

Дизайн новых ингибиторов тимидилат синтазы и изучение зависимости структура-биологическая активность *in silico*

Кульчик Андрей Александрович,

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

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

Введение

Ингибиторы тимидилатсинтазы применяются при лечении злокачественных опухолей. Ряд новых лекарственных средств были разработаны как антиметаболиты фолиевой кислоты, и соответственно включают модификацию гетероциклического и бокового фрагментов. Синтез *in vitro* большого числа новых соединений для последующего скрининга их биологической активности на культурах клеток является сложным и дорогостоящим процессом. Моделирование с помощью компьютерных программ, в частности молекулярного докинга, *in silico* существенно сужает число претендентов для синтеза *in vitro* и изучения биологической активности *in vivo*. Это повышает экономическую эффективность исследований по поиску новых противоопухолевых лекарственных средств.

Цель исследования

Дизайн структуры новых ингибиторов тимидилатсинтазы и изучение зависимости структура-биологическая активность *in silico*

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

Был проведен молекулярный дизайн соединений, химическая структура которых близка к 5,10-метилентетрагидроfolату (5,10-МТГФ), являющегося коферментом в реакции синтеза тимидина тимидилатсинтазой. Варьирование структуры включало изменение структуры циклических фрагментов и раскрытие циклов. В частности, был проведен сравнительный анализ структур 5,10-МТГФ с Пеметрекседом, применяемым в химиотерапии как ингибитор тимидилатсинтазы. В результате анализа были выявлены фрагменты, отвечающие за связывание с ферментом, а также реакционный фрагмент. В рамках дизайна варьировали реакционный фрагмент, цикл, сопряженный с пиримидиновым, «мостик» между пирролидиновым и пиперидиновым фрагментами. Для предложенных структур изучена зависимость структура-биологическая активность *in silico* с использованием программы молекулярного докинга Dockingserver. Установлено, что соединения с сопряжением пиперидинового и пиримидинового цикла, как правило, имеют большую энергию связывания, чем аналоги, содержащие пирролидиновый цикл. Наибольшая энергия связывания и наименьшая константа ингибирования показана для 4-[2-амино-[2,3-с]пирролидино-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-4(1H)-онил]-2-бензамидопентандиовой кислоты (8.58 Kcal/mol; $K_i = 514.77$ nM).

Выводы

Зависит от природы и взаимного положения функциональных групп. Наибольшее связывание с рецептором характерно для миметиков на основе 2-амино-5,6,7,8-тетрагидропиридо[2,3-d]пиримидин-4(1H)-она. Проведен дизайн синтеза перспективных ингибиторов тимидилатсинтазы. Рассмотренная серия аналогов ингибиторов тимидилатсинтазы представляет потенциальный интерес при разработке новых лекарственных препаратов.