

Создание ингибиторов ROS1: от молекулярной динамики fusion-комплексов к AI-генерации малых молекул

Научный руководитель – Головин Андрей Викторович

Пермяков И.С.¹, Малахов Г.С.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия, *E-mail: permyakov.e1s@gmail.com*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия, *E-mail: george_malakhov@mail.ru*

ROS1 — рецепторная тирозинкиназа, онкогенная активность которой ассоциирована с немелкоклеточным раком лёгкого (NSCLC). Ингибирование ROS1 в fusion-вариантах (например, ROS1-CD74), является перспективным направлением в таргетной терапии [1]. Разработка селективных ингибиторов направлена на подавление патологической пролиферации клеток.

Анализ динамики fusion-комплексов ROS1

- Предлагается осуществлять предварительный обширный анализ динамики каталитического центра наиболее релевантных химерных комплексов с ROS1.
- Короткие (100-200 нс) молекулярно-динамические (MD) симуляции fusion-комплексов проводятся в GROMACS для изучения конформационной подвижности и выявления метастабильных состояний.
- На основе информации о метастабильных состояниях строятся фармакофоры по аналогии с уже представленными работами [3]. Далее они применяются на этапе фильтрации.

Генерация молекул с использованием нейросетевых подходов

- Для поиска потенциальных ингибиторов используется структурно-ориентированный подход на основе геометрических нейросетей [4], учитывающих 3D-архитектуру активного сайта ROS1 и его fusion-партнеров.
- Модель позволяет задать неизменный каркас генерируемой молекулы. Таким образом, с помощью данного подхода возможна частичная вариация на основе уже известных ингибиторов.

Валидация методом funnel metadynamics

- Свободная энергия связывания для отобранных кандидатов рассчитывается с использованием метода молекулярной динамики с ускоренным сэмплингом, что позволяет эффективно моделировать процессы ассоциации-диссоциации лиганда в заданной области белка [2].
- Метод метадинамики, хотя и не обеспечивает абсолютно точных значений энергий, позволяет получить надежные оценки, достаточные для ранжирования кандидатов. Эти данные используются для сравнения с известными ингибиторами, а также для оценки потенциального улучшения активности и селективности новых соединений.

Комбинирование MD, фармакофорного моделирования, генеративного ИИ и методов ускоренного сэмплинга позволяет сократить цикл разработки. Дальнейшие шаги: синтез in vitro, проверка в клеточных моделях NSCLC, оптимизация фармакокинетики.

Источники и литература

- 1) Drilon A. et al. ROS1-dependent cancers—biology, diagnostics and therapeutics //Nature reviews Clinical oncology. – 2021. – Т. 18. – №. 1. – С. 35-55.
- 2) Limongelli V., Bonomi M., Parrinello M. Funnel metadynamics as accurate binding free-energy method //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2013. – Т. 110. – №. 16. – С. 6358-6363.
- 3) Opo F. A. D. M. et al. Structure based pharmacophore modeling, virtual screening, molecular docking and ADMET approaches for identification of natural anti-cancer agents targeting XIAP protein //Scientific reports. – 2021. – Т. 11. – №. 1. – С. 4049.
- 4) Powers A. S. et al. Geometric deep learning for structure-based ligand design //ACS Central Science. – 2023. – Т. 9. – №. 12. – С. 2257-2267.