

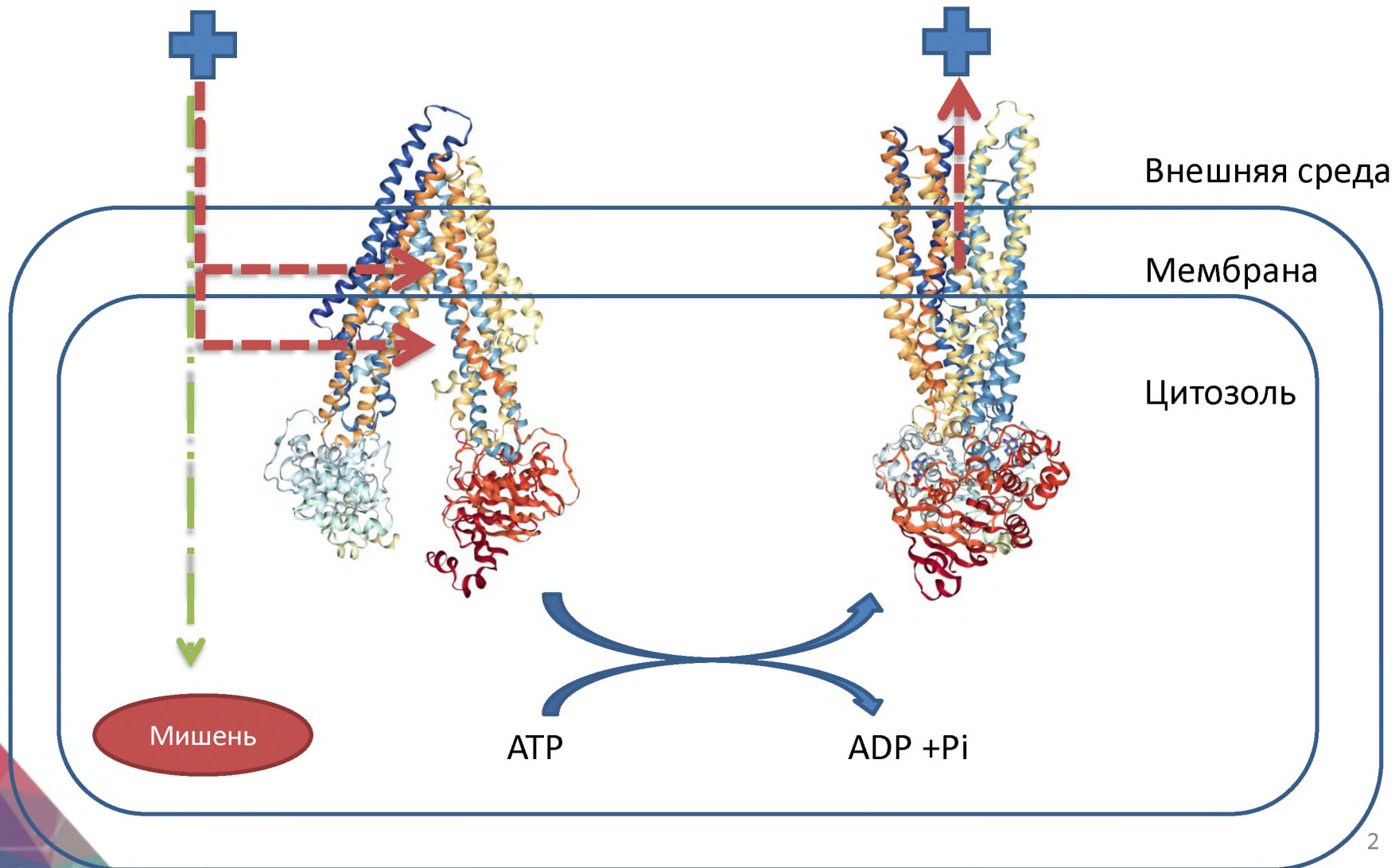
ПОТЕНЦИАЛ НУКЛЕОТИД-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ДОМЕНА В РАЗРАБОТКЕ ИНГИБИТОРОВ ABC ЭКСПОРТЕРОВ

Григорьева Т.А., Трибулович В.Г.

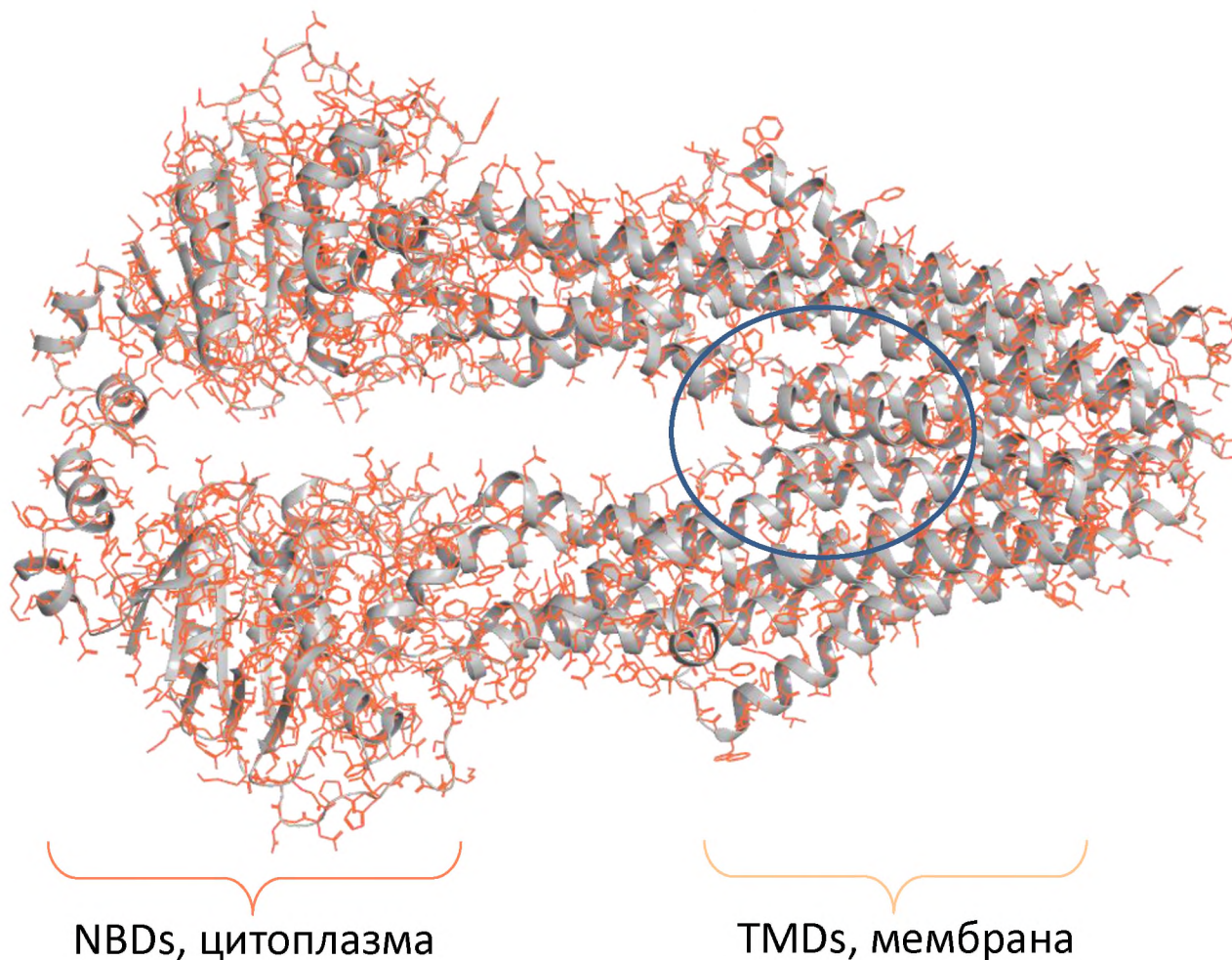
НИЛ «Молекулярная фармакология» СПбГТИ(ТУ)
rozentatiana@gmail.com

2021 г.

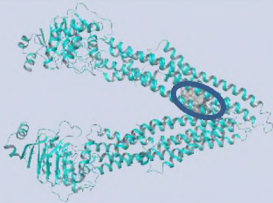
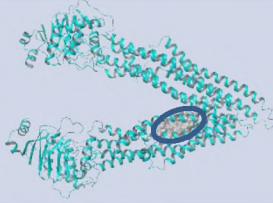
P-гликопротеин (MDR1) - причина химиорезистентности опухолей



Структура Р-гликопротеина в «захватывающей» форме («inward-facing»)

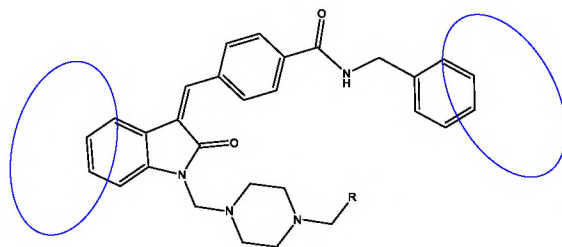
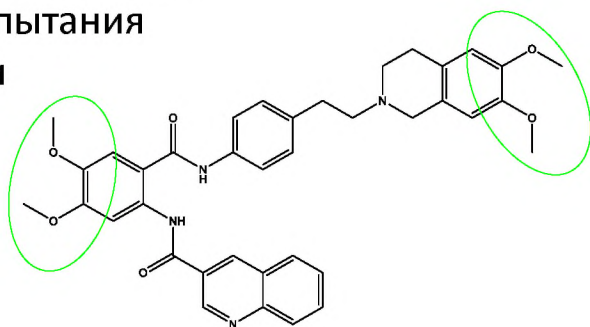


Докинг в субстрат-связывающую полость

Лиганд				
Tarividar			-7.3	-6.1
Hoechst			-6.3	-5.5
Доха			-6.5	-5.9

Ингибиторы MDM2 как платформа для создания ингибиторов Р-гликопротеина

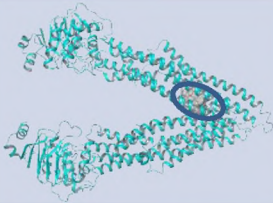
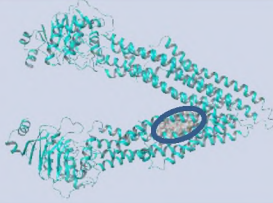
Тариквидар, ингибитор Р-гликопротеина,
проходящий клинические испытания
в рамках сочетанной терапии



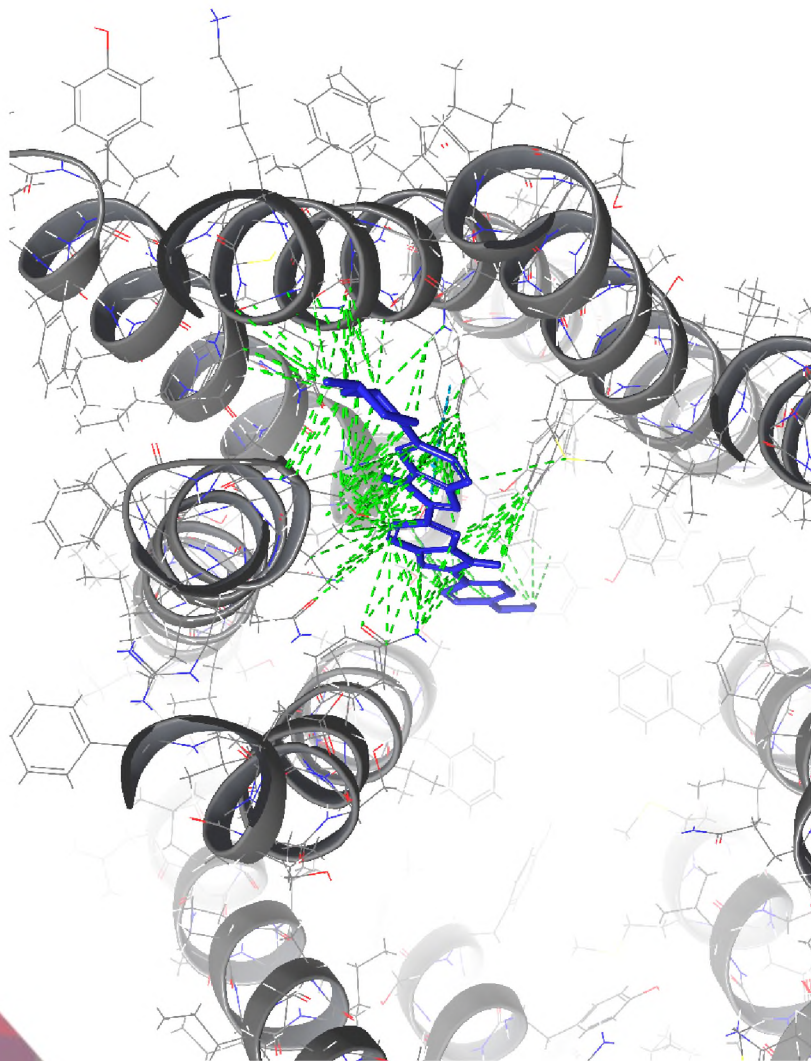
Мультитаргетный препарат,
активный по отношению к
MDM2 и Р-гликопротеину

Класс ингибиторов MDM2,
Разработанный в НИЛ «Молекулярная фармакология».
В основе современных ингибиторов MDM2 лежит постепенно
оптимизируемая, но относительно жесткая фармакофорная гипотеза.

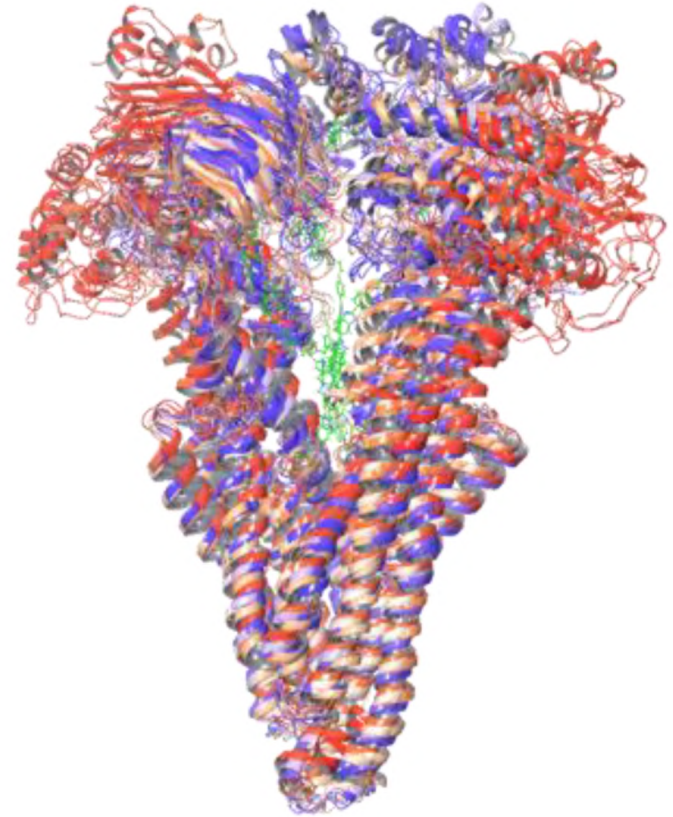
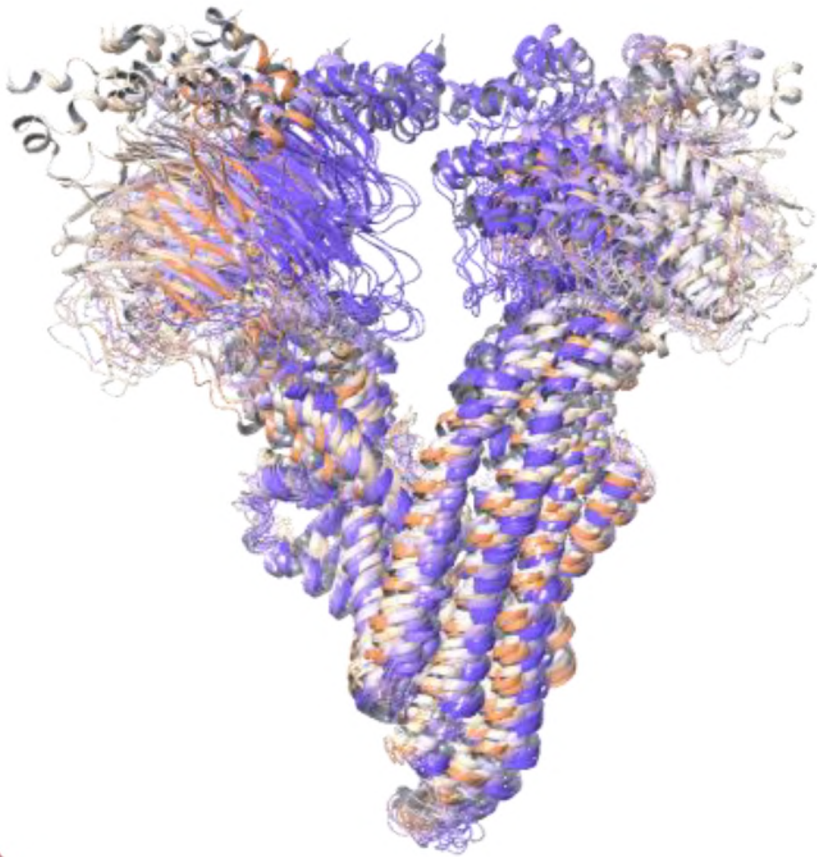
Докинг в субстрат-связывающую полость

Лиганд				
Tariquidar			-7,3	-6,1
Hoechst			-6,3	-5,5
Доха			-6,5	-5,9
Nutlin-3a			-7,6	-4,2
MolPharm			-9,0	-5,6

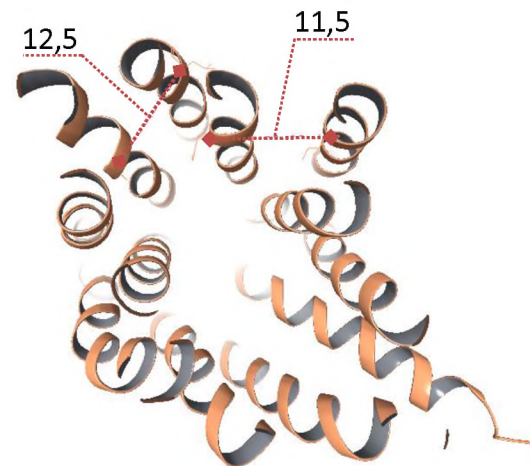
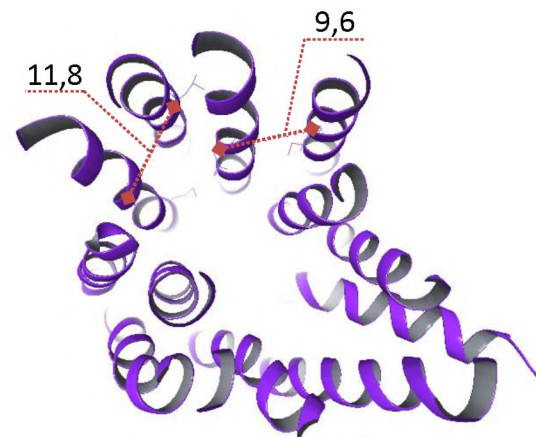
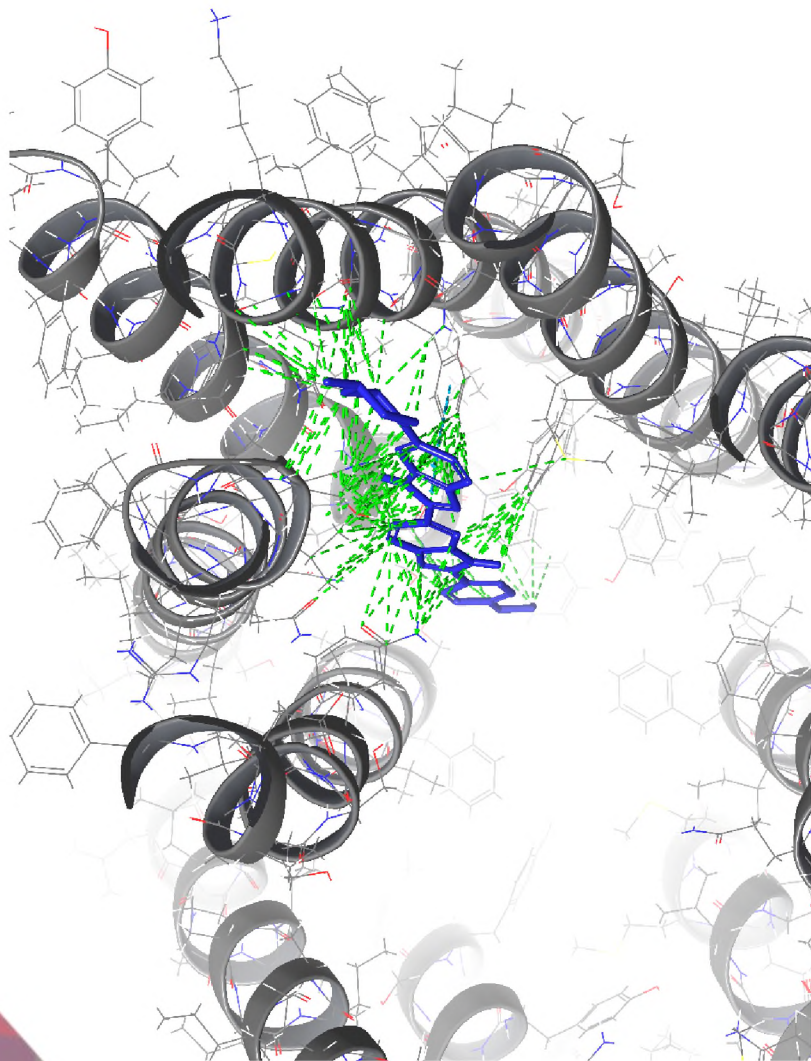
Подвижность субстрат-связывающей ПОЛОСТИ



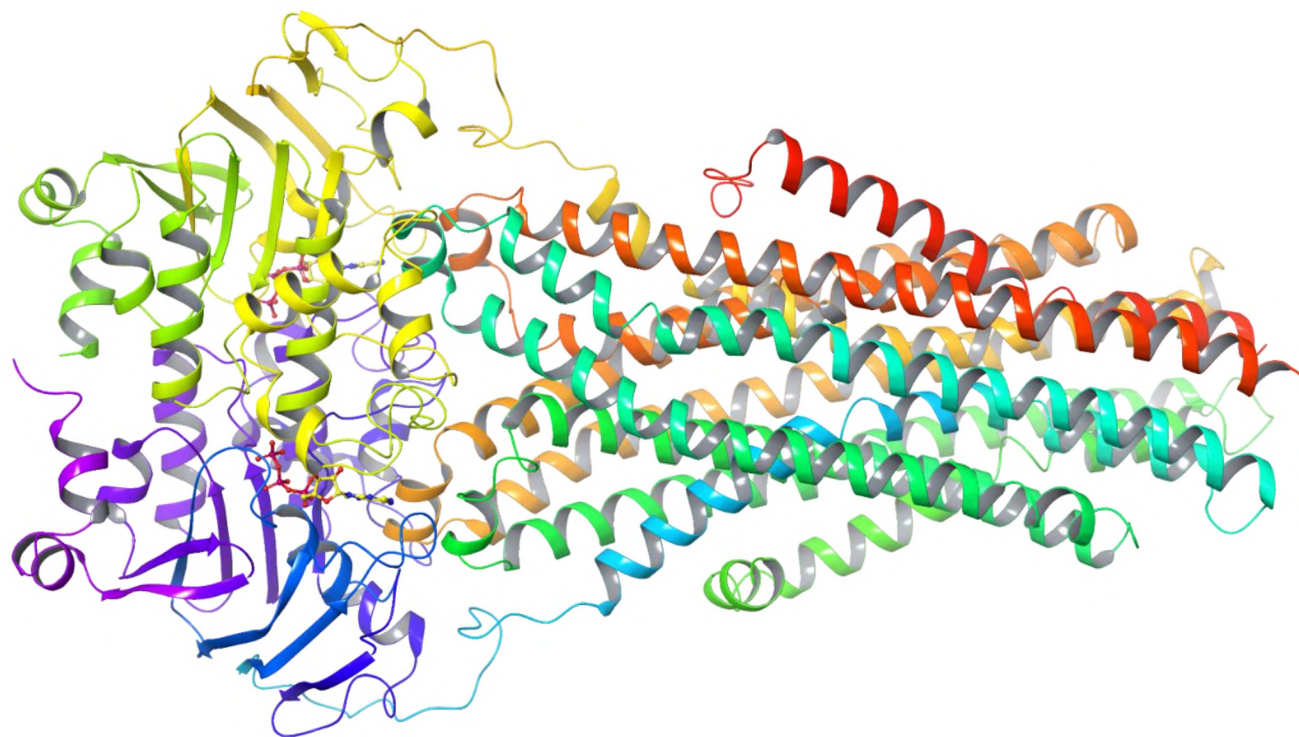
Подвижность субстрат-связывающей ПОЛОСТИ



Подвижность субстрат-связывающей ПОЛОСТИ

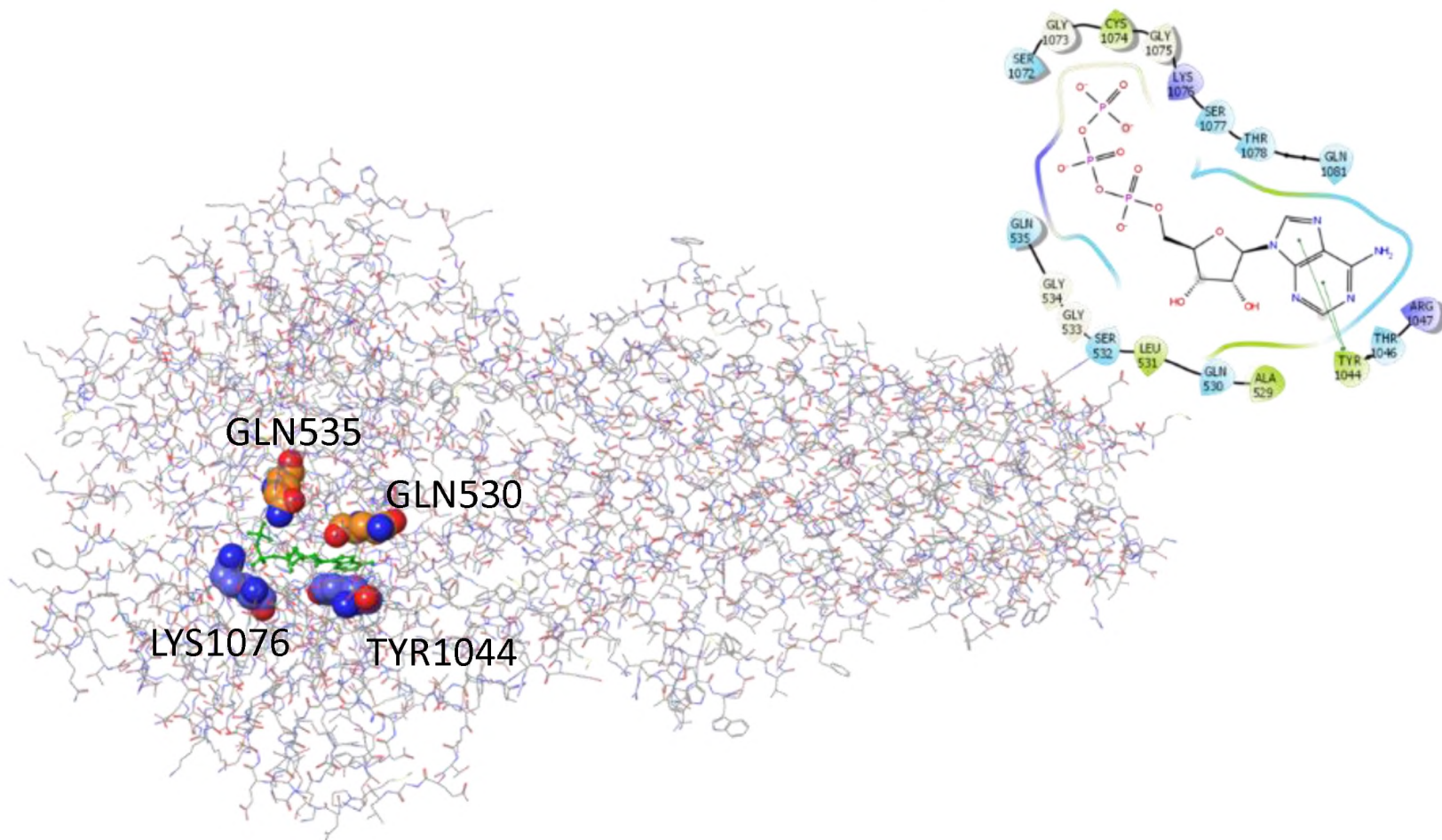


Структура транспортера в «выбрасывающей» форме («outward-facing»)

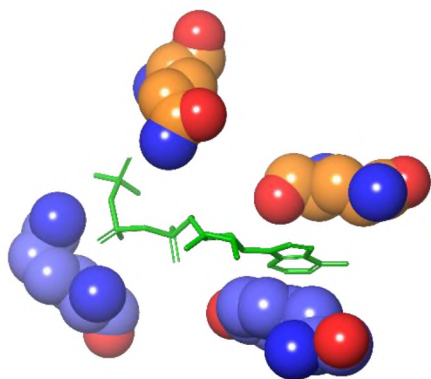


NBDs

Структура транспортера в «выбрасывающей» форме («outward-facing»)

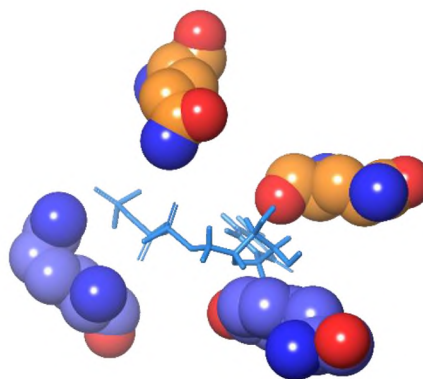


Докинг нуклеотидов в NBD



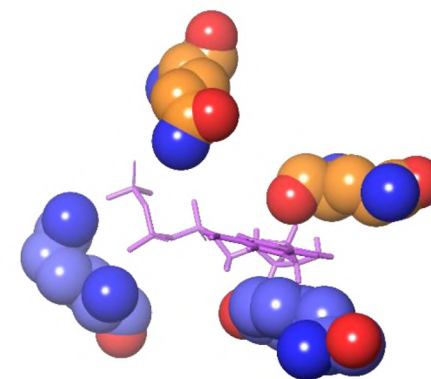
ATP

-10,5 (GS opt)
-9,2 ÷ -10,5 (GS 10)



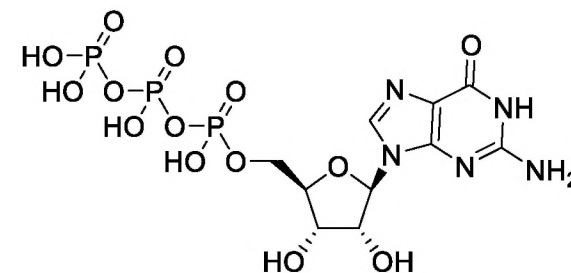
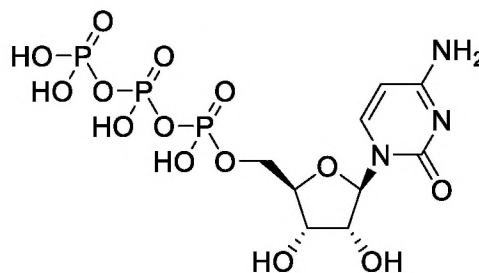
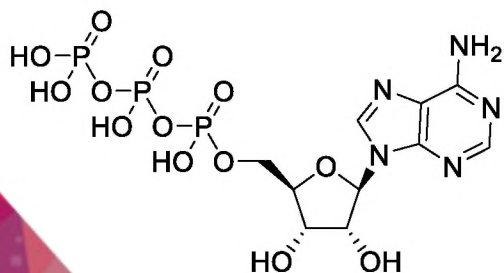
CTP

-9,4 (GS opt)
-9,2 ÷ -10,5 (GS 10)

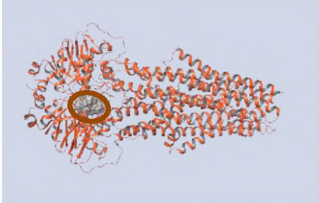
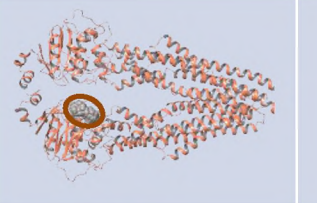
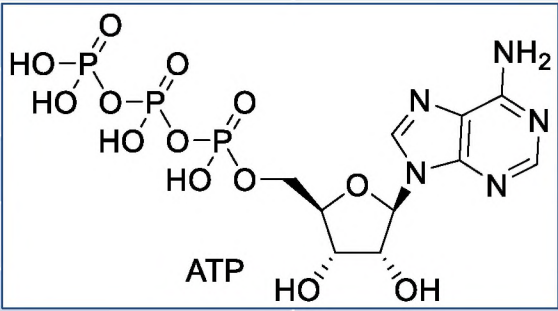
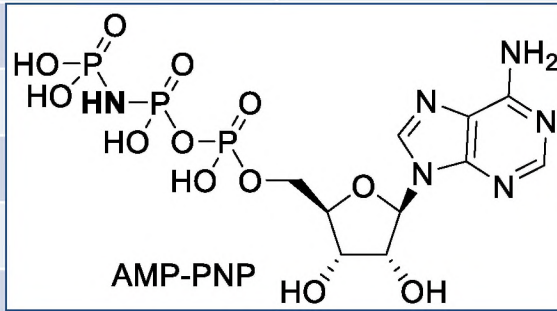


GTP

-10,0 (GS opt)
-9,4 ÷ -11,0 (GS 10)



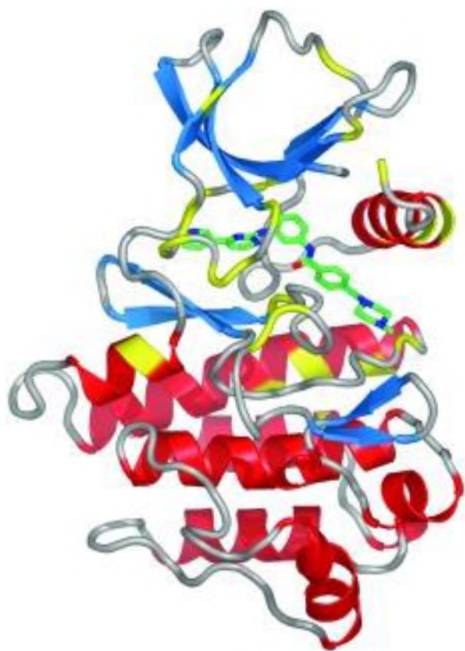
Докинг нуклеотидов в NBD

Лиганд				
АТФ	-10,5	-8,3		
АДР	-10,2	-8,3		
АМР	-9,7	-7,7		
АМР-РNP	-10,9	-7,9		
				

Докинг нуклеотидов

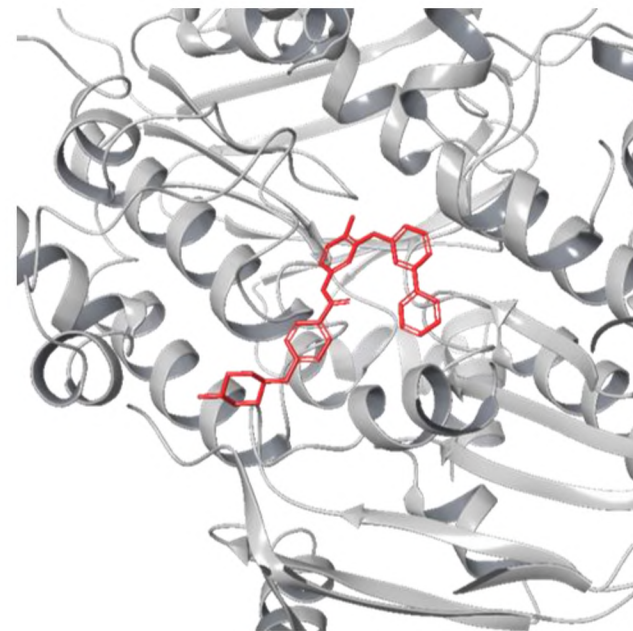
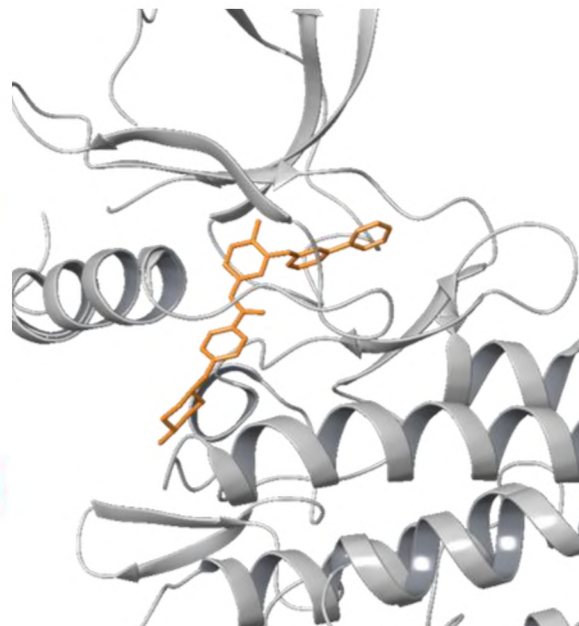
Лиганд				
АТР	-10,5	-8,3	-6,8	-4,5
АДР	-10,2	-8,3	-6,0	-6,7
АМР	-9,7	-7,7	-5,9	-6,0
АМР-РNP	-10,9	-7,9	-6,4	-5,2
Tariquidar	-6,4	-5,0	-7,3	-6,1
Hoechst	-5,6	-2,9	-6,3	-5,5
Доха	-6,5	-4,4	-6,5	-5,9
Nutlin-3a	-5,2	-5,6	-7,6	-4,2
MolPharm	-4,7	-4,4	-9,0	-5,6

Ингибиторы тирозин-киназ (ТКИ)



PDB ID: 2HYY

Human Abl kinase domain in complex with imatinib, doi:10.1107/S0907444906047287



PDB ID: 6C0V

Докинг ингибиторов тирозин-киназ

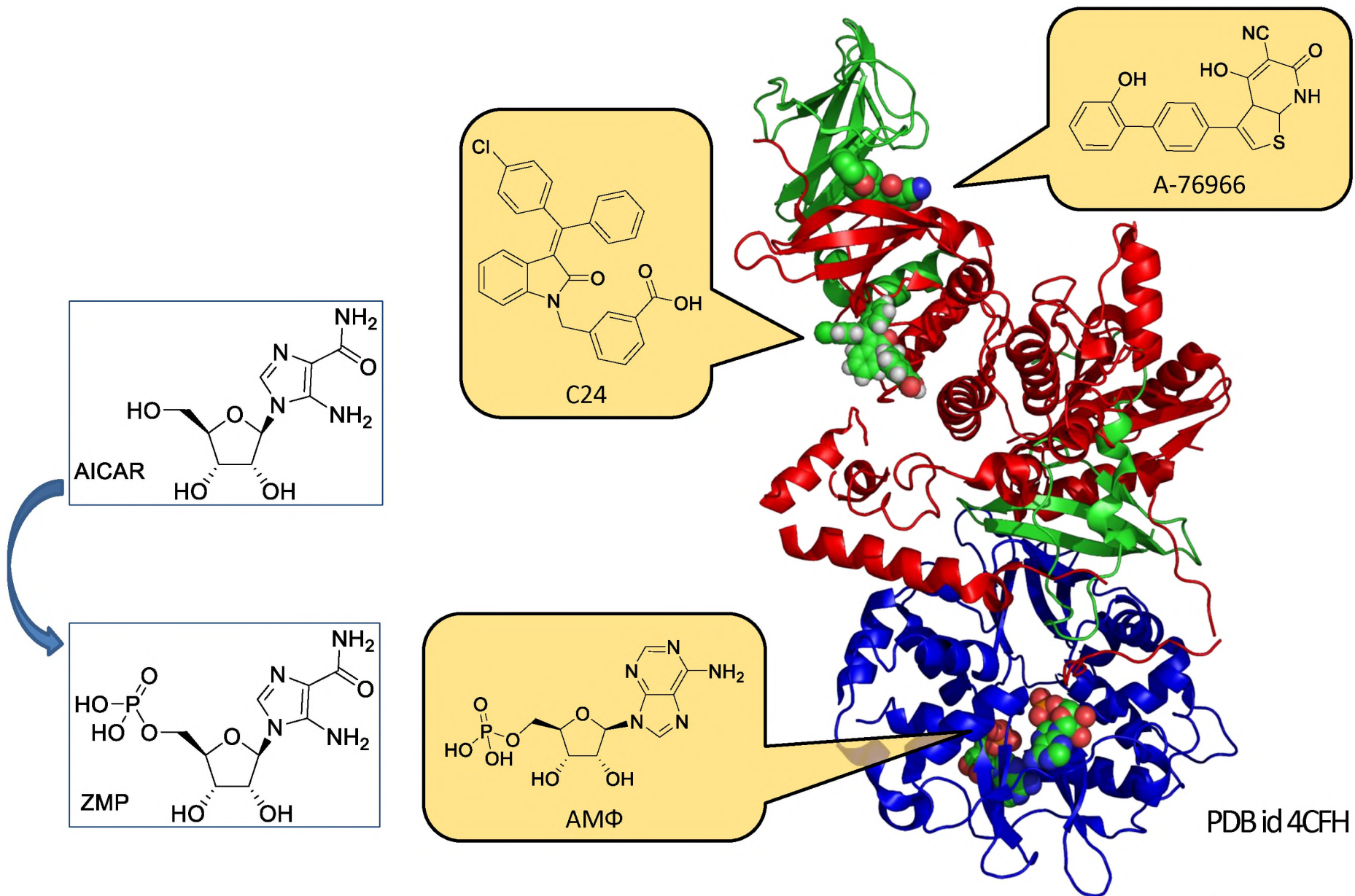
Лиганд				
АТФ	-10,5	-8,3		
ADP	-10,2	-8,3		
AMP	-9,7	-7,7		
AMP-PNP	-10,9	-7,9		
Imatinib	-6,0	-3,1		
Nilotinib	-6,6	-4,3		
Tariquidar	-6,4	-5,0		
Hoechst	-5,6	-2,9		
Доха	-6,5	-4,4		

Докинг ингибиторов тирозин-киназ

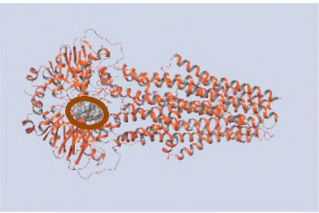
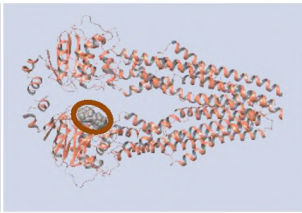
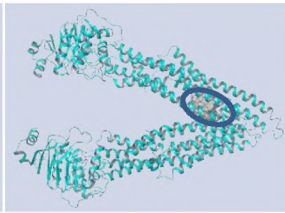
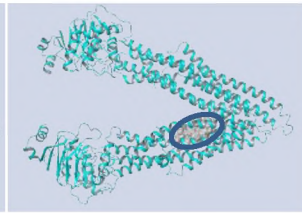
Лиганд				
АТФ	-10,5	-8,3	-6,8	-4,5
ADP	-10,2	-8,3	-6,0	-6,7
AMP	-9,7	-7,7	-5,9	-6,0
AMP-PNP	-10,9	-7,9	-6,4	-5,2
Imatinib	-6,0	-3,1	-6,3	-5,6
Nilotinib	-6,6	-4,3	-8,3	-6,1
Tariquidar	-6,4	-5,0	-7,3	-6,1
Hoechst	-5,6	-2,9	-6,3	-5,5
Доха	-6,5	-4,4	-6,5	-5,9
Nutlin-3a	-5,2	-5,6	-7,6	-4,2
MolPharm	-4,7	-4,4	-9,0	-5,6

Bender, J., Fang, J. & Simon, R. A computational study of the inhibition mechanisms of P-glycoprotein mediated paclitaxel efflux by kinase inhibitors. *BMC Syst Biol* **11**, 108 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12918-017-0498-x>

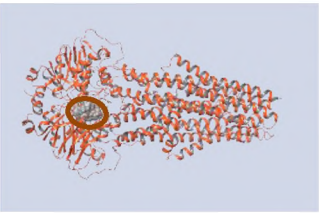
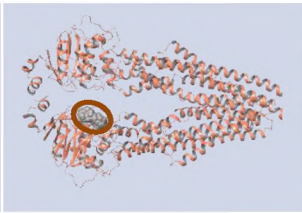
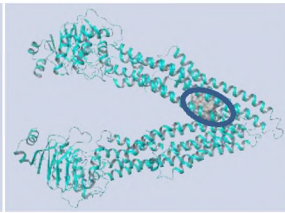
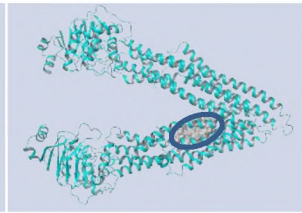
Разработка подходов к прямой активации АМФК



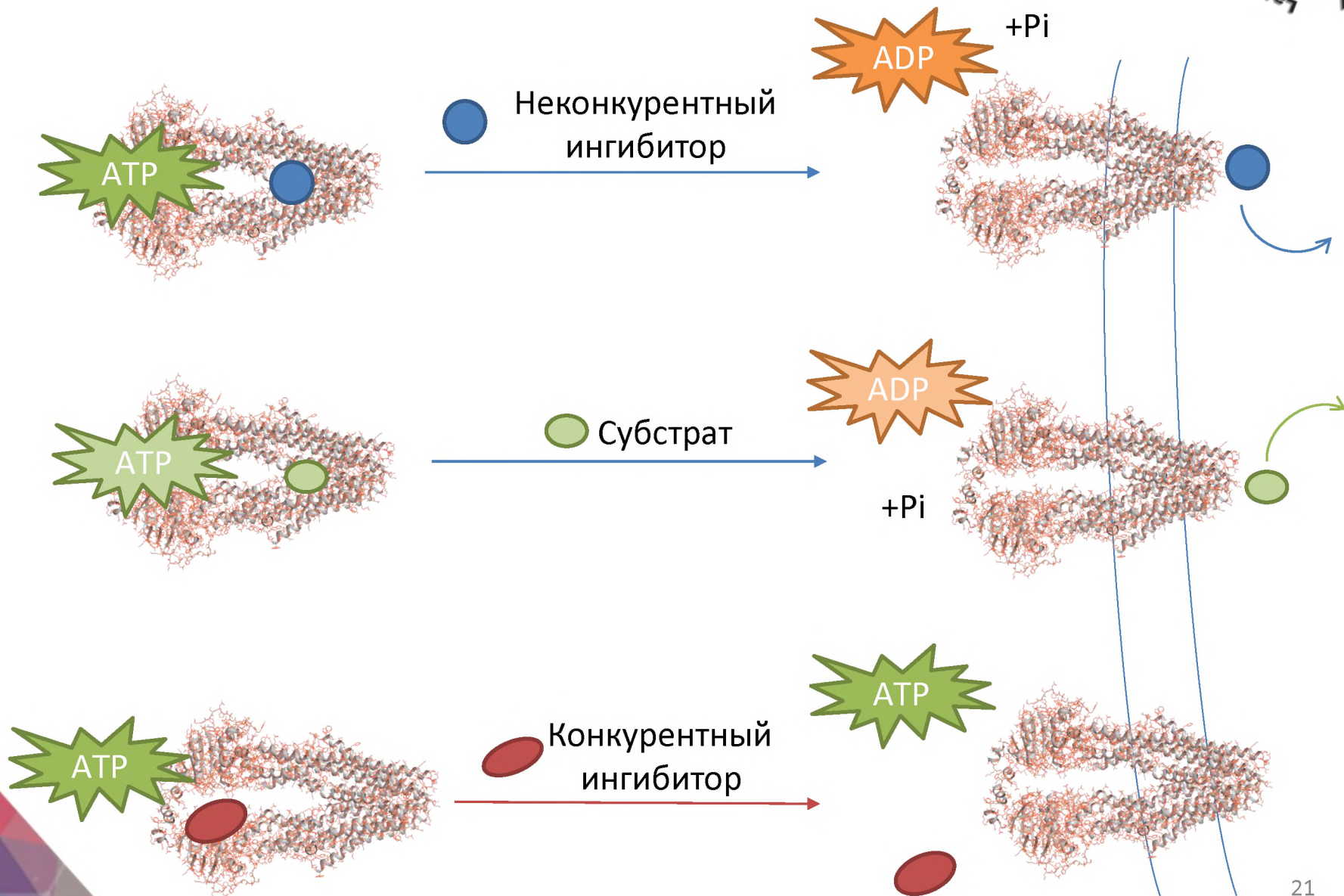
Докинг активаторов АМФК

Лиганд				
Imatinib			-6,3	-5,6
Nilotinib			-8,3	-6,1
AICAR			-6,3	-6,7
ZMP			-7,9	-6,1
Tariquidar			-7,3	-6,1
Hoechst			-6,3	-5,5
Доха			-6,5	-5,9

Докинг активаторов АМФК

Лиганд				
АТФ	-10,5	-8,3	-6,8	-4,5
ADP	-10,2	-8,3	-6,0	-6,7
AMP	-9,7	-7,7	-5,9	-6,0
AMP-PNP	-10,9	-7,9	-6,4	-5,2
Imatinib	-6,0	-3,1	-6,3	-5,6
Nilotinib	-6,6	-4,3	-8,3	-6,1
AICAR	-7,0	-5,3	-6,3	-6,7
ZMP	-7,1	-5,4	-7,9	-6,1
Tariquidar	-6,4	-5,0	-7,3	-6,1
Hoechst	-5,6	-2,9	-6,3	-5,5
Доха	-6,5	-4,4	-6,5	-5,9
Nutlin-3a	-5,2	-5,6	-7,6	-4,2
MolPharm	-4,7	-4,4	-9,0	-5,6

Заключение



Авторы выражают благодарность
Гурееву М.А., Новиковой Д.С., Сагайдак А.

Работа выполнена при поддержке РФФ,
проект № 19-73-10150

Спасибо за внимание

Будем рады вопросам и комментариям!

- Григорьева Татьяна Алексеевна: rozentatiana@gmail.com,
- Мы ВКонтакте: <https://vk.com/molpharm>