

Табакова Д. В., Терлецкая В. А.
IN SILICO ПОИСК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ГЕПАРАНАЗЫ
(Q9Y251)

Научный руководитель: ассист. Каикур Ю. В.

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Ингибирование гепараназы, разрушающей гепарансульфат и стимулирующей выработку факторов роста и цитокинов, является новой стратегией противораковой терапии. Существующие ингибиторы (сурамин, трахиспиновая кислота) обладают рядом побочных эффектов, сложны в получении и имеют высокую стоимость. В связи с этим актуален поиск новых молекул, обладающих сродством к гепараназе. Современным и информативным способом является построение модели фармакофора на основе структур молекул, обладающих установленной антигепараназной активностью.

Цель: поиск новых ингибиторов гепараназы на основе построенной модели фармакофора.

Материалы и методы. Данные для построения модели фармакофора были получены из баз данных Protein Data Bank и ChEMBL DB. Скрипты, для обработки и кластеризации данных были написаны на языке программирования Python. Построение фармакофора осуществлялось с помощью PharmaGist webserver. Поиск новых соединений осуществлялся в базе данных ZINC 12 с помощью веб ресурса ZINCPharmer.

Результаты и их обсуждение. Для построения модели фармакофора использовалось 504 ингибитора гепараназы, найденные в базе данных ChEMBL. Активность молекул определялась на основе значений IC50. Для удобства использования значения IC50 были конвертированы в pIC50. Активными считались соединения со значением pIC50 ≥ 6.0 . Их количество составило 65.

Далее с помощью алгоритма кластеризации Butina наиболее структурно схожие соединения были объединены в 6 кластеров, из которых были отобраны 6 центроидных молекул. С помощью PharmaGist webserver на основе 4-х молекул была построена модель фармакофора. Фармакофор представляет собой 6 фармакофорных центров: 1 донор водорода, 2 акцептора водорода и 3 ароматических цикла. Для поиска новых соединений в базе данных ZINC 12 использовался веб-сервер ZINCPharmer. В результате было найдено 377 потенциальных ингибиторов гепараназы в диапазоне значений RMSD 0,729 – 0,135. Соединения были отобраны в соответствии с правилом Липинского. Из оставшихся 113 молекул были исключены молекулы из списка PAINS. В результате осталось 28 молекул. После удаления соединений, содержащих нежелательные подструктуры, отобрали 22 молекулы, обладающие удовлетворительными фармакокинетическими параметрами.

Выводы. Из 504 соединений было отобрано 6 центроидных молекул, которые стали основой для построения фармакофора. Найдено 377 потенциальных ингибиторов гепараназы, из которых 22 обладают удовлетворительными фармакокинетическими параметрами. В дальнейшем планируется докинг наиболее удачных кандидатов.