

Звежинский С.А.

РАЗРАБОТКА НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ mTORC1 НА ОСНОВЕ ХИНОЛИНА

Научный руководитель: ст. преп. Подберезкина А.Л.

Кафедра биологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Большое количество раковых заболеваний, возникающее в результате аберрации экспрессии белка mTORC1 создает перспективу использования АТФ-конкурентных ингибиторов данного комплекса, являющихся производными хинолина, в качестве противоопухолевых препаратов.

Цель: изучение ингибирующего действия синтезированных хинолин-производных и их усовершенствование с целью повышения афинности и авидности взаимодействия лиганда и мишени.

Материалы и методы. Компьютерные приложения PyMOL 3.0, Discovery Studio Visualizer 2021 и PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) для визуализации белок-лигандных взаимодействий, приложение Autodock 4.0 для проведения молекулярного докинга, ресурс Avogadro 1.2.0 для конструирования новых вариантов ингибитора, ресурс PDB (Protein Data Bank) для получения трехмерной модели белка mTORC1.

Результаты и их обсуждение. В ходе работы был проведен молекулярный докинг для шести описанных и синтезированных хинолин-производных ингибиторов комплекса mTORC1, действующих как конкурентные ингибиторы АТФ в киназном домене белка. Лучшие результаты проявил ингибитор R30 (Torin1) с показателями энергии связывания (ЭС) и константы ингибирования (КИ) -9.22 ккал/моль и 175.23 нМ (наномоль) соответственно. В результате более детального изучения возможности формирования дополнительных взаимодействий (водородных связей, стекинг-взаимодействий, гидрофобных взаимодействий) белка mTORC1 и ингибитора R30 были идентифицированы фрагменты молекулы, добавление функциональных групп в которые может опосредовать новые взаимодействия с белком.

Добавление пятичленных ароматических гетероциклов (тиазол, имидазол, оксадиазол и др.) в положение С-8 гидрофобного хинолинового фрагмента молекулы, а также акцептора водородной связи (SH-, OH-, NH₂- группы) в положение С-5 фенильной группы ингибитора R30 обусловили образование дополнительных взаимодействий во всех сконструированных лигандах, в то время как остальные изменения, внесенные в лиганд, дополнительных взаимодействий не обусловили. Далее было проведено сравнение энергий связывания и константы ингибирования у хинолин-производных, у которых варьировался ароматический цикл в положении С-8. OH-группа, как сильный акцептор водородной связи, осталась неизменной у исследуемых лигандов. Наилучшие результаты показали тиазол и 5-метил-имидазол с COOCH₃-группой в положении С-4. Далее в эти ингибиторы добавлялись одинаковые функциональные группировки, чтобы оценить их влияние на ингибирующую активность в сочетании с этими ароматическими циклами. В результате были получены три самых лучших ингибитора. Два из них включают дополнительный тиазол (ЭС -10.54, -10,48 ккал/моль, КИ - 18.87нМоль и 20.88 нМоль) и один – имидазол (ЭС -10.25 ккал/моль, КИ-30.62 нМоль). Также добавлялись аминокислотная группа, гидроксильная группа, изопропиловая и циклопропановая группы. Что примечательно, в случае ингибитора, куда вводилось производное имидазола, большую роль в специфичности ингибитора, по всей видимости, играло внутримолекулярное взаимодействие между фрагментами ингибитора, поскольку добавление объемных группировок повышало константу ингибирования и снижало энергию связывания.

Выводы. АТФ-конкурентные ингибиторы с ароматическими гетероциклами, такими как имидазол и тиазол, связываются лучше других хинолин производных, их синтез и тестирование представляют перспективу разработки новых противоопухолевых препаратов.