

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ БИБЛИОТЕКИ ИЗВЕСТНЫХ ИНГИБИТОРОВ MDM2

Гуреев М.А.¹, Трибулович В.Г.^{1,2}, Давидович П.Б.¹, Барлев Н.А.^{1,3},
Гарабаджиу А.В.¹, Мелино Дж.¹.

¹Санкт-Петербургский государственный технологический институт
(технический университет),

Россия, 190013, Санкт-Петербург, Московский пр. 26, gureevmaxim@gmail.com

²ФГБУ НИИ Гриппа, Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, 15/17.

³ФГБУН ИНЦ РАН, Россия, Санкт-Петербург, 194064, Тихорецкий проспект, 4.

Цель исследований. Одной из актуальных на сегодняшний день фармацевтических мишеней является белок MDM2 (HDM2), вовлеченный в процесс клеточного апоптоза. Ингибирование этого белка приводит к интенсивному апоптозу, что может быть использовано при лечении ряда онкологических заболеваний. Однако, по экспериментальным данным [1], было выявлено, что ингибиторы-лидеры белка MDM2 (HDM2) серии Nutlin взаимодействуют также с антиапоптотическим белком Bcl-x1. Мы предполагаем, что и другие, известные на сегодняшний день ингибиторы, вызывающие клеточный апоптоз и обладающие, по данным компьютерного моделирования, весьма низким сродством к MDM2, могут иметь высокое сродство к Bcl-x1, взаимодействие с которым приводит к индукции апоптотических процессов. Согласно современным требованиям, молекулярная мишень лекарственного препарата должна быть строгим образом определена, поэтому важно точное определение мишень-специфичности других MDM2-активных молекул.

Методика исследований. С помощью программных пакетов CCDC GOLD, MolTech LeadFinder и MolSoft ICM-pro был проведен виртуальный скрининг базы известных соединений по мишеням MDM2 (PDB ID 1Z1M) и Bcl-x1 (PDB ID 2O2N). База была сформирована по литературным данным об ингибировании активности MDM2.

Выводы. В ходе скрининга базы данных известных низкомолекулярных ингибиторов MDM2 были выявлены соединения, которые обладают высоким сродством к белку Bcl-x1. Полученные результаты свидетельствуют, что мишенью для данных ингибиторов является не столько MDM2, а скорее - Bcl-x1, и в результате подавления именно его активности инициируется апоптоз клетки, что указывает на другой механизм действия активных молекул.

Работа проведена при поддержке: гранта Правительства Российской Федерации для государственной поддержки научных исследований под руководством ведущих ученых в российских учреждениях высшего образования № 11.G34.31.0069.

Литература.

1. H. Zhou, J. Chen, et al. Correction to Design of Bcl-2 and Bcl-xL Inhibitors with Subnanomolar Binding Affinities Based upon a New Scaffold. // Journal of Medicinal Chemistry., 2012, 55, pp. 4664–4682.