

РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ АРОМАТАЗЫ МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Андрианов А.М.¹, Николаев Г.И.², Кашин И.А.²,
Корноушенко Ю.В.¹, Усанов С.А.¹

¹Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

²Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси,
Минск, Беларусь

В последнее десятилетие постоянно возрастающую роль в процессе создания новых лекарственных препаратов играют методы компьютерного молекулярного моделирования, которые позволяют значительно сократить сроки разработки лекарств и существенно уменьшить финансовые расходы. Определение методом рентгеноструктурного анализа пространственной структуры ароматазы высокого разрешения создало предпосылки для разработки новых эффективных ингибиторов СYP19A1 на основе прямых методов компьютерного конструирования лекарств, использующих данные о структуре молекулярной мишени.

В настоящей работе методами молекулярного моделирования осуществлен компьютерный дизайн высокоаффинных ингибиторов ароматазы на основе производных 1,2,4-триазола. С помощью молекулярного докинга и квантовой химии проведена оценка потенциальной биологической активности сконструированных соединений. В результате идентифицированы шесть соединений-лидеров, которые образуют координационную связь с атомом железа гема фермента и эффективно взаимодействуют с его субстрат-связывающим сайтом. Анализ предсказанных методами молекулярного моделирования структурных комплексов сконструированных соединений с ароматазой свидетельствует о наличии специфических взаимодействий между ними, приводящих к блокаде функционально важных элементов структуры СYP19A1. По данным квантово-химических расчетов, комплексы этих соединений с ароматазой энергетически стабильны и характеризуются низкими значениями энтальпии связывания. Полученные соединения полностью удовлетворяют «правилу пяти» Липинского и формируют перспективные базовые структуры для разработки новых лекарственных препаратов для терапии рака молочной железы.