

БЕРИШВИЛИ В.П., ВОРОНКОВ А.Э., РАДЧЕНКО Е.В., ПАЛЮЛИН В.А., ЗЕФИРОВ Н.С.  
МГУ, Москва, Россия

## **МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ ИНГИБИТОРОВ ТАНКИРАЗЫ И ФОСФОИНОЗИТИД-3-КИНАЗЫ**

**Цель:** дизайн низкомолекулярных соединений с ингибиторной активностью по отношению к ферментам семейств танкиразы и фосфоинозитид-3-киназы (PI3K).

**Материалы и методы:** фармакофорные модели строили в программе LigandScout на основе рентгеноструктурных данных по связыванию известных селективных ингибиторов ферментов-мишеней. Докинг соединений проводили с помощью программ FRED и HYBRID после валидации параметров докинга путем статистической обработки данных для известных активных и условно неактивных соединений. Фармакокинетические свойства прогнозировали с помощью нейросетевых QSAR/QSPR моделей. На основании этих данных выполняли виртуальный скрининг базы доступных соединений. Возможность связывания предложенных соединений уточняли с помощью молекулярно-динамического моделирования.

**Результаты:** были построены фармакофорные модели связывания малых молекул в активных центрах ферментов танкиразы 1, танкиразы 2 и фосфоинозитид-3-киназ (PI3K)  $\alpha$  и  $\gamma$ , а также комбинированная модель, включающая ключевые фармакофоры для связывания с белками обоих семейств. Для отобранных по ним соединений проводили докинг в структуры белков-мишеней. В результате виртуального скрининга с учетом данных докинга и прогнозируемых фармакокинетических свойств были отобраны 15 соединений, потенциально обладающих мультитаргетной активностью. Возможность их связывания с мишенями уточняли с помощью молекулярно-динамического моделирования комплексов фермент-ингибитор.

**Выводы:** анализ построенных фармакофорных моделей и результатов докинга позволяет найти пересечение химических пространств соединений с ингибиторной активностью по отношению к танкиразам и фосфоинозитид-3-киназам, что открывает возможность создания мультитаргетных ингибиторов этих мишеней, которые представляют значительный интерес для поиска эффективных и безопасных противоопухолевых препаратов нового поколения.