

Предсказание *in silico* атомистических структур комплексов низкомолекулярных ингибиторов взаимодействия PD-1/PD-L1 с димером PD-L1

ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси»,
г. Минск, Беларусь

Активации Т-клеток через блокаду/ингибирование взаимодействия PD-1/PD-L1 рассматривается в настоящее время как одна из наиболее перспективных стратегий в лечении онкологических заболеваний [1]. Пять антител, блокирующих взаимодействие PD-1/PD-L1 продемонстрировали впечатляющие клинические результаты. Однако антитела дороги, обладают неконтролируемой иммуногенностью и плохо проникают в ткани. Перспективной альтернативой является разработка и применение низкомолекулярных ингибиторов взаимодействия PD-1/PD-L1, которые лишены многих недостатков, присущих антителам. На настоящий момент идентифицировано более 20 низкомолекулярных ингибиторов взаимодействия PD-1/PD-L1, действующих посредством инициации димеризации PD-L1, инактивирующей взаимодействие с PD-1. Однако лишь для 6 из них были получены сокристаллические структуры с целевым белком (PDB идентификаторы: 5J8O, 5J89, 5N2D, 5N2F, 5NIU, 5NIX) [1]. В то же время, для ряда других низкомолекулярных ингибиторов взаимодействия PD-1/PD-L1, обладающих высоким ингибирующим потенциалом, атомистические структуры их комплексов с PD-L1 остаются неизвестными, что осложняет структурно-обоснованное прогнозирование высокоэффективных ингибиторов PD-1/PD-L1 и их дальнейшую оптимизацию при компьютерном структурно-обоснованном конструировании лекарственных препаратов.

Целью исследования было установление *in silico* атомистических структур комплексов низкомолекулярных ингибиторов из патентов WO2017066227A1, WO2018009505A1, WO2017106634A1, WO2018013789A1, CN106632021 и WO2018006795A1 с димером PD-L1 и определение структурных детерминант эффективного ингибирования взаимодействия PD-1 / PD-L1.

Материалы и методы. 3D-структуры низкомолекулярных лигандов получали, используя программу Avogadro, после чего лиганды структурно выравнивали по бифенильной группе со структурами лигандов в комплексах 5J89 и 5NIX из PDB-банка. Далее структуры комплексов уточняли, используя программы AutoDock и RosettaLigand. Дополнительно, для валидации интерфейса в гидрофобном канале, осуществляли докинг лигандов с PDB-структурами димеров PD-L1, используя программу EADock.

Результаты. Было установлено, что также, как и в экспериментально полученных сокристаллических структурах, бифенильный каркас лигандов встраивается в глубокий гидрофобный канал, который образуется при димеризации PD-L1. У лигандов, содержащих бенздиоксин или дополнительную разветвленную группу у дистального бифенила, канал открыт для растворителя с обеих сторон, в противном случае дистальное фенильное кольцо в бифенильной группе провоцирует перегруппировку боковой цепи Tug56, тем самым закрывая одну сторону канала. Периферические циклические группы лигандов, выходящие за пределы канала, занимают карманы на поверхности димера, граничащие с растворителем, тем самым обеспечивая дополнительные водородные связи. Во всех случаях лиганды в связанном состоянии перекрывают сайт связывания PD-1 в обоих белках PD-L1, что обуславливает блокаду взаимодействия PD-1 / PD-L1.

Выводы. Полученные трехмерные структуры и данные о механизмах взаимодействия низкомолекулярных ингибиторов с димером PD-L1 послужат фундаментом для дальнейшей структурно-обоснованной разработки новых низкомолекулярных ингибиторов с улучшенной активностью и фармакокинетикой.

Литература

1. Peptide-based and small synthetic molecule inhibitors on PD-1/PD-L1 pathway: A new choice for immunotherapy? / T. Chen [et al.] // European Journal of Medicinal Chemistry – 2019. – Vol. 161 – P. 378-398.