

ПОИСК НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ИНДОЛАМИН 2,3-ДИОКСИГЕНАЗЫ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА

Старовойтова В.А.², Фалетров Я.В.^{1,2}, Шкуматов В.М.^{1,2}

¹НИИ Физико-химических проблем БГУ, Минск, Беларусь

²Химический факультет БГУ, Минск, Беларусь

Индоламин 2,3-диоксигеназа (ИДО) представляет собой гем-содержащий фермент, физиологически экспрессируемый в ряде тканей и клеток, таких как тонкая кишка, легкие, половые пути женщины или плацента. Катализирует O₂-зависимое окисление L-триптофана в N-формилкинуренин. Окисление триптофана по кинурениновому пути играет важную роль в регуляции иммунного ответа. Было показано, что при некоторых видах рака повышается экспрессия ИДО, что способствует развитию иммуносупрессивного окружения и тем самым препятствует противоопухолевому иммунному ответу. Поэтому ингибиторы ИДО перспективны для комбинации с другими средствами терапии раковых заболеваний [1]. Поиск новых потенциальных ингибиторов ИДО является важной задачей в связи с высокой смертностью от раковых заболеваний (более 2 000 000 смертей в год по всему миру). Исходя из этого, было решено провести виртуальный скрининг соединений на предмет взаимодействия с ИДО методом молекулярного докинга с использованием программ AutoDock Vina и PyRx [2]. Для расчетов выбрали структуру ИДО с кодом PDB 2d0t (цепь A) и около 1000 лигандов различных белков из этой же базы данных, содержащих структурные фрагменты индола, аллиламина, пропаргиламина, имидазола, тетразола и триазола. Значения рассчитанных энергий связывания (E_{bind}) протестированных лигандов с ИДО находятся в пределах от -12 до 0 ккал/моль. Большая аффинность связывания вблизи гема показана, например, для триазол-хинолин-содержащего ингибитора c-Met киназы (код белка_код лиганда, E_{bind} (ккал/моль) - 3ZBX_6XE, -11,6 и 5EOB_5QQ, -12), триазол-пиримидинового лиганда белка p38alpha (3KF7_L9G, -11,3), карбазольного ингибитора полимеризации тубулина (6H9B_FWH, -11.1). Среди акрил-содержащих соединений выявлены ингибитор киназ Jak3 (4QPS_37Q, -10) и PKA (6FRX_E3Z, -10). Так, проведенный виртуальный скрининг позволил выявить потенциал ряда соединений, в т.ч. противоопухолевых, как ингибиторов ИДО, что может быть полезно для интерпретации их биологических эффектов и разработки новых улучшенных противораковых лекарств.

Работа выполнена в рамках выполнения заданий ГПНИ «Химические технологии и материалы, подпрограмма «Биологически активные вещества» (№ г.р. 20190221).

Библиографические ссылки

1. Günther J., Däbritz J., Wirthgen E. Limitations and off-target effects of tryptophan-related IDO inhibitors in cancer treatment // Front Immunol. 2019. Vol. 10. P. 1-8.
2. Lee A., Saito E., Ekins S., McMurtray A. Extracellular binding of indinavir to matrix metalloproteinase-2 and the alpha-7-nicotinic acetylcholine receptor: implications for use in cancer treatment // Heliyon. 2019. Vol. 5. P. 1-4.