

Captain Dyrk

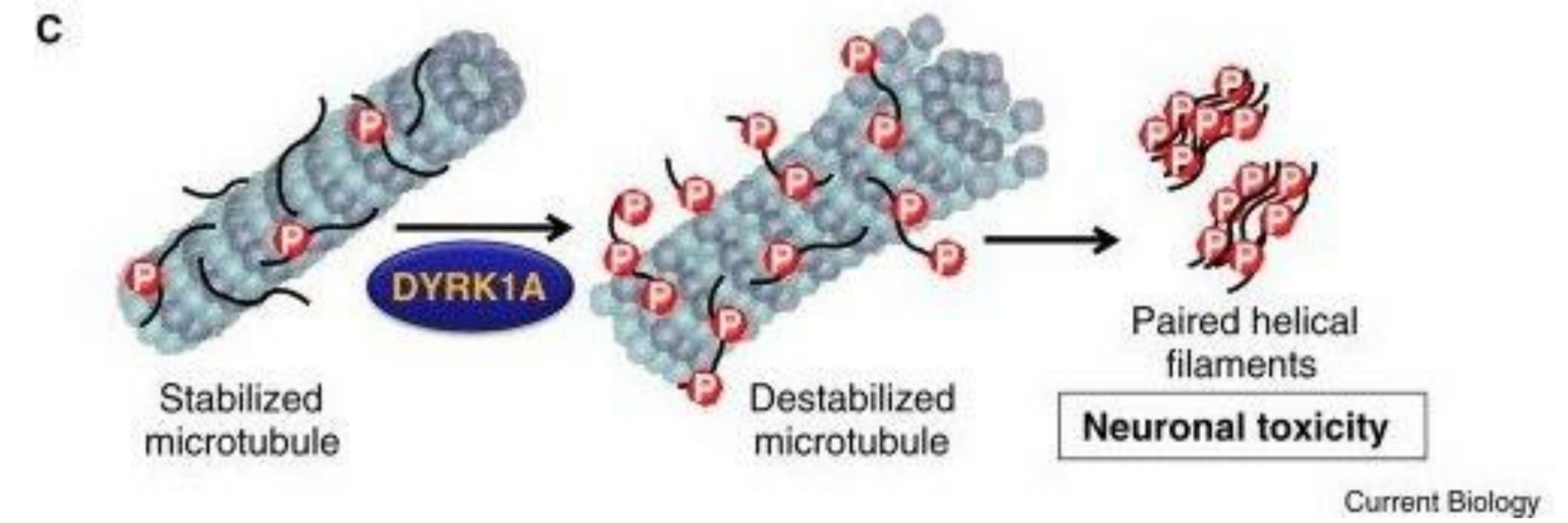
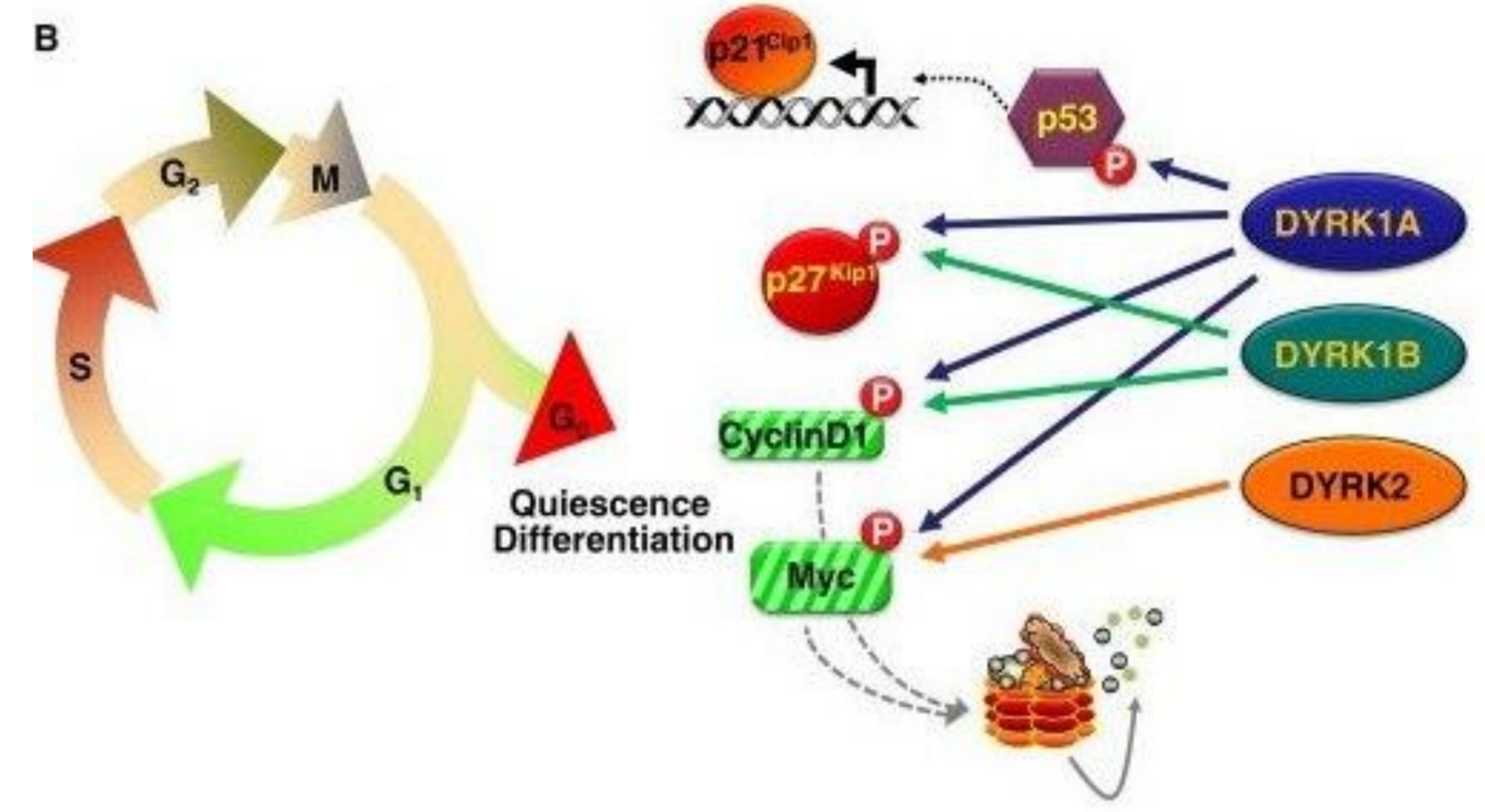
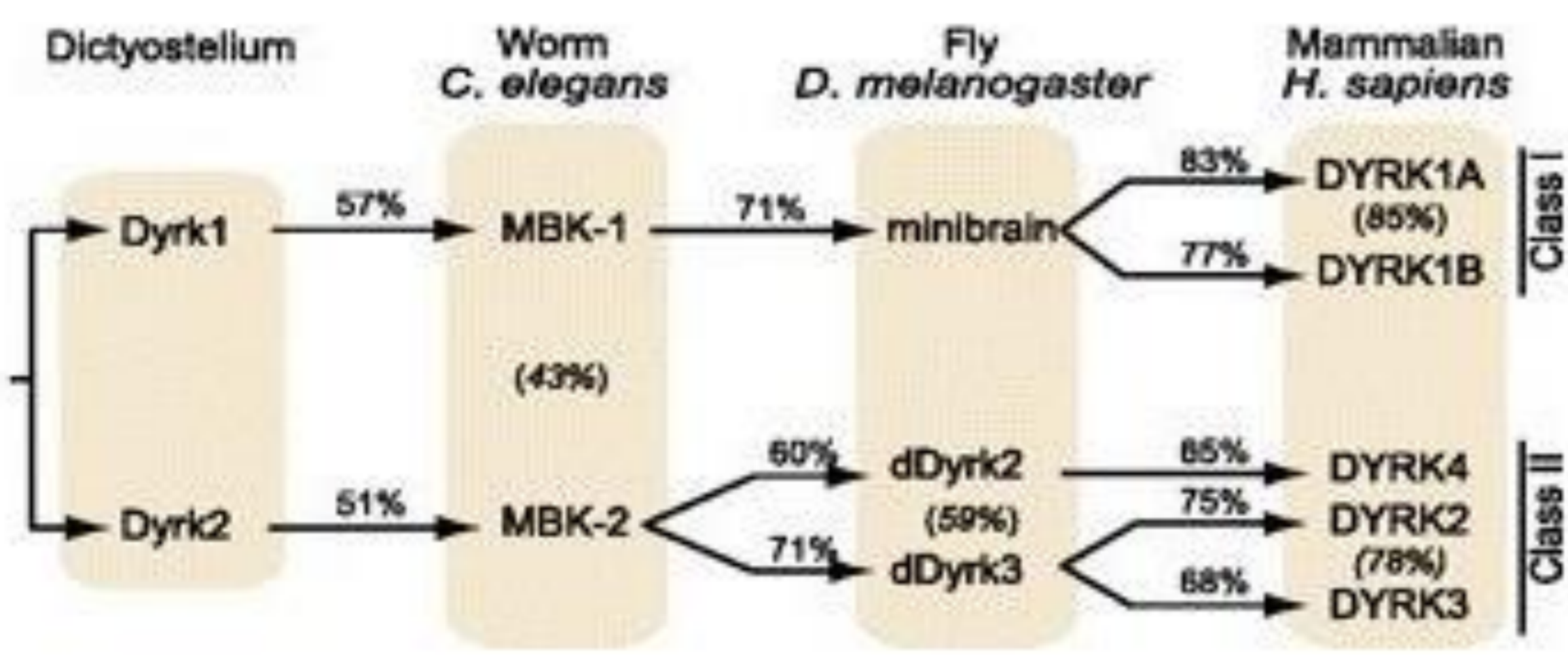


При раковых заболеваниях клетки могут впасть в состояние сна (так называемый quiescence), в этом состоянии они находятся в фазе G₀ клеточного цикла (характеризуется отсутствием клеточного деления) и не реагируют на введение лекарств, однако возможен выход из G₀-фазы при наступлении благоприятных условиях.

Переход клетки в состояние quiescence регулируется, в том числе, DYRK (dual-specificity tyrosine (Y) phosphorylation-regulated kinase). У человека выделяют пять различных видов DYRK.

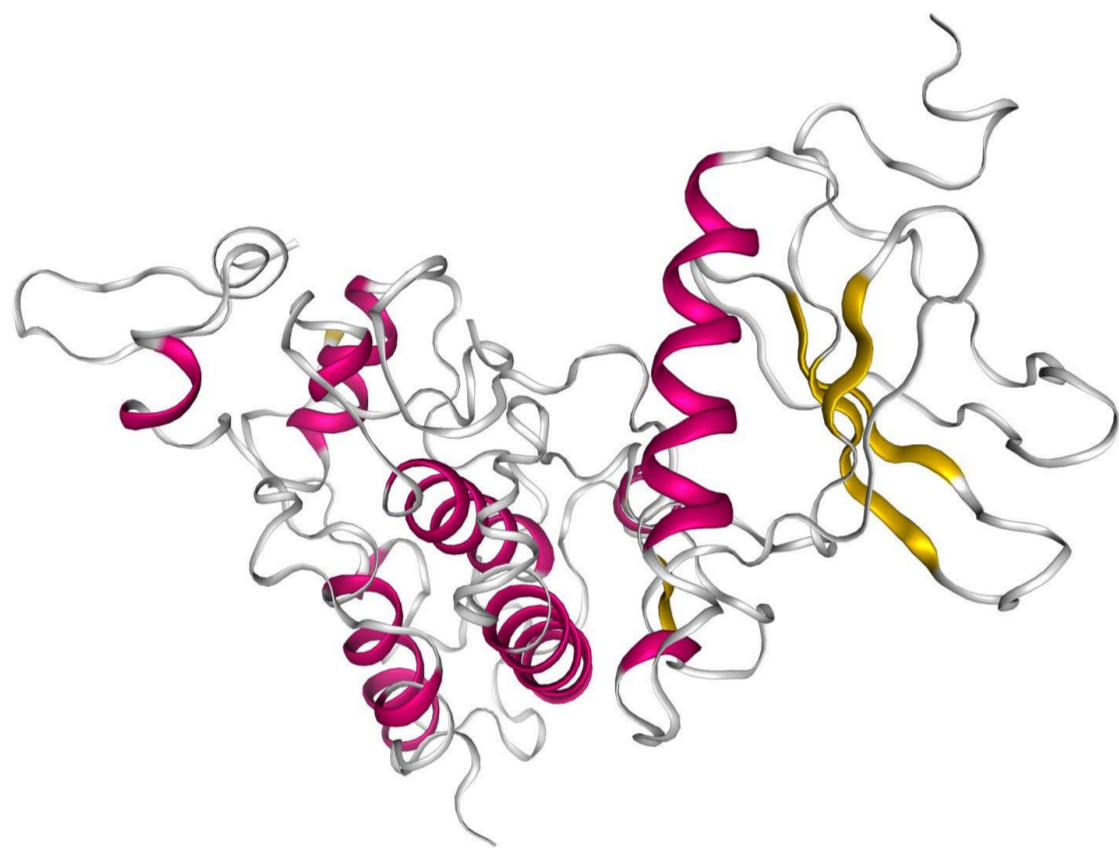
Недавние исследования подтверждают, что ингибирование DYRK является перспективным способом выведения клетки из фазы клеточного сна, для последующей эффективной раковой терапии.^[1]

Cancer cells can exist in a quiescence (dormancy) state, in which they cease dividing while waiting for appropriate environmental conditions to begin proliferation again. DYRKs (dual-specificity tyrosine (Y) phosphorylation-regulated kinases) take part in regulation of the cell transition to G₀-phase. There are five different types of DYRK in mammalian. Recent research states that DYRK-inhibiting can help the cells escape quiescent state. Thus DYRK is a perspective target in cancer treatment.^[1]



DYRK1A

Ogawa, Yasushi, et al. "Development of a novel selective inhibitor of the Down syndrome-related kinase Dyrk1A." Nature communications 1 (2010): 86.



DYRK 1A стимулирует переход клеток в G₀ через фосфорилирование циклина-D3, влияет на DREAM-комплекс (комплекс, отвечающий за репрессию генов клеточного цикла в фазе quiescence)^[2]. Ген DYRK1A локализован на 21-й хромосоме, что приводит к повышенной экспрессии данного белка при синдроме Дауна.^[3]

DYRK 1A stimulates cell-transition to G₀ by phosphorylating cyclin-D3, affects DREAM-complex, which is responsible for cell-cycle gene repression^[2]. DYRK 1A gene is localized on chromosome 21, which leads to overexpression of this gene in Down's syndrome.^[3]

DYRK1B влияет на переход клетки в фазу G₀ через воздействие на циклин-D1 и способен понижать уровень АФК (активных форм кислорода) в клетках, вошедших в quiescence.^{[4],[5]}

DYRK1B stimulates cell-transition to G₀ by influencing Cyclin-D1 biochemical pathway and downregulates ROS (reactive oxygen species) in quiescent state cells.^{[4],[5]}

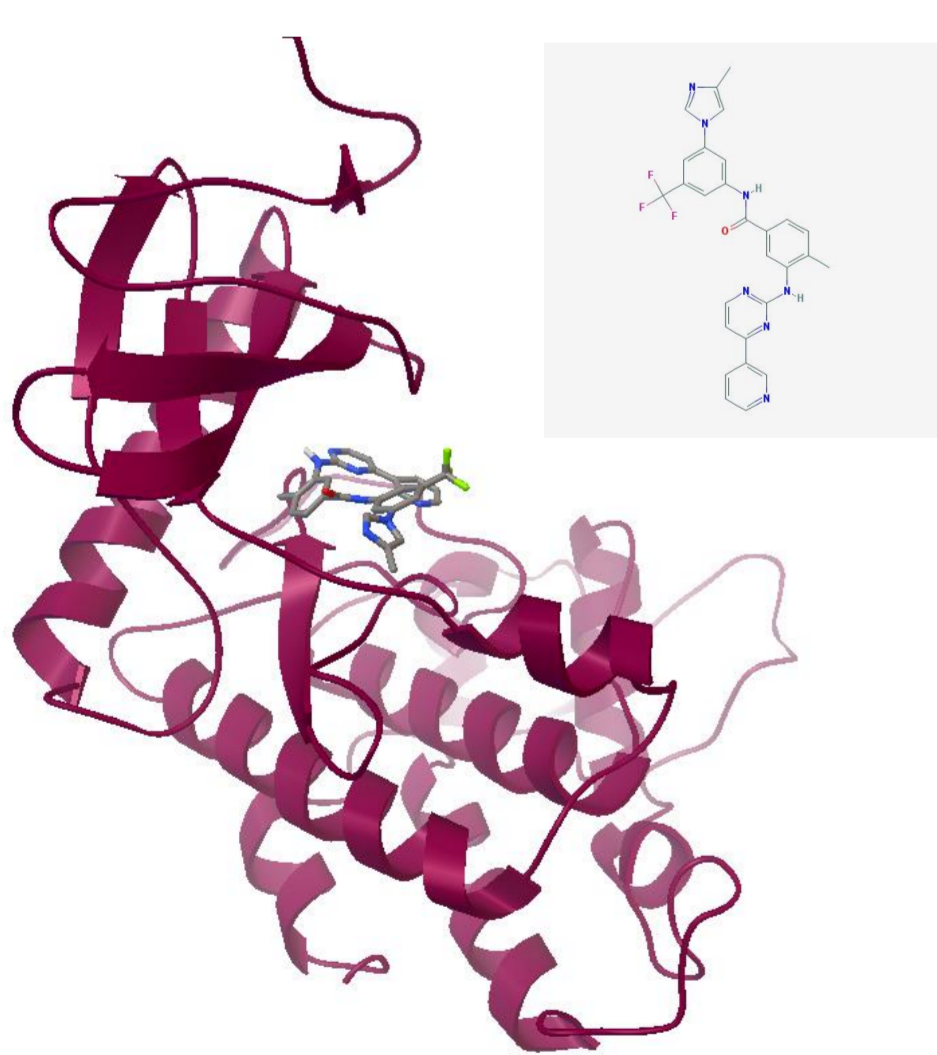
DYRK1B



Results

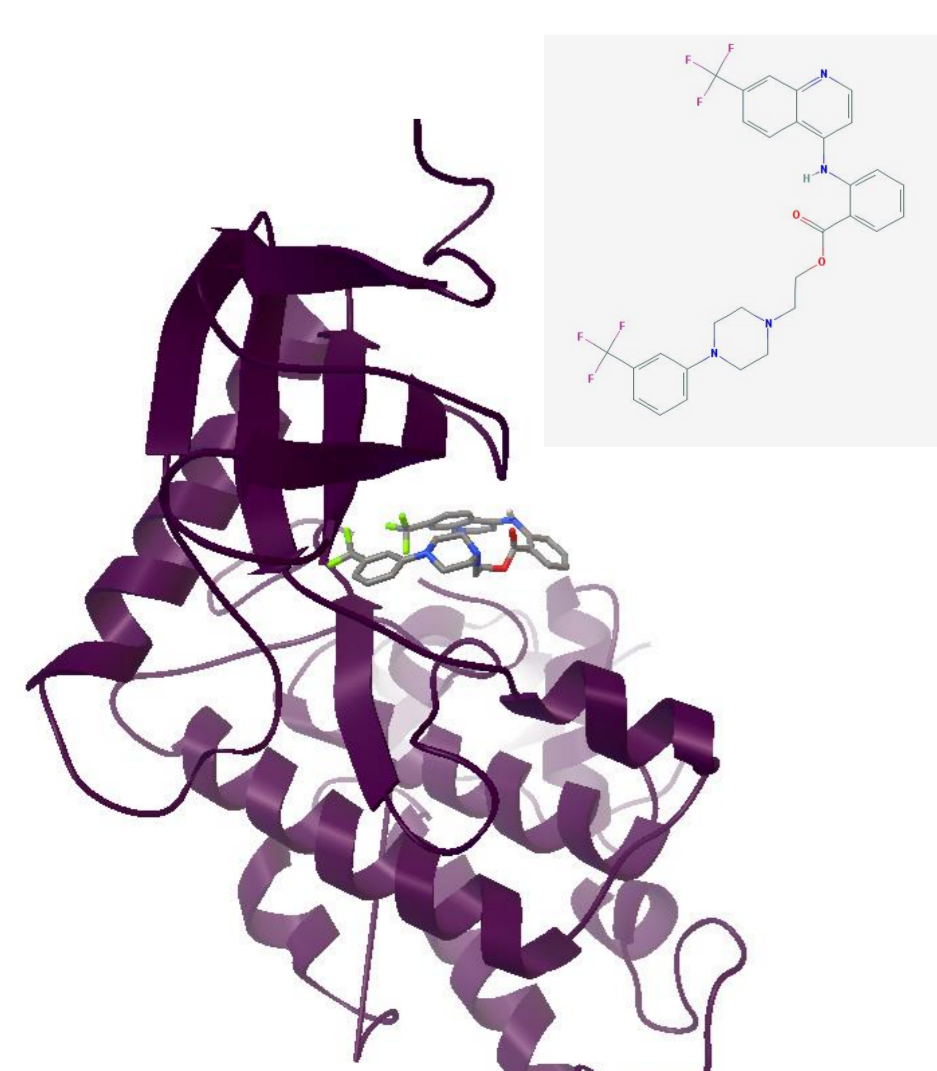
DYRK1B

Docking model with Antrafenine (DB01419)



DYRK1A

Docking model with Nilotinib (DB04868)



Perspective inhibitors that we chose using computer modeling:

Перспективные ингибиторы, выбранные в результате компьютерного моделирования:

DYRK1B			DYRK1A		
DrugBank ID	by NNScore	by vina	DrugBank ID	by NNScore	by vina
	pM	kcal/M		pM	kcal/M
DB05038	199.36	-11.5	DB05038	154.66	-12.1
DB02112	719.39	-12.1	DB03005	80.1	-11.4
DB02633	41.38	-11.3	DB02226	179.26	-11.3
DB03466	514.35	-11.6	DB03957	81.28	-10.9
DB04009	911.96	-11.3	DB01419	80.78	-10.7
DB02741	1.54	-11.7	DB00872	830.22	-12
DB04868	2.48	-11.4	DB03646	418.74	-10.8
DB04030	158.09	-10.9	DB00549	983.52	-11.4
DB01419	430.36	-10.9	DB07326	108.7	-10.3
DB08674	4.34	-12.2	DB08355	437.04	-10.4
DB03005	314.73	-10.8	DB08834	667.24	-10.5
DB02820	2.15	-11	DB08091	224.96	-10.3
DB00503	2.16	-11	DB03063	1.59	-11
DB04016	2.17	-11	DB03072	546.68	-10.4
DB03063	1.37	-10.9	DB04868	1.89	-11.1
DB00872	3.35	-11.1	DB02633	596.1	-10.4
DB00941	278.05	-10.7	DB06589	395.05	-10.3
DB04423	11.18	-12.1	DB08268	599.13	-10.4
DB04881	1.97	-10.9	DB03678	34.46	-10.2
DB04408	12.76	-12.1	DB01879	1.74	-10.9

— approved

1 - Soppa, Ulf, and Walter Becker. "DYRK protein kinases." Current Biology 25.12 (2015): R488-R489.
 2 - Litovchick, Larisa, et al. "DYRK1A protein kinase promotes quiescence and senescence through DREAM complex assembly." Genes & development 25.8 (2011): 801-813.
 3 - Malinge, Sébastien, et al. "Increased dosage of the chromosome 21 ortholog Dyrk1a promotes megakaryoblastic leukemia in a murine model of Down syndrome." The Journal of clinical investigation 122.3 (2012): 948-962.
 4 - Deng, Xiaobing, Daina Z. Ewton, and Eileen Friedman. "Mirk/Dyrk1B maintains the viability of quiescent pancreatic cancer cells by reducing levels of reactive oxygen species." Cancer research 69.8 (2009): 3317-3324.
 5 - Ewton, Daina Z., et al. "Inactivation of mirk/dyrk1b kinase targets quiescent pancreatic cancer cells." Molecular cancer therapeutics 10.11 (2011): 2104-2114.