Молекулярный дизайн мультитаргетных ингибиторов танкиразы и фосфоинозитид-3-киназы

В.П. Беришвили,

А.Э. Воронков, Е.В. Радченко, В.А. Палюлин, Н.С. Зефиров

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,

Химический факультет

Мультитаргетная терапия

- Направленная полифармакология *
- Большая эффективность (синергетический эффект)
- Меньшая ксенобиотическая нагрузка на организм и риск лекарственных взаимодействий (в сравнении с коктейлями лекарств)

Синергетический эффект ингибирования PI3Kα и танкиразы**

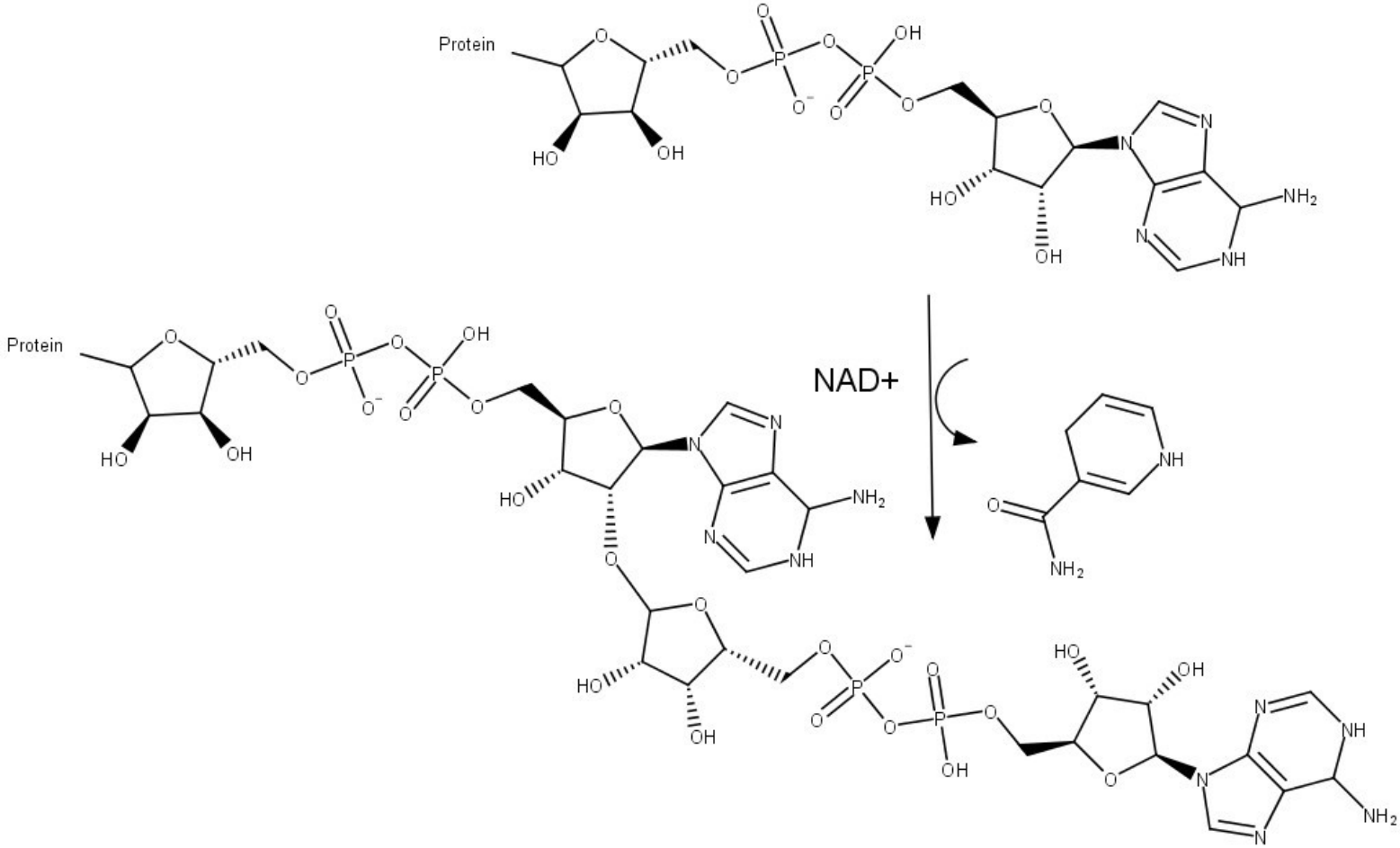
* **Novel paradigms for drug discovery: computational multitarget screening.** Trends Pharmacol Sci. 2008, 29 (2), 62-71. doi: 10.1016/j.tips.2007.11.007.

** **Tankyrase inhibition blocks Wnt/β-catenin pathway and reverts resistance to PI3K and AKT inhibitors in the treatment of colorectal cancer.** Clin Cancer Res. 2016, 22 (3), 644-656. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3081.

Поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP)

Что такое PARP?

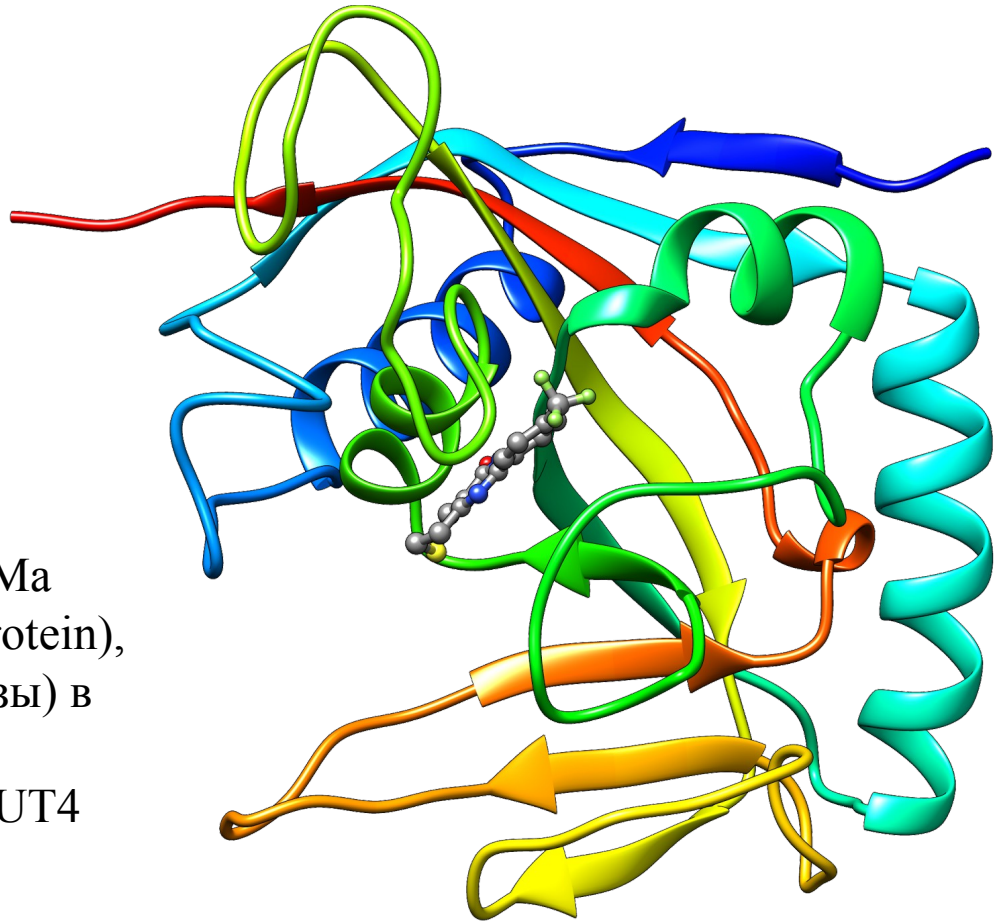
Семейство ферментов, присоединяющих полиаденилатные цепи к белкам



Танкираза

Что такое танкираза?

Фермент семейства PARP, активатор Wnt сигнального пути



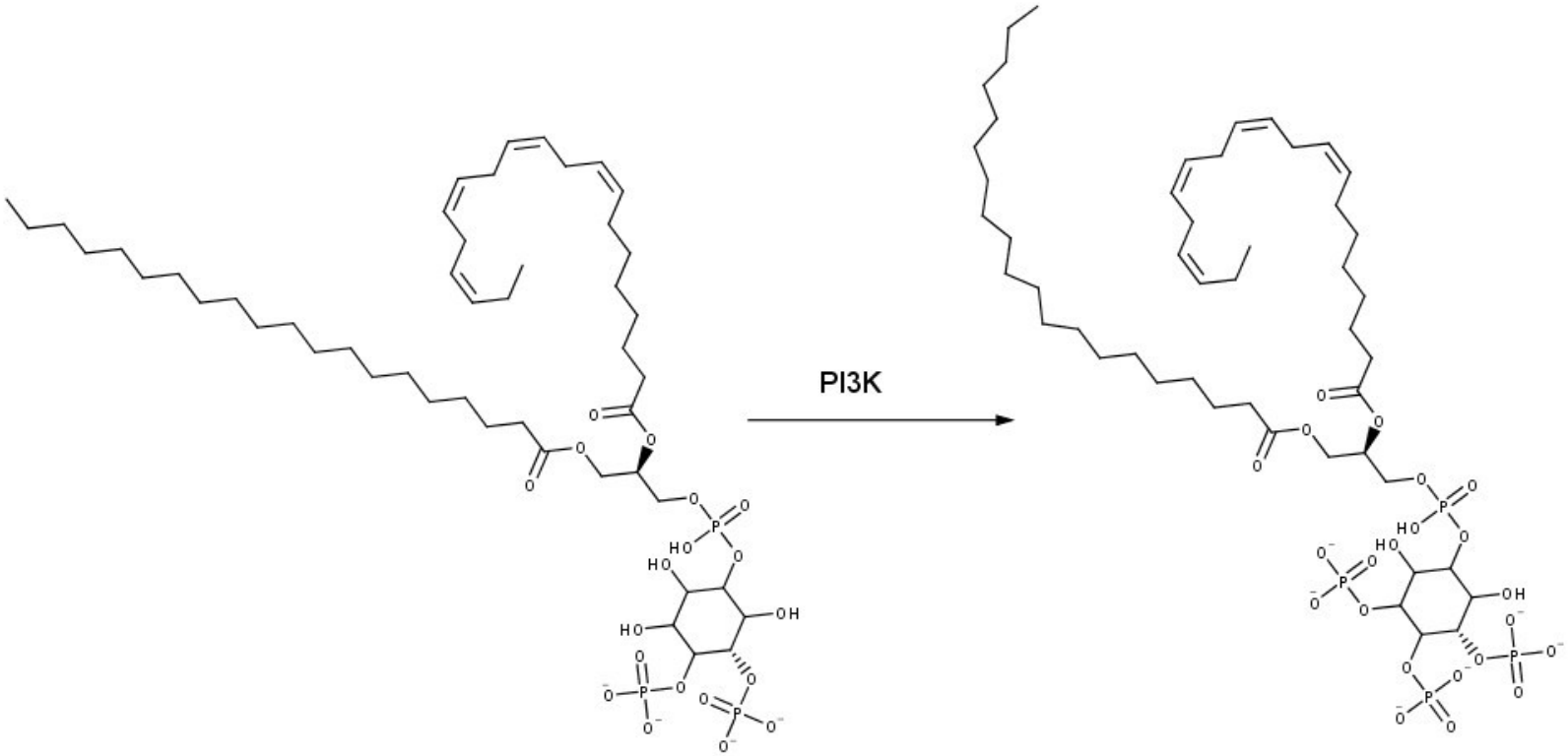
Функции танкиразы

- Регулирует длину теломер
- Стимулирует активность протеасомы 26S
- Мишень для терапии APC зависимых форм рака
- Регулирует активность NuMa (nuclear mitotic apparatus protein), акцептора поли(ADP-рибозы) в процессе митоза
- Регулирует активность GLUT4 (транспорный белок)

Фосфоинозитид-3-киназа (PI3K)

Что такое PI3K?

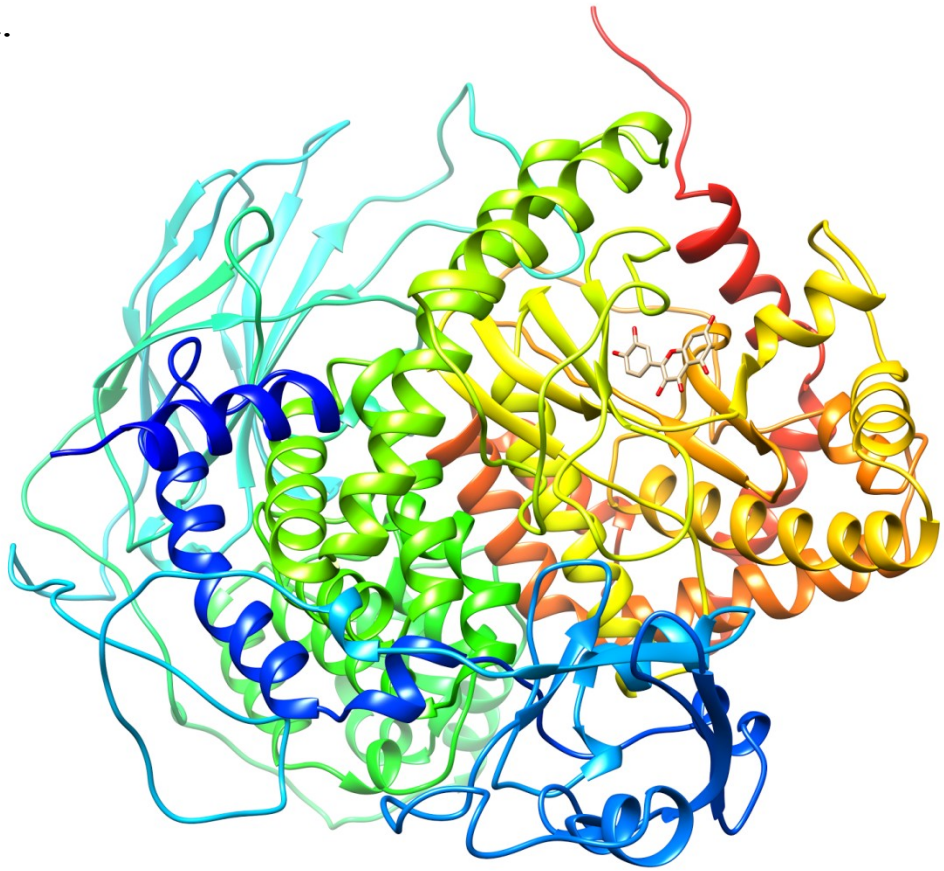
Фермент, фосфорилирующий фосфатидилинозитол в положении 3 инозитольного кольца.



Фосфоинозитид-3-киназа (PI3K)

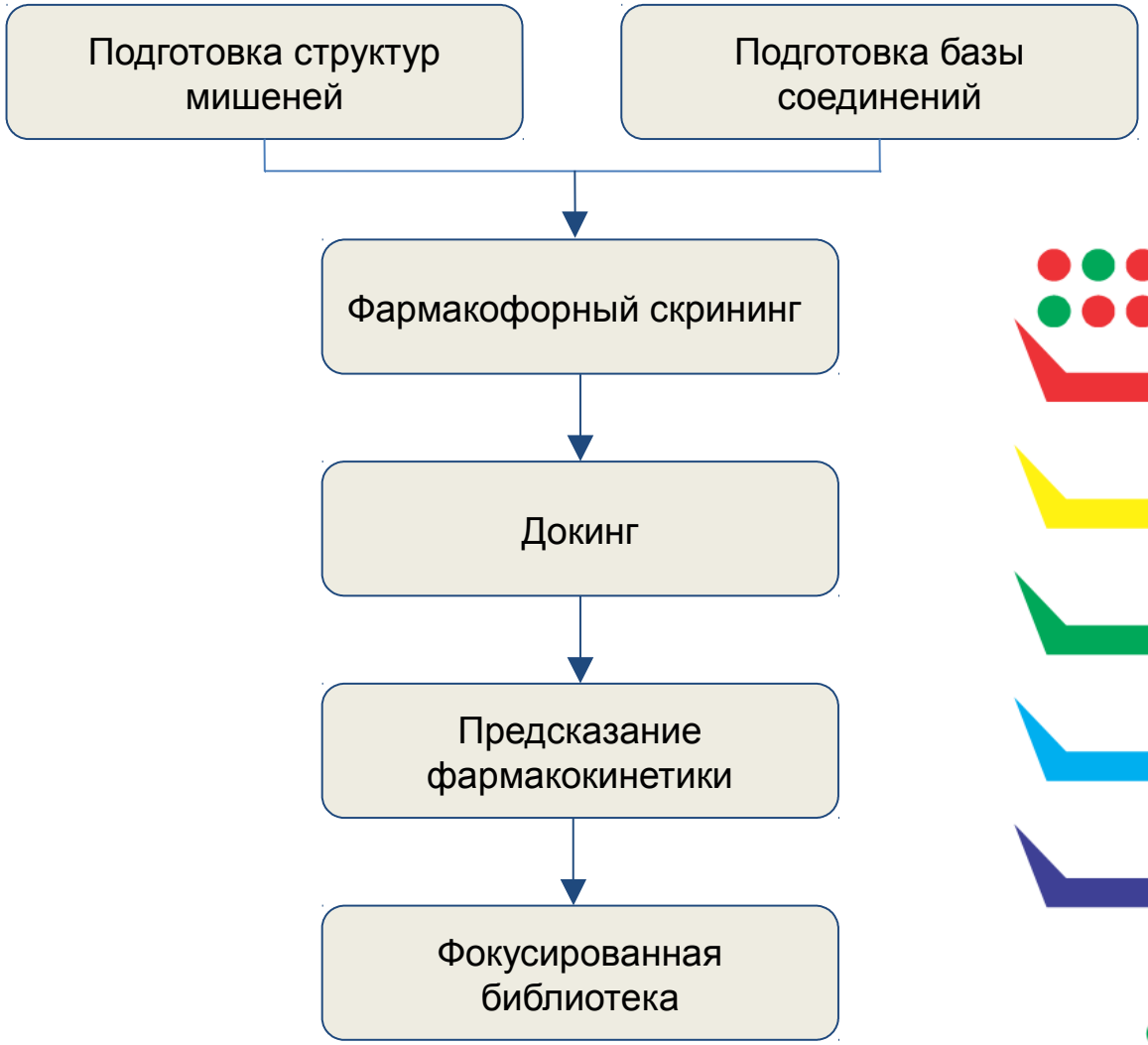
Что такое PI3K?

Фермент, фосфорилирующий фосфатидилинозитол в положении 3 инозитольного кольца.



- Семейство ферментов, фосфорилирующих фосфатидилинозитол
- Фосфоинозитид-3-киназный путь отвечает за апоптоз, пролиферацию и рост клеток
- Компоненты фосфоинозитид-3-киназного пути часто подвергаются мутациям в различных формах рака
- Мишень для терапии рака

Схема виртуального скрининга

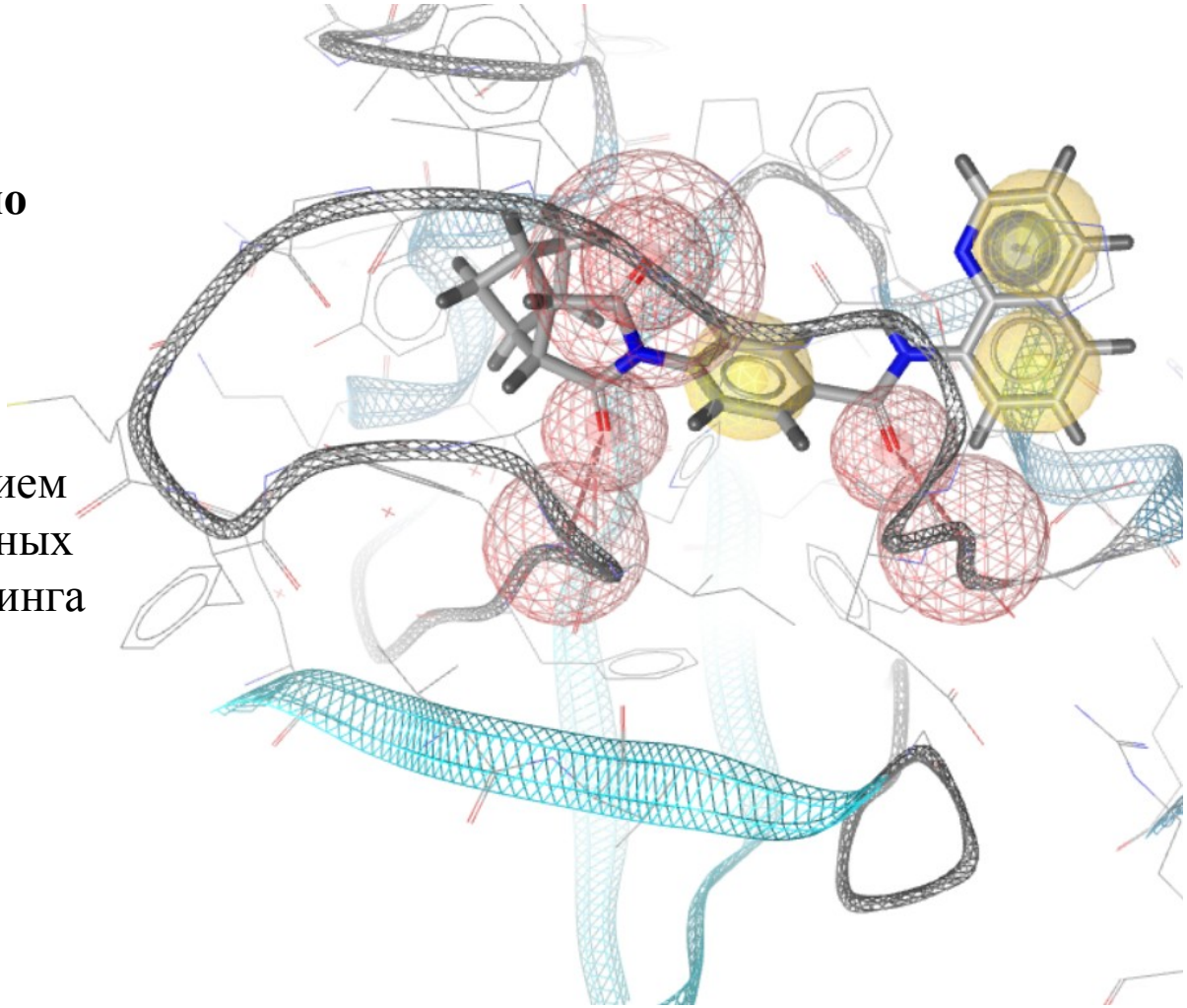


Фармакофорные модели

Скрининг базы соединений по фармакофорным моделям*

Фармакофорные модели:

- Построены с использованием рентгеноструктурных данных
- Уточнены с помощью докинга



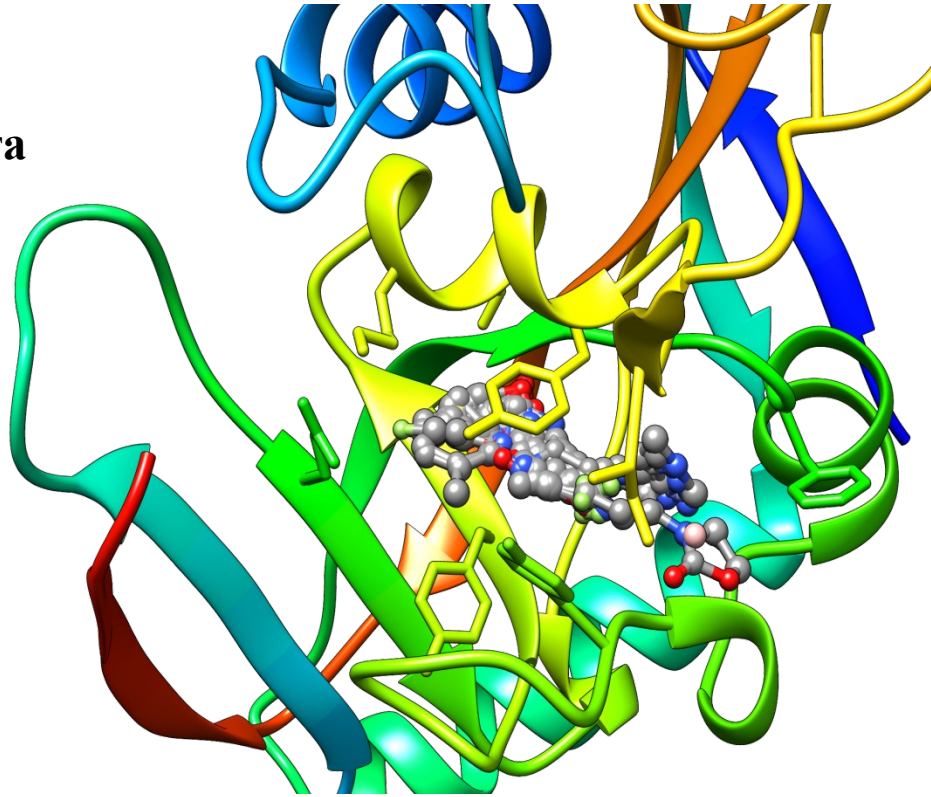
* Построены с помощью LigandScout

Результаты скрининга

Фармакофорная модель (pdb код)	**Количество соединений после скрининга базы ИОХ**
Tankyrase (4hyf)	821
Tankyrase (4mt9)	587
Tankyrase (3ua9)	3710
Tankyrase (5adq)	614
PI3K (3qk0)	507
PI3K (3lj3)	412

Молекулярный докинг

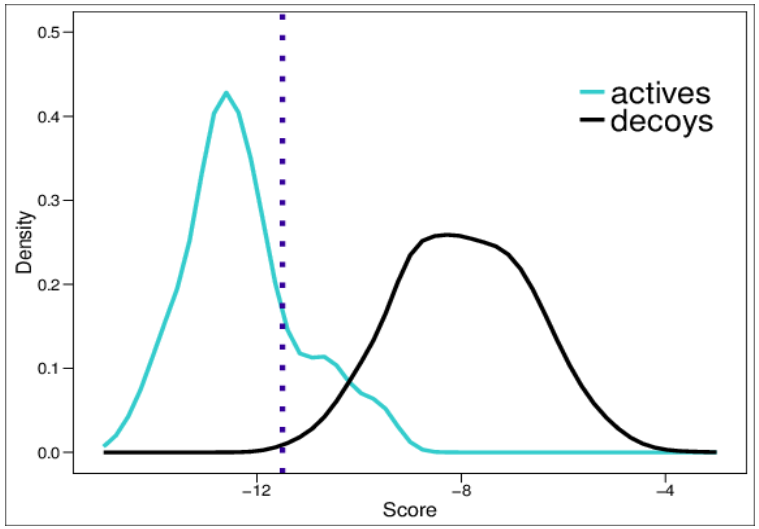
Докинг базы соединений в структуры танкиразы и PI3K
Отбор соединений, имеющих значение оценочной функции ниже заданного порога



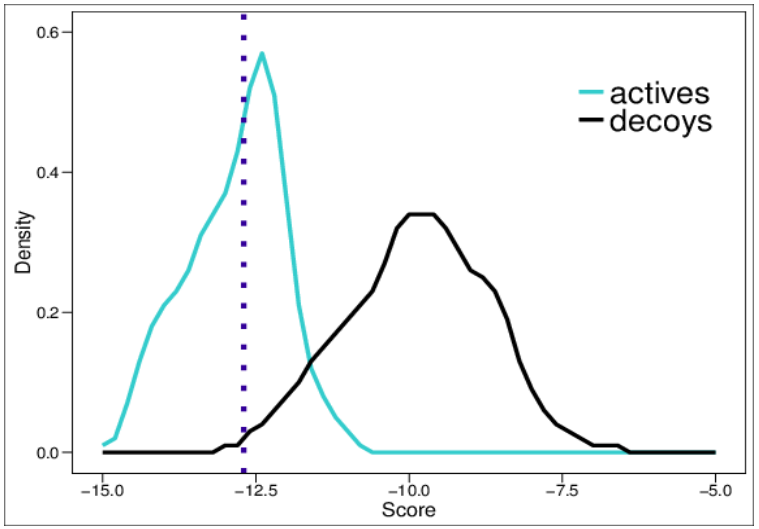
- Докинговые программы: AutoDock Vina, FRED, HYBRID
- Валидация докинга по методу DUD
- Активные соединения из собранной базы
- Условно неактивные отобраны из ZINC biogen
- 36 условно неактивных на одно активное

Распределения значений оценочных функций Vina

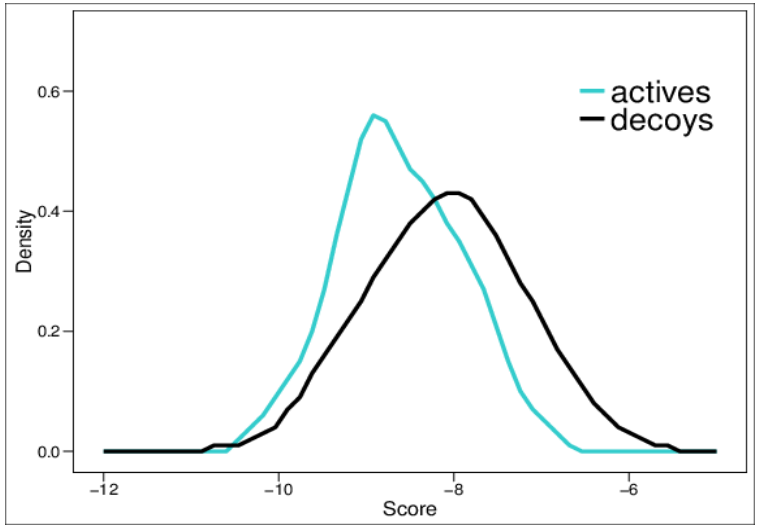
Tankyrase (nicotinamide site)



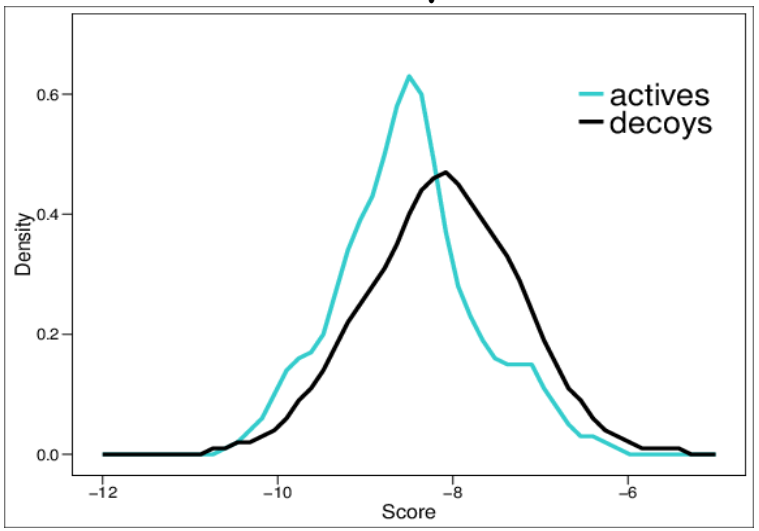
Tankyrase (adenosine site)



PI3Kα



PI3Kγ



Прогноз ADMET-параметров

Прогнозирование физико-химических свойств, фармакокинетических параметров и токсичности с помощью нейросетевых моделей *
Отбор соединений, имеющих приемлемый набор характеристик, в качестве потенциальных соединений-лидеров

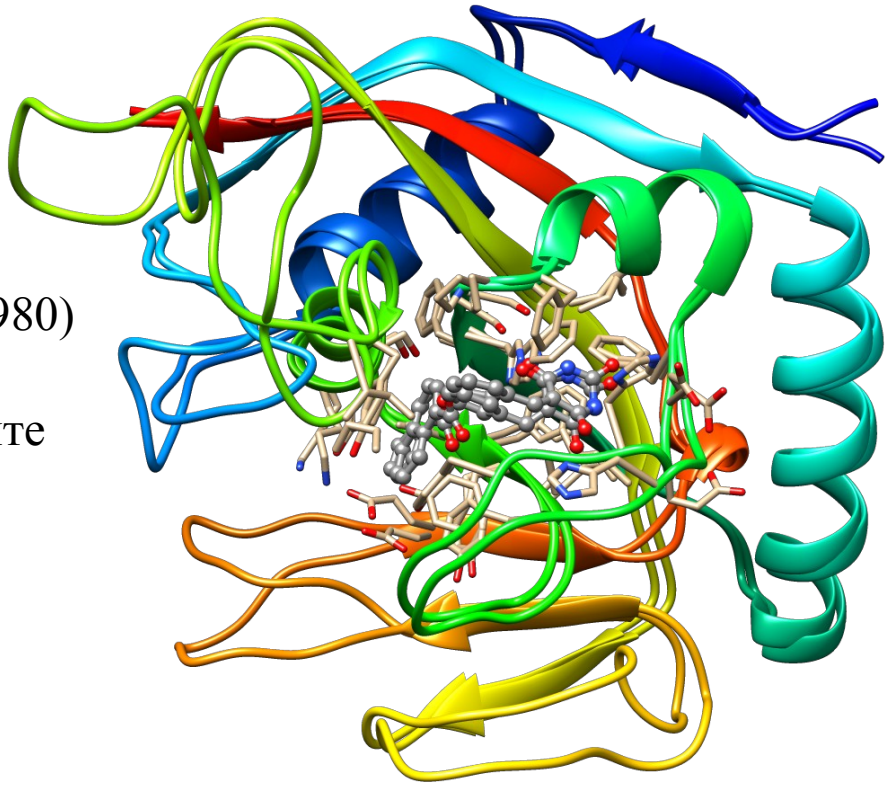
- Липофильность LogP < 5
- Проникновение через гематоэнцефалический барьер LogBB < –0.5
- Кардиотоксичность hERG $pK_i < 5.5$
- Всасывание в кишечнике HIA > 50%

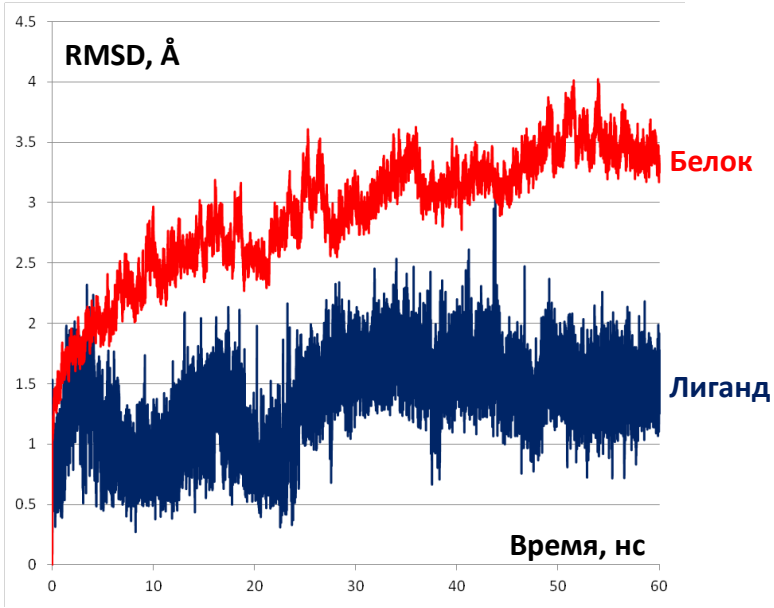
* OCHEM ALOGPS3 и собственные модели

Моделирование молекулярной динамики комплекса

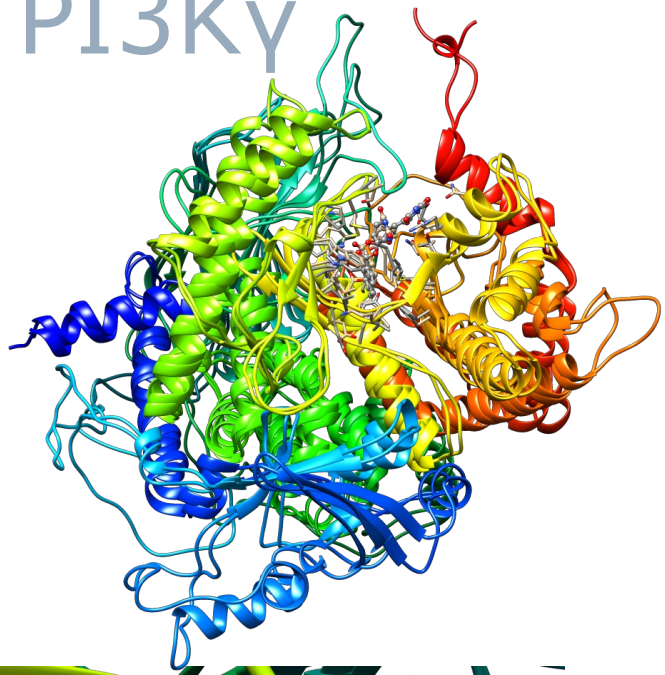
Комплекс PARP-домена танкиразы 1
с потенциальным ингибитором, найденным

- в ходе виртуального скрининга
- Явно заданный растворитель (вода), моделирование молекулярной динамики
- в течение 60 нс (AMBER 14, NVIDIA GTX 980)
- Высокая устойчивость основных элементов структуры белка и положения лиганда в сайте связывания

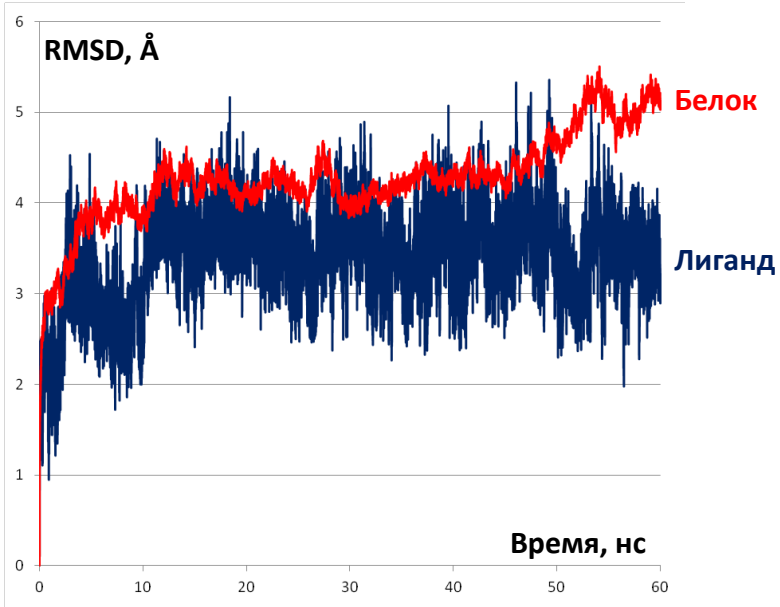


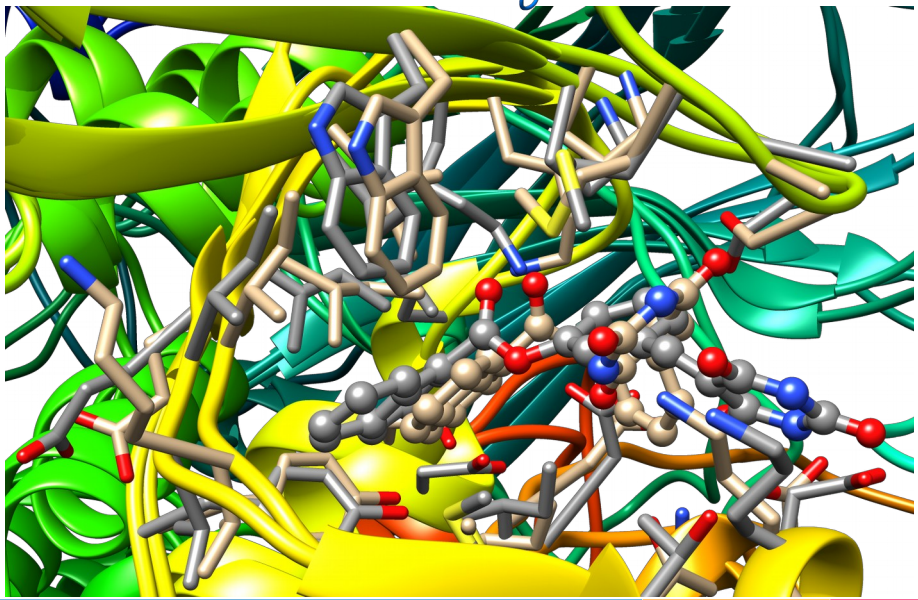


Моделирование молекулярной динамики комплекса PI3Kγ



- Комплекс PI3Kγ с потенциальным ингибитором, найденным в ходе виртуального скрининга
- Явно заданный растворитель (вода), моделирование молекулярной динамики
- в течение 60 нс (AMBER 14, NVIDIA GTX 980)
- Высокая устойчивость основных элементов структуры белка и положения лиганда
- в сайте связывания





Выводы

- Построены фармакофорные модели и модели для виртуального скрининга на основе докинга
- Получена фокусированная библиотека потенциально активных ингибиторов
- Для отдельных соединений библиотеки проведено моделирование молекулярной динамики