

ЗАТВЕРДЖУЮ
Проректор з наукової роботи
Київського національного університету
імені Тараса Шевченка
проф. Ганна ТОЛСТАНОВА



АНОТОВАНИЙ ЗВІТ
про виконану роботу в рамках реалізації проекту
із виконання наукових досліджень і розробок

«Раціональний дизайн інгібіторів мускаринових рецепторів ацетилхоліну як потенційних компонентів комбінованої терапії хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та астми»
(назва Проекту)

Назва конкурсу: Наука для безпеки людини та суспільства
Реєстраційний номер Проекту: №2020.01/0543

Підстава для реалізації Проекту з виконання наукових досліджень і розробок (реєстраційний номер та назва Проекту) №2020.01/0543 «Раціональний дизайн інгібіторів мускаринових рецепторів ацетилхоліну як потенційних компонентів комбінованої терапії хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та астми»

Рішення наукової ради Національного фонду досліджень України щодо визначення переможця конкурсу «Наука для безпеки людини та суспільства» (назва конкурсу) протокол від «16-17» вересня 2020 року № 21.

1. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРОЄКТ

Тривалість виконання Проекту

Початок – «02» листопада 2020 року
(дата укладання Договору про виконання наукового дослідження і розробки)

Закінчення – «15» грудня 2021 року

Загальна вартість Проекту, грн. 3 596 872 грн

Вартість Проекту по роках, грн.:

1-й рік 548 472 грн

2-й рік 3 048 400 грн

2. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОНАВЦІВ ПРОЄКТУ

до виконання Проєкту залучено 6 виконавців, з них:

доктори наук 1;
кандидати наук 4;
інші працівники 1.

3. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ГРАНТООТРИМУВАЧА ТА ОРГАНІЗАЦІЮ(Ї) СУБВИКОНАВЦЯ(ІВ) ПРОЄКТУ

Грантоотримувач - Київський національний університет імені Тараса Шевченка

4. ОПИС ПРОЄКТУ

4.1. Мета Проєкту (до 200 знаків)

Розробка нових високоселективних інгібіторів мускаринових холінорецепторів – потенційних засобів терапії захворювань дихальної системи, зокрема хронічного обструктивного захворювання легень і астми

4.2. Основні завдання Проєкту (до 400 знаків)

1. Реконструкція і аналіз структури мускаринових холінорецепторів. Пошук сайтів зв'язування лігандів; 2. Докування органічних сполук (>150000) в сайти, відбір антагоністів; 3. Здійснення біотестування сполук, аналіз зв'язку біоактивності і структури, створення стратегії оптимізації; 4. Оптимізація сполук-лідерів щодо біодоступності і нетоксичності. Проведення циклів оптимізації і біотестування.

4.3. Детальний зміст Проєкту:

- Сучасний стан проблеми (до 400 знаків)

Хронічне обструктивне захворювання легень і астма – патології, що супроводжується обмеженням прохідності дихальних шляхів. Протокол їх лікування передбачає застосування β 2-адреноміметів і холінолітиків. Зазначені препарати через недостатню селективність спричиняють ряд шкідливих побічних реакцій. Тож існує нагальна загальносвітова потреба розробки нових селективних препаратів щодо цих рецепторів.

- Новизна Проєкту (до 400 знаків)

Проєкт присвячений розробці низькомолекулярних селективних антагоністів мускаринових холінорецепторів. За його виконання, із залученням низки сучасних методів, буде вперше визначено структурні особливості ацетилхолін-зв'язувального сайту холінорецепторів. Методами раціонального дизайну буде розроблено нові антагоністи цих рецепторів для створення на їх основі препаратів для терапії астми і ХОЗЛ.

- Методологія дослідження (до 400 знаків)

У проєкті було застосовано сучасний раціональний підхід, що ґрунтується на комплексі методів комп'ютерного моделювання, біомедичної хімії і біологічного тестування: проаналізовано структуру мускаринових холінорецепторів і здійснено віртуальний скринінг низькомолекулярних органічних сполук щодо його структури. За результатами докінгу окремі сполуки були фармакологічно досліджені і оптимізовані.

5. ОТРИМАНІ НАУКОВІ АБО НАУКОВО-ТЕХНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ (до 2 сторінок) в поточному році/ в рамках реалізації Проєкту, зокрема:

5.1. Опис наукових або науково-технічних результатів, отриманих в рамках виконання Проєкту (із зазначенням їх якісних та кількісних (технічних) характеристик)

В ході виконання проєкту реконструйовано просторову структуру повноромірних mAChRs рецепторів M2 та M3. На поверхні цих рецепторів ідентифіковано сайти зв'язування низькомолекулярних органічних сполук. Проведено молекулярний докінг колекції органічних сполук (понад 150000) в знайдені сайти зв'язування антагоністів та агоністів та сформовано бібліотеку сполук – потенційних інгібіторів мускаринових рецепторів ацетилхоліну. 23 сполуки, що характеризувались найнижчими значеннями скорінгової функції, було відібрано для дослідження їх інгібувальної активності щодо mAChRs. В результаті дослідження фармакологічних і кінетичних ефектів і параметрів дії обраних на інтактних багатоклітинних препаратах дихальних шляхів було встановлено, що 8 з 23 досліджуваних сполук проявляють інгібувальну активність щодо мускаринових рецепторів ацетилхоліну з константами інгібування IC_{50} в межах від $4,68 \cdot 10^{-7}$ до $2,09 \cdot 10^{-8}$. При цьому 3 досліджувані сполуки виявились не лише ефективними, а і **селективними** інгібіторами рецепторів M3 mAChRs (середні значення IC_{50} становлять $5,25 \cdot 10^{-8}$ М, $2,45 \cdot 10^{-8}$ М та $1,62 \cdot 10^{-7}$ М, відповідно), які є функціонально головним типом ацетилхолінових рецепторів дихальних шляхів, забезпечують їх скорочення та звуження просвіту, а також регуляцію секреторної активності слизових залоз. На основі аналізу залежності активності від хімічної структури було створено фармакофону модель активності виявлених сполук та створено стратегію оптимізації активності та селективності сполук на основі знайдених класів, які проявили найбільші інгібіторні властивості щодо M3-холінорецепторів. В результаті оптимізації сформовано бібліотеку з 25 сполук, серед яких були виявлені 3 нові селективні інгібітори M3 рецепторів із покращеними значеннями констант інгібування $3,09 \cdot 10^{-9}$ М, $3,72 \cdot 10^{-9}$ М та $3,39 \cdot 10^{-10}$ М, що відповідає константам ігібування, характерним для лікарських засобів і свідчить про ефективність обраної стратегії вдосконалення інгібіторів. Таким чином, розроблені селективні інгібітори M3 рецепторів можуть розглядатись як готові прототипи лікарських препаратів проти ХОЗЛ та астми, які можна використовувати в предклінічних дослідженнях.

5.2. За наявності науково-технічної продукції обґрунтування її переваг у порівнянні з існуючими аналогами

Розроблені інгібітори характеризуються константами інгібування, властивими для лікарських засобів, при збільшеній афінності до відповідних молекулярних мішеней – мускаринових рецепторів ацетилхоліну M3, і при цьому мають зменшену токсичність і підвищену біодоступність.

5.3. Практична цінність отриманих результатів реалізації Проєкту для економіки та суспільства (стосується проєктів, що передбачають проведення прикладних наукових досліджень і науково-технічних розробок)

В ході проєкту розроблено речовини – готові прототипи лікарських препаратів, що можуть бути використані при комбінованій терапії захворювань, пов'язаних з порушенням нормальної роботи повітроносних шляхів, зокрема ХОЗЛ та астми.

5.4. Опис шляхів та способів подальшого використання результатів виконання Проєкту в суспільній практиці.

Знайдені сайти взаємодії на поверхні mAChRs можуть бути використані іншими лабораторіями для паралельного пошуку нових класів інгібіторів даного типу рецепторів.

2. Розроблені інгібітори будуть запатентовані та запропоновані українським фармацевтичними компаніям для подальшої розробки на основі них лікарських засобів для терапії хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та астми. Ці препарати, в свою чергу, можуть бути включені в стандартний протокол лікування цих захворювань, що, в свою чергу, приведе до поліпшення епідеміологічної ситуації в Україні і світі.

3. Вивчений механізм дії модуляторів на мускаринові ацетилхолінові рецептори буде фундаментальним проривом в розумінні молекулярних механізмів регуляції рецепторів цього типу.

4. Технології, відпрацьовані в ході виконання проекту, можуть бути використані для раціонального дизайну речовин, високоафінних та високоселективних щодо будь-яких заданих біомолекулярних мішеней, зокрема при розробці сучасних лікарських препаратів та засобів захисту рослин нового покоління, що поєднуюватимуть високу ефективність з мінімальним навантаженням на людський організм та навколишнє середовище.

Примітка: Анотований звіт не повинен містити відомостей, заборонених до відкритого опублікування

Науковий керівник Проекту

Завідувач кафедри

молекулярної біотехнології та біоінформатики

Олексій НИПОРКО



(підпис)