

Nowe oksadiazolowe pochodne dimetylopirydyny jako inhibitory metaloproteinazy-13

Remigiusz Płaczek¹, Piotr Świątek², Żaneta Czyżnikowska^{1*}

¹Katedra i Zakład Podstaw Nauk Chemicznych, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny ul. Borowska 211a, Wrocław, Polska

²Katedra i Zakład Chemii Leków, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Farmaceutyczny ul. Borowska 211, Wrocław, Polska

*Autor korespondencyjny e-mail: zaneta.czyznikowska@umw.edu.pl

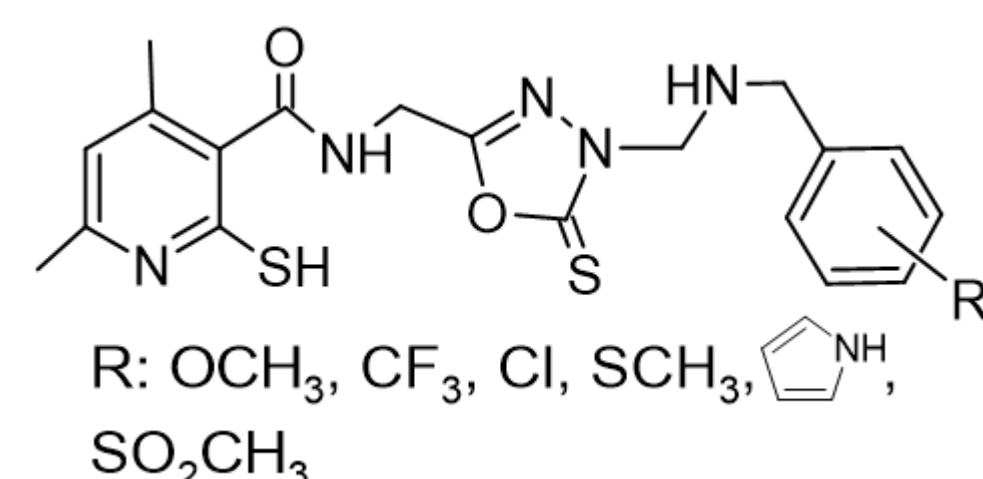


Wprowadzenie

Metaloproteinaza 13 (MMP-13) jest enzymem proteolitycznym, odpowiedzialnym w szczególności za degradację kolagenu typu II. Jej zwiększoną ekspresję obserwujemy w tkankach chrzęstnych objętych stanem zapalnym i komórkach nowotworowych pochodzenia nabłonkowego. Patologiczna aktywność MMP-13 wpływa na zaostrzenie reakcji zapalnej w przebiegu takich chorób jak reumatoidalne i zwyrodnieniowe zapalenie stawów. Ich rozwój obniża jakość życia prowadząc do poważnych powikłań układowych i postępującej niepełnosprawności [1,2].

Cel badań

Celem przeprowadzonych badań było zaprojektowanie drobnocząsteczkowych niechelatujących inhibitorów MMP-13, których struktura została oparta na wcześniej nieopisywanej oksadiazolowej pochodnej dimetylopirydyny, przeprowadzenie dokowania molekularnego do miejsca aktywnego MMP-13 i MMP-8, kwantowy opis struktur chemicznych oraz wstępne określenie właściwości ADMET.



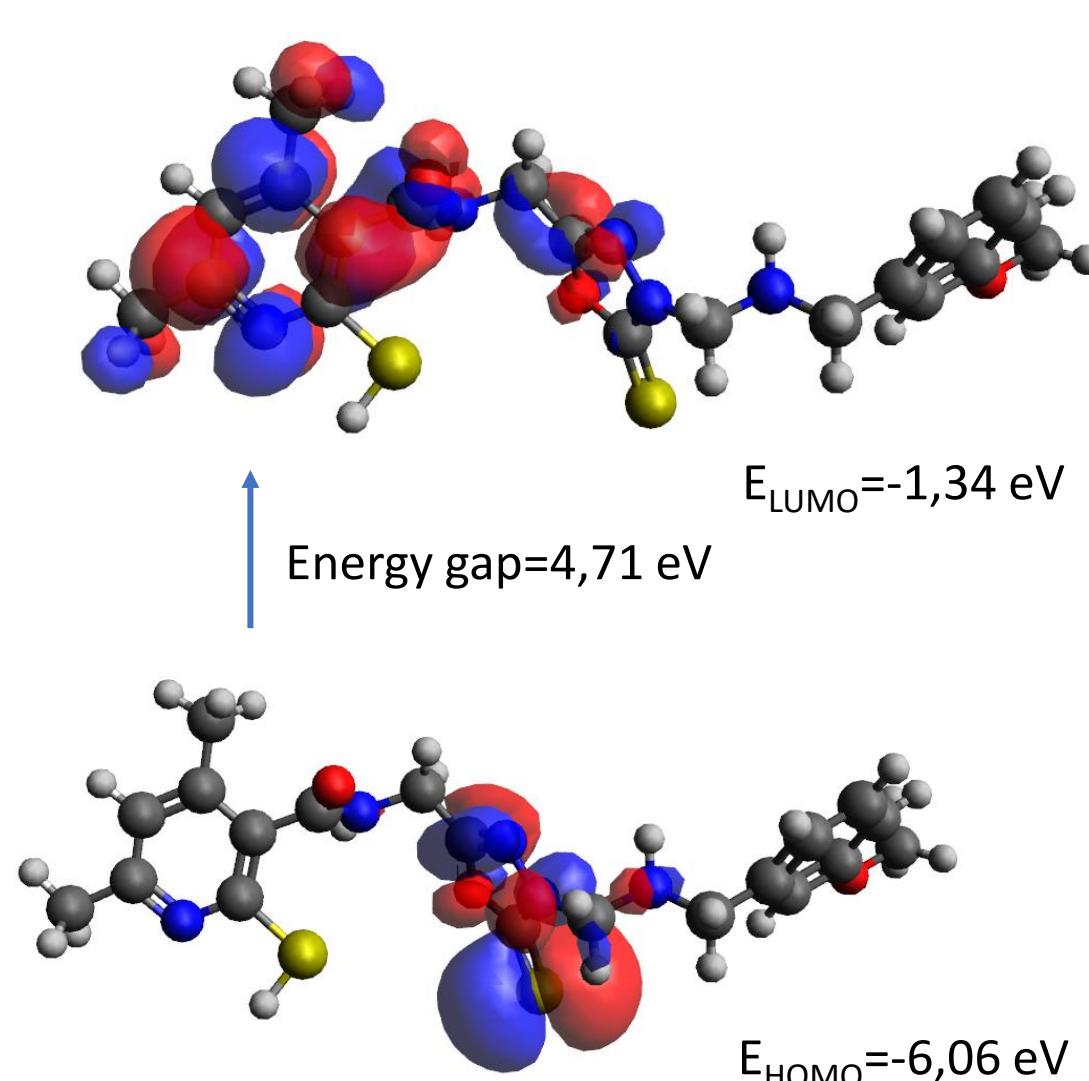
Rysunek 1. Wzór ogólny oksadiazolowych pochodnych dimetylopirydyny (M_R).

Metody

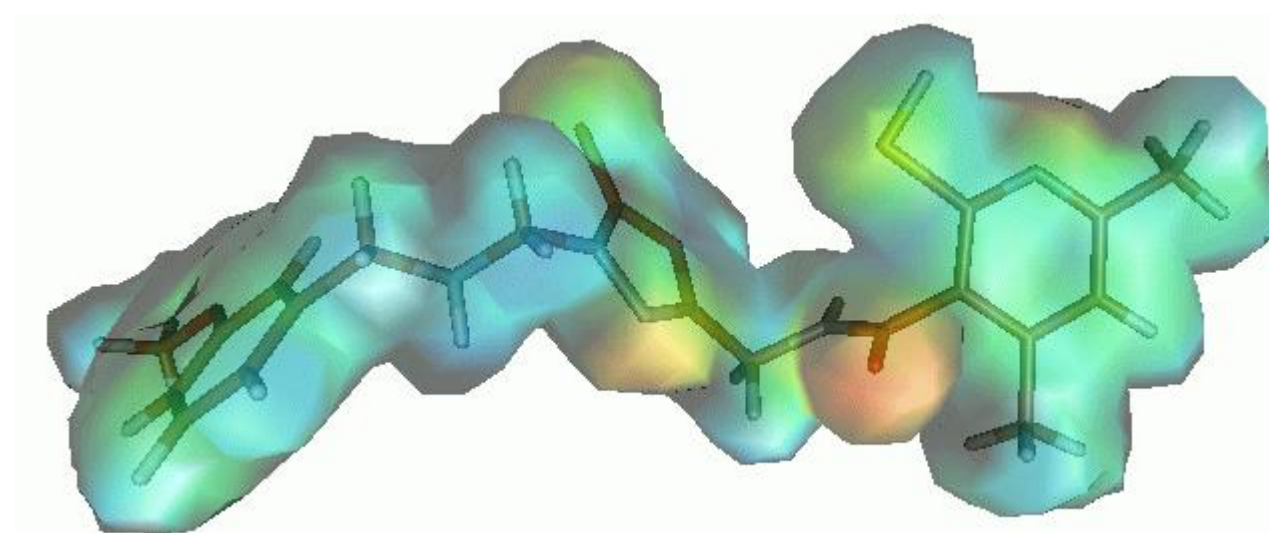
W oparciu o techniki *in silico*, zostały scharakteryzowane właściwości fizykochemiczne, zdolność do wiązania się do obranych celów molekularnych oraz parametry wskazujące na lekopodobieństwo zaprojektowanych związków. W projekcie wykorzystano:

- teorię funkcjonałów gęstości (B3LYP/6-31++G**) i model rozpuszczalnikowy SCRF
- metodę dokowania molekularnego w programie AutoDock 4.2.6 i zmodyfikowanego pola siłowego AutodockZn do dwóch metaloproteinaz MMP-13 (PDBID:5BPA) oraz MMP-8 (PDBID:1BZS)
- analizę QSAR do oceny parametrów ADMET w pakiecie *in silico* ADMETLab 3.0.

Reaktywność



Rysunek 3. Orbitale molekularne HOMO i LUMO związku M₁



Rysunek 2. Mapa potencjału elektrostatycznego związku M₁

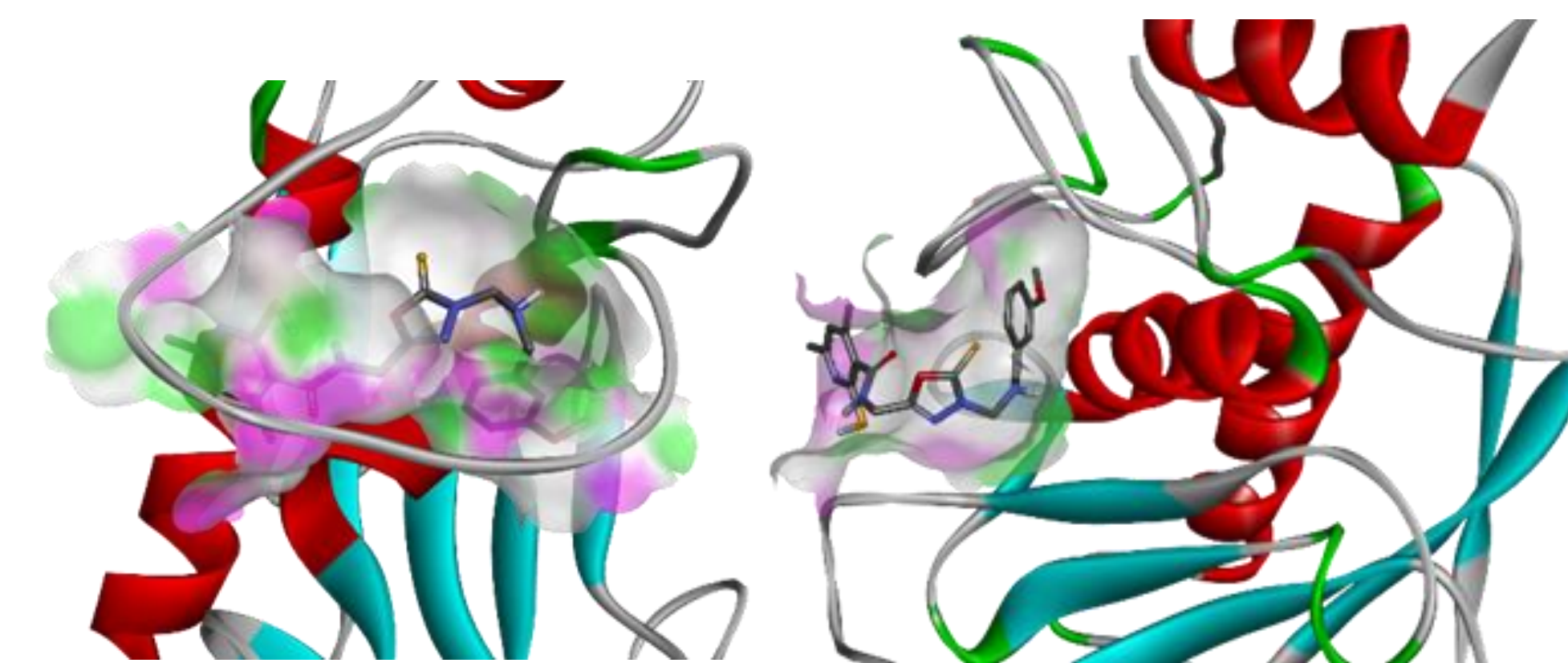
Tabela 1. Parametry określające reaktywność (eV)

związek	HOMO	LUMO	A	I	η	s	μ	χ
M ₁	-6,06	-1,34	1,34	6,06	2,25	0,42	-3,70	3,70
M ₂	-6,20	-1,37	1,37	6,20	2,41	0,41	-3,79	3,79
M ₅	-5,48	-1,38	1,38	5,48	2,05	0,48	-3,43	3,43

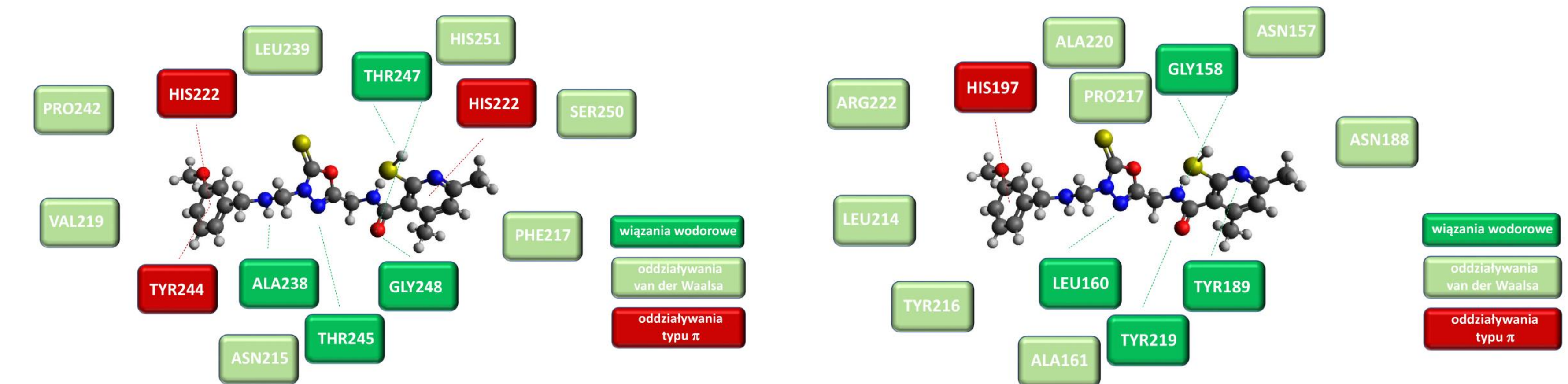
A - powinowactwo elektronowe
I - potencjał jonizacji
η - twardość chemiczna
s - miękkość chemiczna
μ - potencjał chemiczny
χ - elektroujemność

Dokowanie

Zaproponowane związki mogą preferencyjnie tworzyć stabilne kompleksy z MMP-13. Wprowadzone modyfikacje strukturalne wpływają na sposób ułożenia inhibitorów w centrum aktywnym enzymu, co w konsekwencji prowadzi do niewielkich różnic energetycznych. Źródłem stabilizacji są głównie oddziaływania van der Waalsa i liczne wiązania wodorowe.



Rysunek 4. Sposób wiązania M₁ do MMP-13 (L) i MMP-8 (P)



Rysunek 5. Oddziaływania międzycząsteczkowe w miejscu wiązania M₁ do MMP-13 (L) i MMP-8 (P)

Tabela 2. Wartości wybranych energii swobodnych wiązania [kcal/mol]

Enzym:	Związek		
	M ₁	M ₂	M ₅
MMP-13	-12,19	-11,75	-14,19
MMP-8	-10,76	-10,14	-11,66

ADMET

Tabela 3. Wybrane wartości parametrów określających lekopodobieństwo i ADMET

Deskryptor:	Związek		
	M ₁	M ₂	M ₅
Reguła Lipińskiego	zgodny	zgodny	zgodny
HIA	wchłaniany	wchłaniany	wchłaniany
PPB [%]	92,2%	94,9	91,3
VDss [L/kg]	0,182	0,199	0,168
CL _{osoczne} [ml/min/kg]	4,691	4,433	4,142

Literatura

- [1] Boldeanu MV, Boldeanu L, Cristea OM, et. al, *MMP-13, VEGF, and Disease Activity in a Cohort of Rheumatoid Arthritis Patients. Diagnostics (Basel)*. 2023 May 8;13(9):1653.
- [2] Ameli F, Ghafourina Nassab F, et al., *Tumor-Derived Matrix Metalloproteinase-13 (MMP-13) Expression in Benign and Malignant Breast Lesions. Asian Pac J Cancer Prev*. 2021, Aug 1;22(8):2603-2609.

Podziękowania:

Wykonano w oparciu o zasoby udostępnione przez Wrocławskie Centrum Sieciowo-Superkomputerowe (<http://wccss.pl>).