

Изучение механизма взаимодействия лекарственных препаратов с дегидрофолатредуктазой (DHPR) и с тимидилатсинтазой (TS)

Кашевская Оксана Евгеньевна

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Научный(-е) руководитель(-и) – кандидат химических наук, доцент Лахвич Федор Федорович, Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Введение

Метотрексат является одним из базовых средств при лечении злокачественных новообразований. Противоопухолевые свойства метотрексата объясняют его взаимодействием с дигидрофолатредуктазой (DHPR), при этом ингибируется синтез фолиевой кислоты. Пириметамин взаимодействует с комплексом DHPR и тимидилатсинтазы (TS). Сравнение механизмов взаимодействия пириметамина и метотрексата с комплексом DHFR-TS может способствовать поиску новых эффективных схем лечения злокачественных новообразований различной этиологии. При этом проведение предварительного исследования *in silico*, которое не требует больших материальных и временных затрат является экономически оправданным.

Цель исследования

Изучение механизма взаимодействия лекарственных препаратов с дегидрофолатредуктазой с тимидилатсинтазой для поиска новых малотоксичных схем противоопухолевой терапии

Материалы и методы

Дизайн структур выполнен с помощью специализированных химических программ. Выбор белков-рецепторов проведен из банка данных 3-D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank (PDB). Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью программы Dockingserver

Результаты

Анализ механизма взаимодействия метотрексата с DHPR показал возможность участия TS в процессах пролиферации клеток опухоли. С учетом схожести механизма взаимодействия Метотрексата и Пириметамина, и с учетом того, что действие Метотрексата включает взаимодействие с TS, был проведен сравнительный анализ взаимодействия метотрексата и Пириметамина с DHPR и TS. Была предложена схема механизма противоопухолевого действия. Анализ результатов докинг-моделирования позволяет сделать предположение, что Пириметамин, в отличие от метотрексата, может ингибировать пролиферацию клеток. Это можно объяснить отличием механизма связывания метотрексата и пириметамина с DHFR-TS. Было показано *in silico*, что Пириметамин при связывании образует специфический комплекс с DHFR-TS. При связывании Метотрексата большое значение имеют стерические ограничения из-за размера (по сравнению с Пириметином) и геометрии молекулы.

Выводы

Показал перспективность разработки новых схем лечения опухолей с использованием данных лекарственных средств. Механизм противоопухолевого действия Метотрексата и Пириметамина отличается из-за специфики строения комплекса с DHFR-TS. Варьирование заместителей и стереохимии в структуре пириметамина является эффективным направлением поиска новых противоопухолевых средств. Изучение механизма взаимодействия Пириметамина с DHFR-TS представляет также интерес в понимании его противопротозойного действия.