РОЛЬ ЛИНКЕРА ФАРМАКОФОРНЫХ ФРАГМЕНТОВ 3-АМИНО-ИЗОХИНОЛИНОВ, ИНГИБИТОРОВ PDE4B

Г.Б. Лапа¹, Н.И. Моисеева²

¹РНИМУ им.Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова 1.

²РОНЦ им. Блохина, 115478, Москва, Каширское ш. 23.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-523

E-mail: lapa.g@yandex.ru

Фосфодиэстеразы (PDE) интегрированы в мембранные сигналы, гидролизуют циклические нуклеотиды (сAMP, сGMP) и регулируют их концентрации в разных отделах клетки.¹ Изоформы PDE4 гиперэкспрессированы в некоторых опухолях крови и ЖКТ, в KRAS сигнальных путях, нарушающих регуляцию клеточного цикла.¹ Ранее мы установили, что 3-амино-изохинолины являются селективными ингибиторами PDE4B (*h. sapiens*) и тормозят рост чувствительных человеческих опухолевых клеточных линий: HCT116, HKe3-mtKRAS, K562, T-47D с IC₅₀ в диапазоне 10–1 мМ.² Мы уже показали, что 1-метил-3-амино-6,7-диметокси-изохинолин (фрагмент А) и пара-замещенный арил (фрагмент В) являются важными частями фармакофора ингибиторов (*h. sapiens*) PDE4B.³

Фармакофор определяли с помощью LigandScout 4.0 докинга 3-N-замещенных-1-метилизохинолинов в активный центр PDE4B (1xm4.pdb) (по протоколу Vina). Дополнительно, фармакофор создавали в PharmaGist на основе выровненных структур пикламиласта, рофлумаиласта и цикломиласта. Мы обнаружили, что оба фрагмента фармакофора для человеческой PDE4B, соединенных «длинными» и/или объемными линкерами, проявляют меньшую активность, чем эти же фрагменты, соединенные коротким, одноуглеродным фрагментом. LGB-047 (X = -CH₂-) показало умеренную активность на клеточных линиях HCT116 с IC₅₀ 1.9 мМ и K562 с IC₅₀ 9.6 мМ.

Литература

1. Padda IS, Tripp J. Phosphodiesterase Inhibitors. StatPearls Publishing; 2021 Jan.
2. Lapa, G.B.; Tsunoda, T.; et al. Chem Biol Drug Des. 2016. 87: 575–582.
3. Лапа Г.Б., Моисеева Н.И. Росс. Биотерапевт. Ж, 2016, 15, № 1, с. 57.