

Звежинский С.А.
ИНГИБИТОРЫ mTORC1 НА ОСНОВЕ САПАНИСЕРТИБА
*Научные руководители: д-р биол. наук, доц. Хрусталеv В.В.¹,
ст. преп. Подберезкина А.Л.²*

Кафедра биохимии

¹*Белорусский государственный университет, г. Минск*

Кафедра биологии

²*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, в качестве противоопухолевых препаратов.

Цель: изучение ингибирующего действия пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-4-амин-производных и их усовершенствование с целью повышения эффективности 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, приложения Autodock 4.0, MyPresto 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, сайты ExPASy, ProTox-3 для оценки фармакокинетики лигандов, приложение ChemMaster для обработки статистических данных.

Результаты и их обсуждение. В ходе работы был проведен гибкий молекулярный докинг пиразоло-[3,4-d]-пиримидин-4-амин-производных, действующих как АТФ-конкурентные ингибиторы в киназном домене mTORC1. В качестве лиганда для внесения химических модификаций был использован MLN0128 (Сапанисертиб), испытываемый в настоящее время на пациентах с раком груди, эндометрия, почки, щитовидной железы. Вносились единичные модификации, такие как ароматический пятичленный или шестичленный гетероцикл, гидроксильная, тиольная и аминогруппы, а также атомы фтора. Оценивались следующие свойства полученных производных: растворимость, поглощаемость в желудочно-кишечном тракте, схожесть с лекарственными веществами, токсичность по системам органов, а также энергия связывания и константа ингибирования при взаимодействии с белком-мишенью. Далее единичные модификации комбинировались попарно, затем по три и по четыре, причем каждый раз происходил отбор подходящих по вышеупомянутым свойствам лигандов.

В результате было выявлено, что попарные сочетания измененных пятичленных или шестичленных ароматических гетероциклов (пиррол, тиофен, пиридин) и метильной группировки в мета-положении бензольного кольца гидрофобного фрагмента молекулы Сапанисертиба повышали силу связывания молекулы в активном центре фермента, при этом фармакокинетика и токсичность ингибитора оставалась на прежнем уровне.

Также была проанализирована статистическая состоятельность модели гибкого молекулярного докинга путем построения графика множественной линейной регрессии, выражающей зависимость константы ингибирования лиганда от его физико-химических свойств (молекулярной массы, гидрофобности, заряда).

Выводы. Сапанисертиб представляет перспективу для улучшения и создания новых противоопухолевых препаратов, поскольку при малых размерах молекулы позволяет вносить большое количество химических модификаций в свою структуру. Применение новейшего программного обеспечения позволит увеличить точность и скорость работы в этом направлении.