

Анализ механизма ингибирования киназы NEK7 в целях разработки second-in-class препаратов для лечения неалкогольной жировой болезни печени.

Научный руководитель – Головин Андрей Викторович

Гусак Всеволод Алексеевич

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: huvsal@mail.ru

Инфламмосома NLRP3 принимает участие в развитии множества заболеваний, таких как подагра, ревматоидный артрит и неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). NEK7 - киназа, необходимая для активации NLRP3. Чрезвычайно актуально разработать новые ингибиторы NEK7 для лечения НАЖБП. Кандидат на роль first-in-class препарата для ингибирования мишени NEK7 - энтректиниб, ингибитор тирозинкиназ, используемый как противораковый препарат, для которого было показано ингибиторное действие в отношении серин-треониновой киназы NEK7. По имеющимся данным энтректиниб специфически блокирует NLRP3, не влияя на активацию других инфламмосом. Разработка second-in-class препаратов на основе энтректиниба на данный момент является не перспективной в связи со сложностью химического синтеза энтректиниба и его производных. В качестве альтернативы энтректинибу как first-in-class ингибитору NEK7, было отобрано несколько молекул для которых было продемонстрировано ингибирование NEK7, по схожести с энтректинибом механизму, одной из таких молекул является берберин. Возможна разработка перспективных second-in-class препаратов на основе C9 и C10 производных берберина.

Для создания эффективных second-in-class препаратов необходим детальный вычислительный анализ процесса образования комплексов NEK7 с его ингибиторами. Наиболее точную теоретическую картину процессов, происходящих при связывании ингибиторов с мишенью можно получить с помощью методов молекулярной динамики. Нами были проведены симуляции взаимодействия NEK7 с берберинем, с помощью которых были определены значимые для формирования комплекса взаимодействия. С помощью метода funnel metadynamics были определены константа связывания и свободная энергия связывания NEK7 с Берберинем.