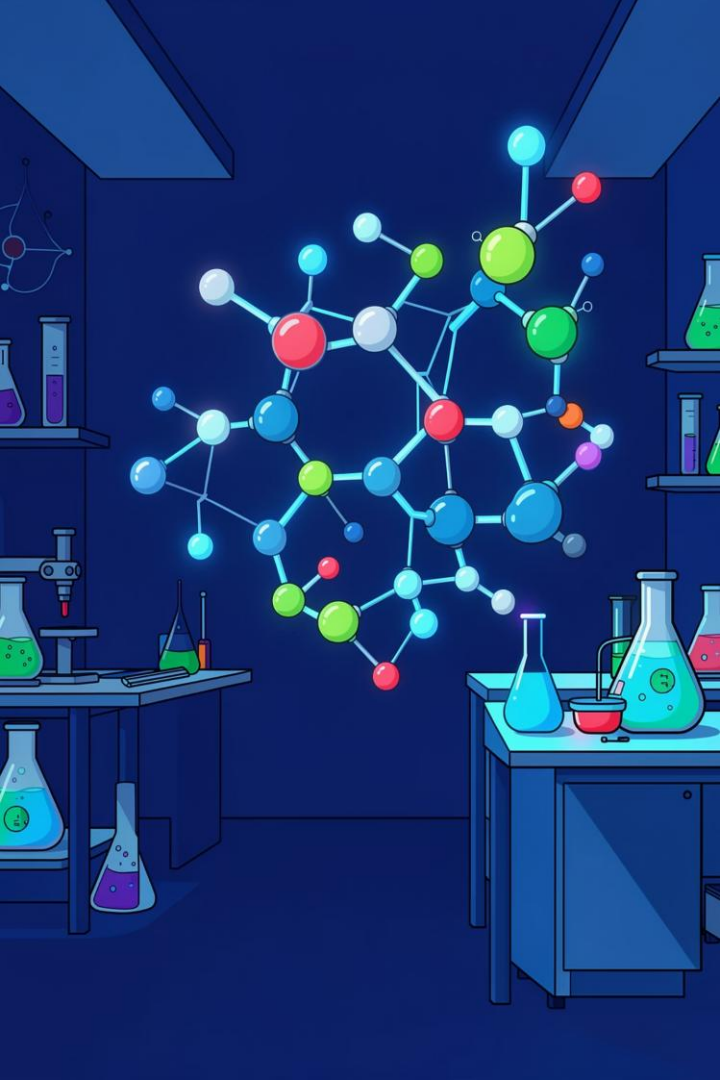




VI Всероссийская научно-практическая конференция
с международным участием
«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ НАУКИ И ПРАКТИКИ»

Поиск новых ингибиторов NEK7: *In silico* исследование флаван-3- олов и проантоцианидинов

*Виртуальный докинг и молекулярная динамика как
инструменты идентификации природных низкомолекулярных
ингибиторов серин/треониновой киназы NEK7*

Мальцева Елена Михайловна
Зав. каф. фармацевтической и общей химии,
к.фарм.н, доцент

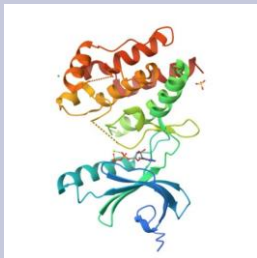
21 мая 2026 года
Г. Кемерово

Работа выполнена в рамках Государственного задания № 056-00034-25-02 по теме «Разработка и стандартизация ультрадеформируемых везикулярных систем, содержащих комплекс олигомерных проантоцианидинов, для создания средств профилактики и лечения воспалительных заболеваний пародонта»

NEK7: Ключевой игрок в развитии рака и воспаления

Биологическая роль

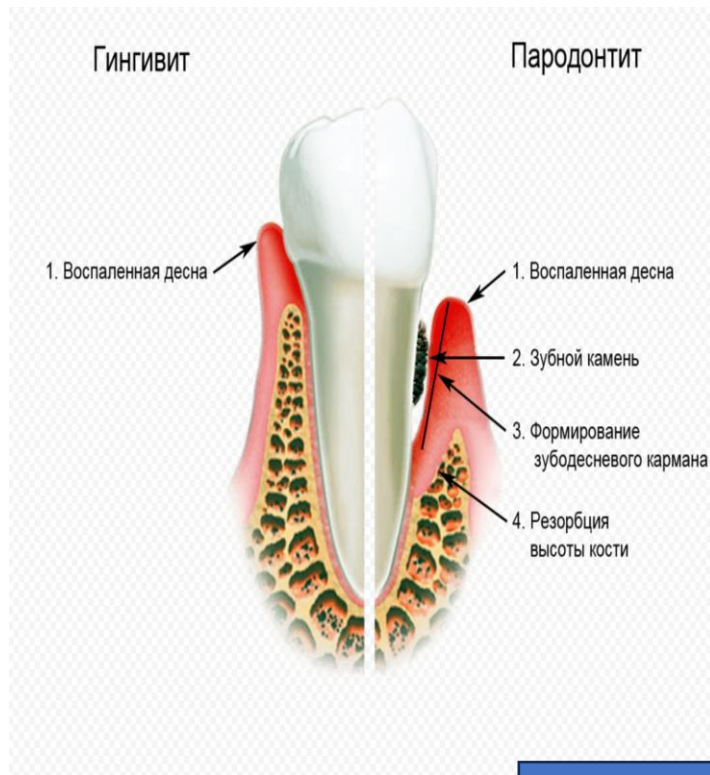
NEK7 — серин/треониновая киназа, критически важная для митотического деления клеток и активации инфламмасомы NLRP3.



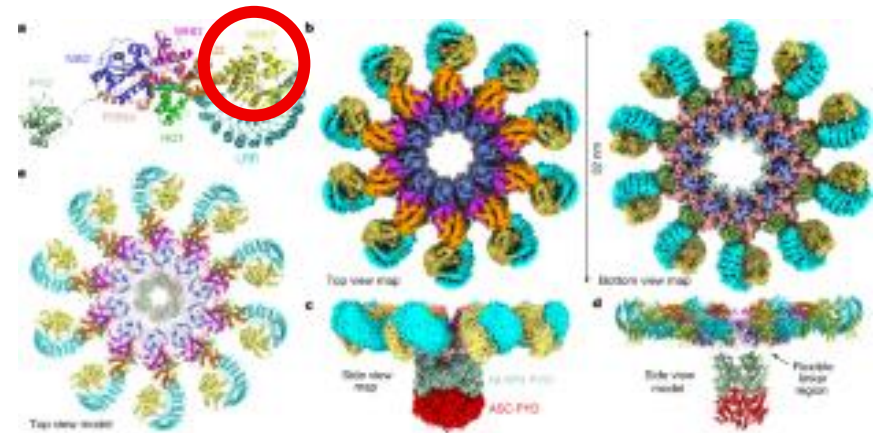
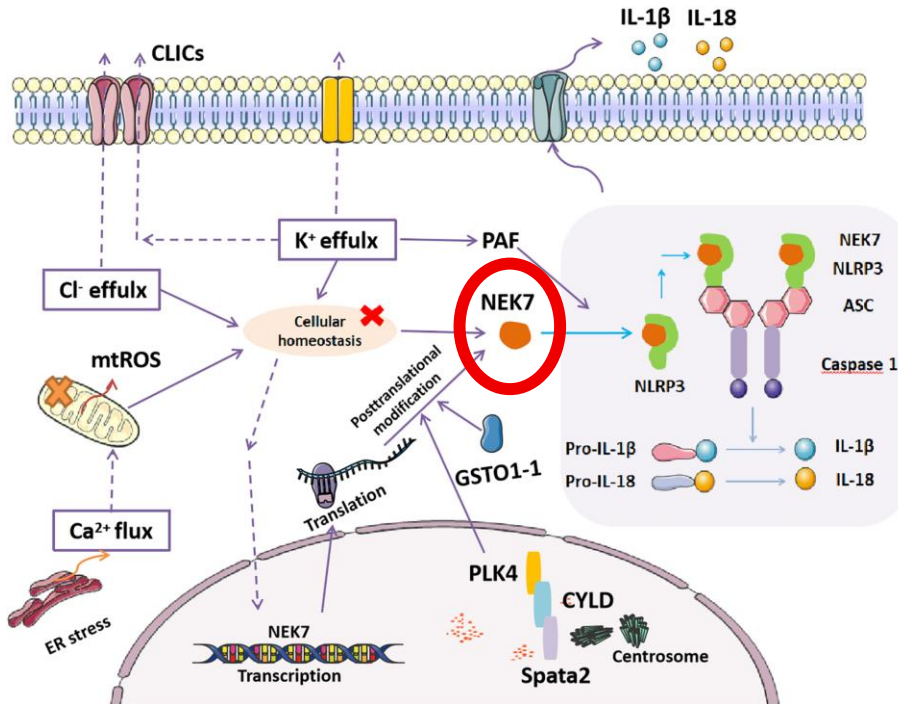
Связанные заболевания

- Рак молочной железы и толстой кишки
- Ревматоидный артрит и подагра
- Хронические воспалительные патологии, в т.ч. пародонтит

Именно поэтому NEK7 рассматривается как перспективная терапевтическая мишень для разработки противораковых и противовоспалительных препаратов нового поколения.



Механизмы активации инфламмасомы NLRP3, опосредованной белком NEK7



Проблема: Недостаток эффективных ингибиторов NEK7



Несмотря на очевидную терапевтическую значимость NEK7, арсенал высокоселективных и эффективных ингибиторов этой киназы остаётся крайне ограниченным. Существующие соединения либо недостаточно специфичны, либо обладают выраженной токсичностью, что существенно сужает их клинический потенциал.



Высокая структурная гомология

NEK7 обладает схожим АТФ-связывающим сайтом с другими киназами семейства NEK, что затрудняет создание селективных ингибиторов.

Ограниченная библиотека кандидатов

Число соединений, прошедших экспериментальную валидацию против NEK7, остаётся недостаточным для полноценного SAR-анализа.

Разработка высокоселективных ингибиторов NEK7 остаётся одной из актуальных нерешённых задач медицинской химии и молекулярной фармакологии.

Цель исследования

поиск возможных ингибиторов NEK7 в разработанной нами библиотеке лигандов методами виртуального скрининга с дальнейшим моделированием молекулярной динамики выбранных молекул-кандидатов.

Наш подход: Комбинация *in silico* методов

Интегративная вычислительная стратегия позволяет поэтапно отбирать и характеризовать наиболее перспективные молекулы-кандидаты.



Виртуальный скрининг

Поиск в базах данных природных соединений и FDA-одобренных препаратов



Молекулярный докинг

Оценка силы и геометрии связывания с активным центром NEK7



Молекулярная динамика

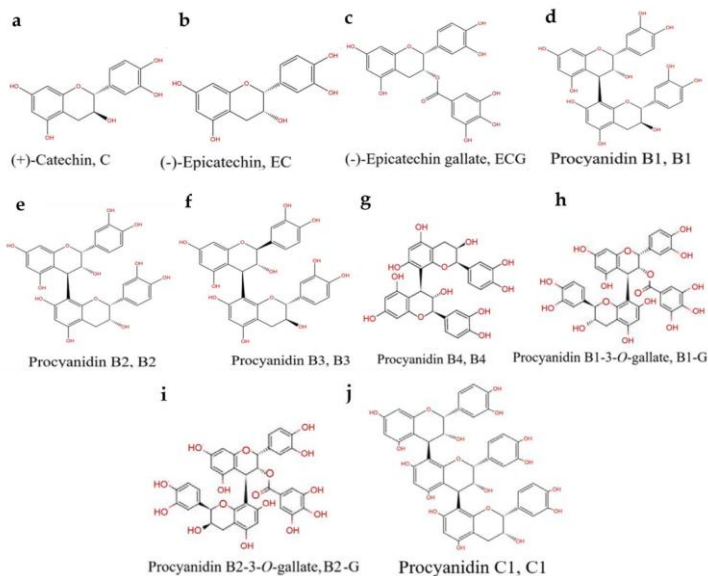
Изучение стабильности комплексов белок-лиганд во времени



MM/PBSA и ADME/T

Свободная энергия связывания, фармакокинетика и токсичность

Флаван-3-олы и ПАЦ: Потенциальные кандидаты



Молекулярные структуры наиболее часто встречающихся соединений получены из общедоступных баз данных ChEBI и PubChem. Разработанная нами библиотека составила 106 кандидатов которых мы разделили на 7 подгрупп:

1. Флаван-3-олы - 9
2. Сложные эфиры флаван-3-олов - 23
3. Гликозиды флаван-3-олов - 26
4. Димерные формы ПАЦ - 28
5. Сложные эфиры димерных форм ПАЦ - 11
6. Гликозиды димерных форм ПАЦ - 5
7. Тримерные формы - 4

№ п/п	Лиганды	CHEBI ID	PubChem CID	Формула	Mm	SMILES	Drug- likeness model score
Флаван-3-олы							
1	(+)-catechin	15600	9064	C15H14O6	290.268	<chem>C1[C@@H](C[C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>	0,64
2	(-)-catechin	33992	73160	C15H14O6	290.268	<chem>C1[C@H](C[C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>	0,64
3	(+/-)-catechin	23053		C15H14O6	290.269	<chem>C1(C=2C=C(C(O)=CC2)OC=3C=C(C(C=C3)O)O)CC1O</chem>	0,64
4	(-)-epicatechin	90	72276	C15H14O6	290.268	<chem>C1[C@H](C[C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>	0,64
5	(+)-epicatechin	76125	182232	C15H14O6	290.268	<chem>C1[C@@H](C[C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>	0,64
6	(+)-gallocatechin	31018	65084	C15H14O7	306.268	<chem>C1[C@H](C[C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>	-0,04
7	(-)-gallocatechin	71225	9882981	C15H14O7	306.268	<chem>C1[C@@H](C[C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>	-0,04
8	(+)-epigallocatechin	71227	10425234	C15H14O7	306.268	<chem>C1[C@H](C[C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>	-0,04
9	(-)-epigallocatechin	42255	72277	C15H14O7	306.267	<chem>O[C@@H](C[C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O</chem>	-0,04
Сложные эфиры флаван-3-олов							
10	(+)-Catechin 3-gallate	76132	5276454	C22H18O10	442.40	<chem>C1[C@@H](C[C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C=C4)O)O</chem>	0,93
11	(-)-Catechin gallate	-	6419835	C22H18O10	442.40	<chem>C1[C@H](C[C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C=C4)O)O</chem>	0,93
12	(-)-Epigallocatechin 3-cinnamate	175514	21629801	C24H20O8	436.416	<chem>C1[C@H](C[C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)OC(=O)/C=C/C4=CC=CC=C4</chem>	0,09
13	Epigallocatechin 3-O-p-coumarate	136601	6474788	C24H20O9	452.411	<chem>C1=C(C=C(C2=C1O)[C@@H](C[C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O</chem>	0,43
14	Epigallocatechin 3-O-vanillate	180380	44257119	C23H20O10	456.403	<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C(=O)O)[C@H](C[C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C=C4)O)O</chem>	0,7
15	7-Galloylcatechin	191955	74490567	C22H18O10	442.376	<chem>O1C(C(O)CC=2C1=CC(OC(=O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)C</chem>	1,27
16	Catechin 3'-O-gallate		44257105	C22H18O10	442.4	<chem>C1[C@H](C[C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O</chem>	1,3
17	(-)-catechin-3-O-gallat	76131	6419835	C22H18O10	442,372	<chem>OC1CC(O)C2C[C@H](OC(=O)C3CC(O)C(O)C(O)C3)[C@H](OC2C1)C1CCC(O)C(O)C1</chem>	0,93
18	(+)-catechin-3-O-gallate	76132		C22H18O10	442.09	<chem>OC1CC(O)C2C[C@H](OC(=O)C3CC(O)C(O)C(O)C3)[C@H](OC2C1)C1CCC(O)C(O)C1</chem>	0,93
19	(-)-epicatechin-3-O-gallate	70255	107905	C22H18O10	442.09	<chem>C1[C@H](C[C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O</chem>	0,93
20	(+)-epicatechin-3-O-gallate	76126		C22H18O10	442.09	<chem>OC1CC(O)C2C[C@H](OC(=O)C3CC(O)C(O)C(O)C3)[C@H](OC2C1)C1CCC(O)C(O)C1</chem>	1,47
21	Catechin 5-O-gallate	1172735	15689618	C22H18O10		<chem>C1[C@H](C[C@H](OC2=C1C(=CC(=C2)O)OC(=O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O</chem>	1,47
22	(-)-epicatechin-5-gallate	65848	70697735	C22H18O10	442.4	<chem>C1[C@H](C[C@H](OC2=C1C(=CC(=C2)O)OC(=O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O</chem>	1,47
23	(-)-epigallocatechin 3-gallate	4806	65064	C22H18O11	442.09	<chem>C1[C@H](C[C@H](OC2=CC(=CC(=C2)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)OC(=O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)O</chem>	0,23

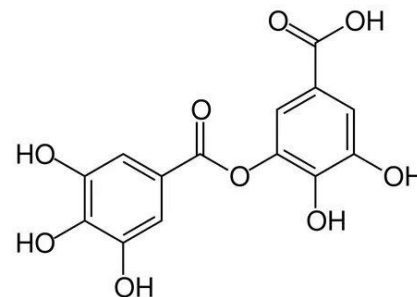
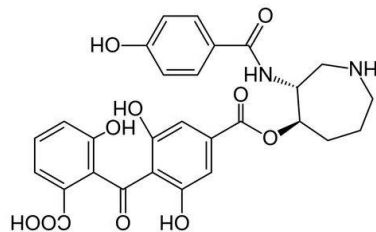
Показатели докинга для лучших молекул-кандидатов

Лиганд	Gscore	emodel
Catechin 3',4'-diglucoside	-8.028	-97.177
Catechin 5-O-(2-feruloyl-6-p-coumaroyl-beta-D-glucopyranoside)	-8.134	-96.003
	-8.012	-106.435
<u>Procyanidin B₂ 3-O-gallate</u>	-8.333	-112.294
	-8.234	-111.228
Procyanidin B ₂ 3'-O-gallate	-8.304	-92.812
	-8.087	-91.403
Epigallocatechin-(4beta-8)-epigallocatechin-3-O-gallate	-8.007	-103.386
<u>Procyanidin C₁</u>	-8.019	-110.519

Биологически активные соединения растительного происхождения, ингибиторы NEK7*

(-)-Баланол

Докинг-скор: **-15.054 ккал/моль**
Наилучшие взаимодействия с ключевыми остатками GLU112 и ALA114. Максимальная аффинность среди всех исследованных кандидатов.

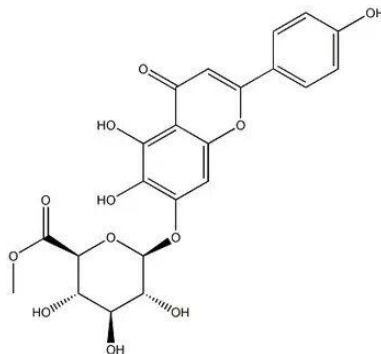


Дигаллиновая кислота

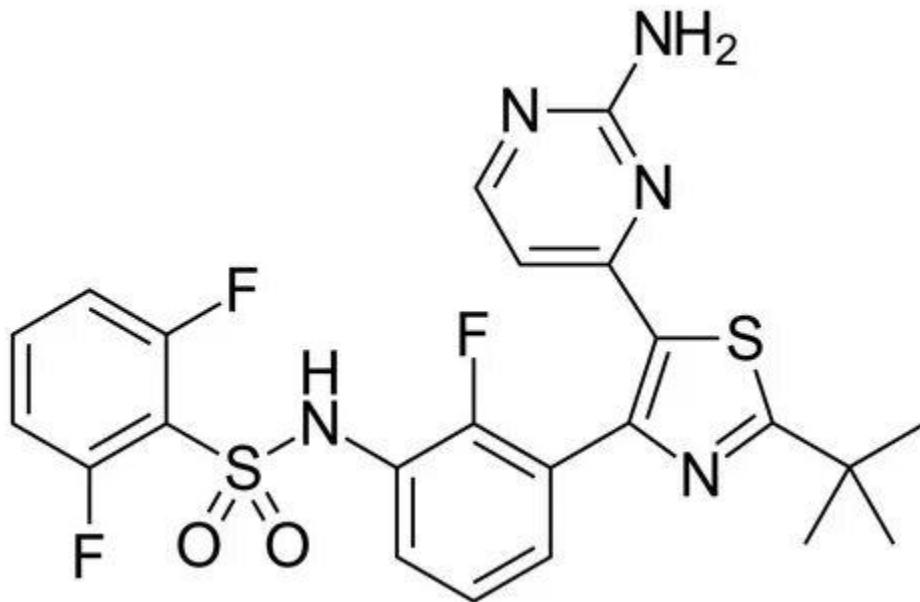
Докинг-скор: **-13.059 ккал/моль**
Полифенол с широким спектром биологической активности. Стабильные водородные связи в сайте связывания NEK7.

Скутелларин

Докинг-скор: **-11.547 ккал/моль**
Флавоноидный гликозид. МД-симуляции подтвердили стабильность комплекса на протяжении всей траектории.



*Zhang H., Lu C., Yao Q. *In silico* study to identify novel NEK7 inhibitors from natural sources by a combination strategy // Mol. Divers. – 2025. – Vol. 29. P. 139–162.

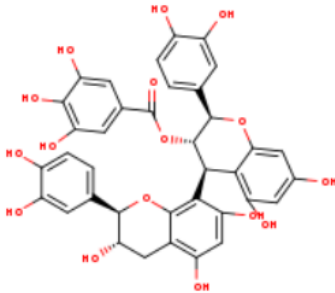
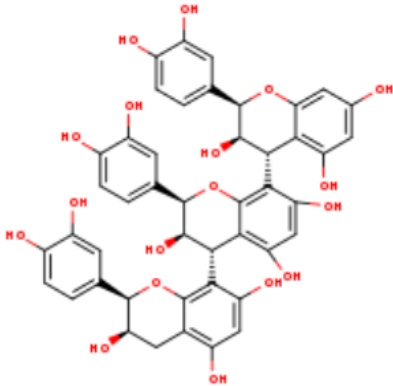


Gscore
-8.2139 ккал/моль*

Дабрафениб — противоопухолевое средство, одобренный FDA
ингибитор NEK7

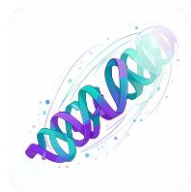
*Aziz M., Ejaz S.A., Tamam N., Siddique F., Riaz N., Qais F.A., Chtita S., Iqbal J. Identification of potent inhibitors of NEK7 protein using a comprehensive computational approach // Sci. Rep. – 2022. – Vol. 12, No. 1. P. 6404.

Среднее значение свободной энергии (MM/GBSA) молекул кандидатов в комплексе с NEK7

Лиганд	Структура лиганда	MM/GBSA
Процианидин В ₂ -3-О-галлат		-71,297
Процианидин С ₁		-33,686

Стабильность и безопасность: Ключевые факторы

Оценка динамической стабильности комплексов и профиля безопасности — обязательные этапы предклинической характеристики кандидатов.



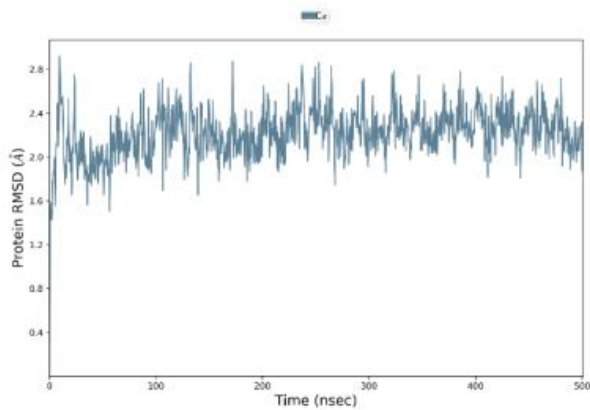
МД-моделирование

Анализ RMSD и RMSF должен показать минимальные конформационные отклонения в течение всего периода симуляции, что свидетельствует о прочной фиксации молекул в сайте связывания.

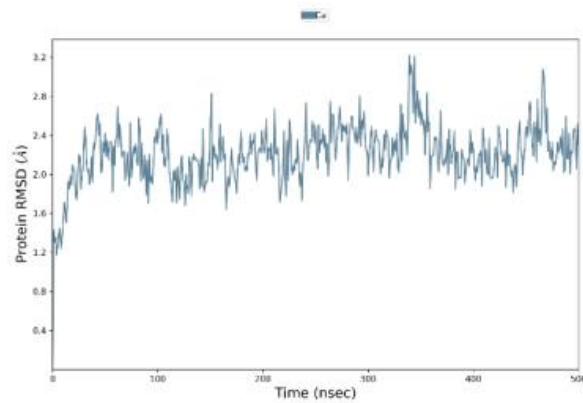


Прогнозирование ADME

Absorption (всасывание)
Distribution (распределение)
Metabolism (метаболизм)
Excretion (выведение)

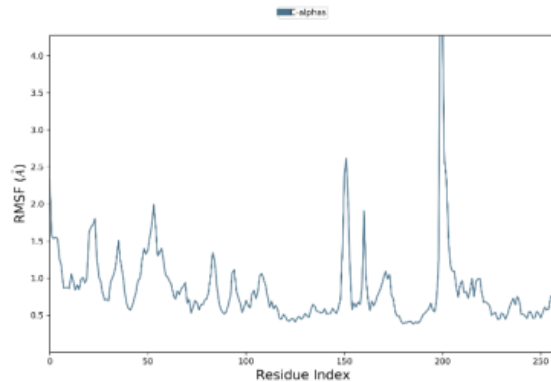


Процианидин В₂ 3-О-галлат

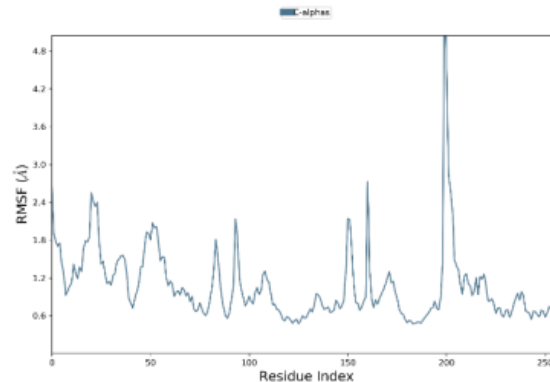


Процианидин С₁

Среднеквадратичные отклонения RMSD для комплексов NEK7- лиганд



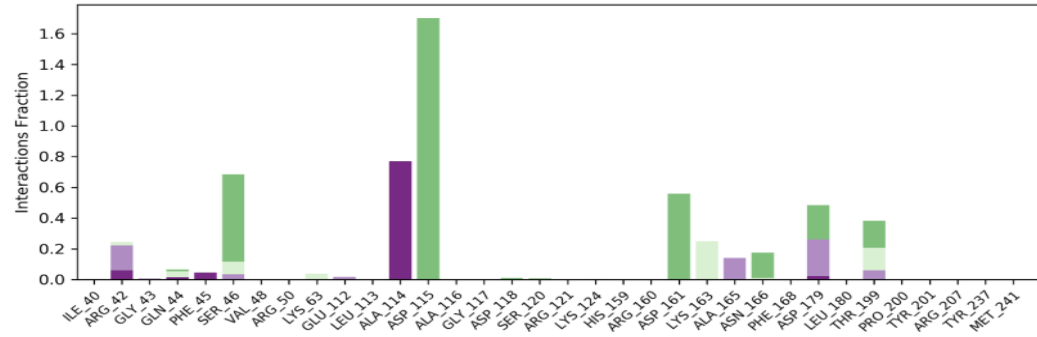
Процианидин В₂ 3-О-галлат



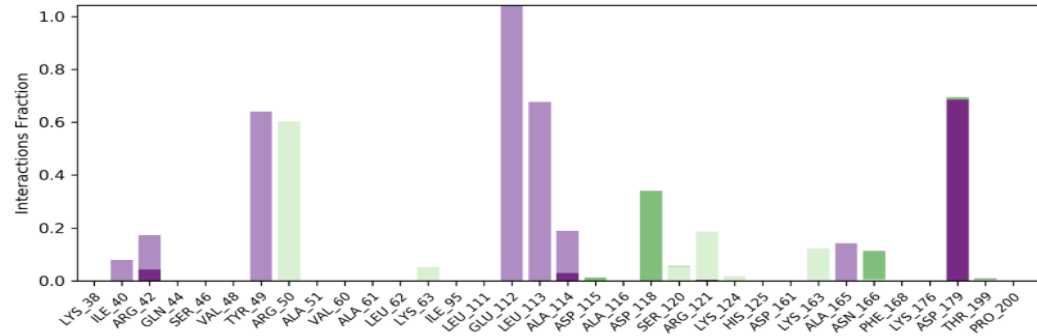
Процианидин С₁

Среднеквадратичное колебание RMSF для комплексов NEK7- лиганд.

Взаимодействие лигандов с аминокислотами NEK7



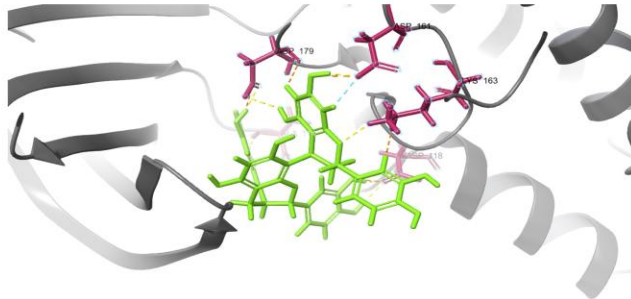
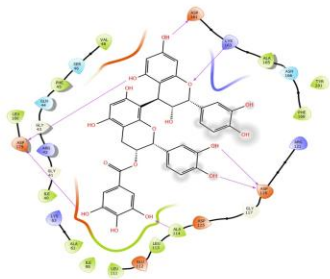
Процианидин В₂ 3-О-галлат



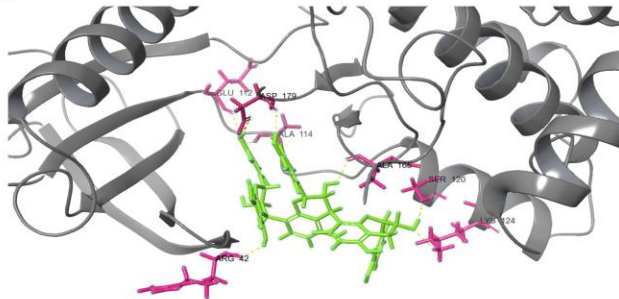
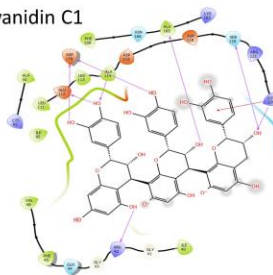
Процианидин С₁

Взаимодействие лигандов с активным центром NEK7

Procyanidin B2



Procyanidin C1



Физико-химические свойства, липофильность, фармакокинетические параметры и синтетическая доступность лигандов

Показатели	Лиганды	
	Процианидин В ₂ -3-О-галлат	Процианидин С ₁
Молекулярная масса	730,62 г/моль	866,77 г/моль
Число акцепторов Н-связей	16	18
Число доноров Н-связей	12	15
TPSA (топологическая площадь полярной поверхности)	287,52 Å ²	331,14Å ²
Липофильность Log $P_{o/w}$	-1,69	-1,9
Log K_p (проницаемость кожи)	-8,25 см/с	-9,24 см/с
Биодоступность	0,17	0,17
Синтетическая доступность	6,02	6,95



Заключение

Настоящее исследование представляет собой первую попытку комплексного вычислительного подхода по выявлению ингибиторов белка NEK7 среди природных соединений, относящихся к группе флаван-3-олов и ПАЦ. Проведённый молекулярный докинг 106 молекул из разработанной нами библиотеки позволил выявить 2 перспективных кандидата, с высокой энергией связывания с активным сайтом белка – процианидин В₂-3-О-галлат и процианидин С₁.

Результаты были подтверждены с помощью исследований молекулярно-динамического моделирования, в которых стабильность и конформационная трансформация белково-лигандных комплексов была обоснована на основании анализа траекторий RMSD и RMSF.

Перспективы и дальнейшие шаги



In vitro валидация

Экспериментальная проверка активности молекул-кандидатов и растительных экстрактов на клеточных моделях.



In vivo исследования

Оценка терапевтической эффективности и фармакокинетического профиля на животных моделях воспалительных заболеваний пародонта.



Повышение биодоступности при наружном применении

Разработка везикулярных систем доставки ингибиторов NEK7



Результаты *in silico* исследования формируют научно обоснованную основу для рациональной разработки противовоспалительных средств нового поколения на основе природных соединений.



Спасибо за внимание!

Мальцева Елена Михайловна
malceva.em@kemsma.ru
+79045704990

