHEMBL1981047
8	А А	0.63636	А А А А А А А А А А А А	- А А А А А А А А А А А А	- A N N N N N N A N N A	- N N N A N N A A N N N	CHEMBL1976240
9	А А	0.63636	А А А А А А А А А А А А	- А А А А А А А А А А А А	- N N N N N N N N N N A	- N N A A N N A A N N A	CHEMBL1982122
10	А А	0.74999	А А А А А А А А А А А А	- А А N A A A A A A A A A	- A N A A N A A A A N A	- N N A N A A A N N N N	CHEMBL359482

Листинг прогноза высокого уровня LPS-ингибирования для высокоактивных ВТК-ингибиторов

Результаты

Процент соединений с высокой по прогнозу LPS-ингибирующей активностью	Тип высокоактивных ингибиторов
92.9 $p < 1 \cdot 10^{-15}$	ВТК-ингибиторы
88.9 $p < 1 \cdot 10^{-13}$	IRAK1-ингибиторы
96.1 $p < 1 \cdot 10^{-15}$	JAK1-ингибиторы
93.0 $p < 1 \cdot 10^{-15}$	TYK2-ингибиторы

Результаты

- Существует статистически очень высоко достоверный вклад ингибирования указанных киназ в снижении LPS-интоксикации
- По степени влияния на высокий уровень LPS-ингибирующей активности исследуемые сигнальные киназы располагаются в следующем порядке:

JAK1 < TYK2 ~ BTK < IRAK1.

Выводы

- ✓ Выполнен прогноз наличия среди высокоактивных ингибиторов ВТК, IRAK1, JAK1 и TYK2 соединений с высокой способностью снижать LPS-интоксикацию
- ✓ Показано, что высокоактивные ингибиторы данных киназ статистически достоверно будут проявлять высокую LPS-ингибирующую активность
- ✓ Эти ингибиторы могут рассматриваться как лекарственные вещества, блокирующие развитие цитокинового шторма

Благодарность

**П.М. Васильев, Д.А. Бабков, А.А. Спасов,
М.А. Перфильев, А.В. Голубева**

**Работа выполнена при финансовой
поддержке Минобрнауки России
(грант № 075-15-2020-777)**



Спасибо за внимание!