

КОНСТРУИРОВАНИЕ И СИНТЕЗ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ БЕЛКОВ ЕРАС С ЦЕЛЮ ПОИСКА НОВЫХ КАРДИОТРОПНЫХ СРЕДСТВ

Воробьева Т.Ю., Мокров Г.В., Столярук В.Н., Максименко А.С., Пантилеев А.С., Цорин И.Б., Вититнова М.Б., Ребеко А.Г., Крыжановский С.А., Дорофеев В.Л.

ФГБНУ "ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий", Москва, Россия; vorobeva_tyu@academpharm.ru

Белки Ерас (exchange protein directly activated by cAMP; обменные белки напрямую активируемые цАМФ) являются ферментами, которые также как и протеинкиназа А (РКА) являются аллостерическими эффекторами цАМФ, обладающие способностью активировать малые ГТФазы - белки, связывающие гуаниновые нуклеотиды (G-белки). К настоящему времени накоплен убедительный материал о вкладе белков Ерас в формирование таких патологических процессов как гипертрофия, ремоделирование, фиброз миокарда и нарушение сердечного ритма, что создает фундаментальную базу для поиска оригинальных лекарственных средств на основе селективных блокаторов белков Ерас1 и Ерас2 и позволит обеспечить новые терапевтические направления для лечения аритмий, сердечной недостаточности и ремоделирования сердца и сосудов.

Нами был проведен анализ существующих соединений, обладающих свойствами Ерас-ингибиторов, который позволил идентифицировать обобщенную фармакофорную модель, на основании которой была предложена новая группа производных пиридинов.

Оценку теоретического сродства соединений предложенной группы проводили методом молекулярного докинга с использованием пространственной структуры Ерас2 в неактивной форме (PDB ID: 2BYV); докинг осуществляли в выявленный ранее сайт связывания на поверхностях двух CNBD-доменов белка. В результате было установлено, что соединения сконструированной группы ариламинопиридинов обладают хорошей тропностью к предполагаемому сайту связывания Ерас2-ингибиторов, превосходя известные соединения. Методом молекулярной динамики показано, что новые соединения стабилизируют белки Ерас в их неактивном состоянии. Перварительные биологические исследования позволили выявить соединения с потенциальной кардиотропной активностью.

DESIGN AND SYNTHESIS OF POTENTIAL INHIBITORS OF EPAC PROTEINS FOR THE PURPOSE OF SEARCHING FOR NEW CARDIOTROPIC DRUGS

Vorobyeva T.Yu., Mokrov G.V., Stolyaruk V.N., Maksimenko A.S., Pantileev A.S., Tsorin I.B., Vititnova M.B., Rebeko A.G., Kryzhanovsky S.A., Dorofeev V.L.

Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia; vorobeva_tyu@academpharm.ru

Epac proteins (exchange protein directly activated by cAMP) are enzymes that, like protein kinase A (PKA), are allosteric effectors of cAMP, with the ability to activate small GTPases - proteins that bind guanine nucleotides (G proteins). By now, convincing material has been accumulated on the contribution of Epac proteins to the formation of such pathological processes as hypertrophy, remodeling, myocardial fibrosis and cardiac arrhythmia, which creates a fundamental basis for the search for original drugs based on selective blockers of Epac1 and Epac2 proteins and will provide new therapeutic directions for the treatment of arrhythmias, heart failure and remodeling of the heart and blood vessels.

We have analyzed existing compounds with Epac inhibitor properties, which allowed us to identify a generalized pharmacophoric model, based on which a new group of pyridine derivatives was proposed.

The theoretical affinity of the compounds of the proposed group was assessed by molecular docking using the spatial structure of Epac2 in an inactive form (PDB ID: 2BYV); docking was carried out in the previously identified binding site on the surfaces of two CNBD domains of the protein. As a result, it was found that the compounds of the designed group of arylaminopyridines have good affinity for the putative binding site of Epac2 inhibitors, surpassing the known compounds. Using the molecular dynamics method, it was shown that the new compounds stabilize Epac proteins in their inactive state. Preliminary biological studies revealed compounds with potential cardiotropic activity.