

К. И. Карчевская, Д. И. Протченко
ПРОТИВООПУХОЛЕВАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕРАНИОЛА
Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Ф. Ф. Лаквич

*Кафедра биоорганической химии,
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

K. I. Karchevskaya, D. I. Protchenko
ANTITUMOR ACTIVITY OF GERANIOL
Supervisor: Ph.D. in Chemistry, associate professor T. T. Lakhvich
*Department of Bioorganic chemistry,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Резюме. В данной статье показаны результаты взаимодействия гераниола и 21 белка организма человека, установлено влияние данного монотерпена на ингибирование клеточного цикла. Продемонстрирована перспективность использования эфирных масел для лечения новообразований.

Ключевые слова: гераниол, противоопухолевая активность, клеточный цикл, молекулярный докинг.

Resume. This article shows the results of the interaction of geraniol and 21 proteins of the human body, the direct effect of this monoterpene on the inhibition of the cell cycle has been established. Demonstrated the promise of using essential oils for the treatment of tumors.

Key words: geraniol, antitumor activity, cell cycle, molecular docking.

Актуальность. По данным ВОЗ в 2018г. было зарегистрировано 18 млн случаев раковых заболеваний и 9,6 млн смертельных случаев. Ранее для лечения злокачественных новообразований была предложена комбинированная терапия с использованием основных компонентов эфирных масел, или лечение, основанное только на применении данных химических соединений, т.к. эфирные масла обладают антимуtagenными, антипролиферативными, антиоксидантными и детоксицирующими способностями, действующими на различные процессы в раковой клетке [1,2]. Одним из распространённых компонентов, входящих в состав эфирных масел, является гераниол – представитель монотерпенов, бесцветная или светло-жёлтая жидкость, входящая в состав розового и лимонграсового масел. Благодаря своему противоопухолевому действию, гераниол может быть использован для увеличения эффективности лечения раковых заболеваний.

Цель: Изучить влияние гераниола на синтез белков циклинов, циклинзависимых киназ, их ингибиторов и выяснить как это влияет на замедление процессов малигнизации.

Задачи:

1. Провести выборку структур белков, относящихся к циклинам, циклинзависимым киназам, их ингибиторам и комплексам циклин-циклинзависимая киназа при помощи программы Protein Data Bank (PDB).

2. Создать структуру гераниола с помощью программы Chem Office.

3. Оценить энергию связывания гераниола с выбранными белками *in silico* и сделать соответствующие заключения о ингибирующей способности гераниола.

Материалы и методы. В нашей работе было проведено исследование взаимодействия гераниола с субстратом *in silico* (молекулярный докинг) с использованием программы для молекулярного моделирования Dockingserver. Выбор белка-фермента был проведен из банка данных 3-D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank (PDB). Дизайн субстрата создавался при помощи специализированного химического программного обеспечения Chem Office.

Результаты и обсуждение. Клеточный цикл – круговой процесс, разделенный на несколько фаз. Каждой фазе соответствует определенный белок – циклин. При связывании данного белка с другим белком – циклинзависимой киназой – образуется комплекс, который активирует свою фазу.

Среди белков, использованных в работе, есть ингибиторы циклинзависимых киназ, есть комплексы циклиновициклинзависимых киназ и отдельно циклинзависимые киназы (таблицы 1).

Табл. 1. Результаты взаимодействия гераниола с подобранными структурами

Белок	Свободная энергия связывания, kcal/mol	Расшифровка структуры белка
6ath	-5.11	Cdk2/cyclin A/p27
1jsu	-4.60	P27(KIP)/CYCLIN A/CDK2
2dsl	-4.35	CDK2 с ингибитором CDK4
2w99	-4.27	CDK4-Cyclin D
4aua	-3.98	CDK6
3nup	-3.94	CDK6 с ингибитором CDK
4y72	-3.91	CDK1/Cyclin B с ингибитором CDK
5uq3	-3.85	CDK2 с p27
6gu2	-3.74	CDK1/CyclinB/Cks2 с ингибитором CDK
4ez5	-3.74	CDK6 с ингибитором CDK
2w96	-3.70	CDK4-Cyclin D
1h27	-3.59	Cdk2/cyclin A/p27
5iey	-3.55	CDK2 с ингибитором CDK
6gue	-3.49	Cdk2/cyclin A с ингибитором CDK (AZD5438)
3pxy	-3.47	CDK2 с ингибитором CDK (JWS648)
3ts8	-3.01	p53, связанный с p21
2ast	-2.90	Skp1-Skp2-Cks1/p27
4yc6	-2.60	CDK1/CKS1
1pye	-2.39	CDK2 с ингибитором CDK
6guk	-2.04	CDK2 с ингибитором CDK1 (CGP74514A)
3a99	-0.24	PIM1/p27

Исходя из полученных данных было выявлено, что наибольшее взаимодействие гераниола наблюдается с **6ath (Cdk2/cyclin A/p27; -5.11 kcal/mol)** – комплекс циклин А-Cdk2 с геном p27, который опосредует остановку клеточного цикла на границе фаз G1/S. p27 – ген, который может связываться отдельно с циклином или комплексом циклин-циклинзависимая киназа и приводить к остановке клеточного цикла в определенной фазе за счёт ингибирования CDK (циклинзависимой киназы)[4]. CDK2 – циклинзависимая киназа, которая необходима для перехода от G1 к S фазе клеточного цикла, это происходит посредством связывания сначала CDK2 с циклином E, что позволяет перейти от G1 к S фазе, а затем циклин А заменяет циклин E и уже он становится связанным с CDK2, что обеспечивает успешное прохождение S фазы. Cyclin A – входит в состав семейства циклинов, группы белков, которые участвуют в регуляции клеточного цикла и является единственным циклином, который может регулировать несколько фаз клеточного цикла, в зависимости от того с какой циклинзависимой киназой связывается циклин А. Гераниол снижает экспрессию циклинзависимой киназы и увеличивает экспрессию p27[1, 5].

Также значительное взаимодействие было выявлено с **1jsu (P27(KIP1)/CYCLIN A/CDK2 COMPLEX; -4.60 kcal/mol)** – комплекс ингибитора циклин-зависимой киназы p27, связанного с комплексом циклина А-Cdk2. Гераниол действует аналогично предыдущему примеру [5].

Взаимодействие с **2W99 (Crystal Structure of CDK4 in complex with a D-type cyclin; -4.27 kcal/mol)** - комплекс циклин D-циклинзависимая киназа 4, является ключевым регулятором перехода через G1 фазу клеточного цикла. Гераниол, связываясь с данным комплексом может выступать в роли ингибитора при неконкурентном или аллостерическом ингибировании или препятствовать фосфорилированию, которое необходимо для активации любых комплексов циклин-циклинзависимая киназа, а также снижать экспрессию CDK [1, 3].

Следует также отметить взаимодействие с **3ts8 (-3.1 kcal/mol)** – комплекс p53 с p21. p21 – ингибитор CDK, способен ингибировать все комплексы циклин-CDK, но в первую очередь связан с ингибированием CDK2. Доказано, что высокое содержание p21 переводит клетки в состояние покоя, а недостаток вызывает интенсивную пролиферацию. p53 – супрессор образования опухоли. Он препятствует опухолевой трансформации запуская программированную гибель клеток (апоптоз) или активируя временную остановку клеточного цикла. На основании доказанных данных на влияние экспрессии белка p27, можно предположить, что гераниол также воздействует на экспрессию p21 и p53, влияя таким образом на интенсивность деления клеток.

Выводы:

Исследование *in silico* показало, что наибольшая величина энергии связывания гераниола наблюдается с CDK2, CDK4, CDK6, а также с ингибиторами CDK (p21, p27). Данные взаимодействия приводят к уменьшению пролиферации раковых клеток посредством снижения экспрессии данных белков. Также было выявлено взаимодействие с супрессором опухолеобразования p53, увеличение экспрессии которого также приводит к необратимой остановке клеточного цикла на границе фаз G₁/S. Полученные данные можно использовать для разработки комбинированной терапии лечения

раковых заболеваний.

Литература

1. Anticancer Properties of Essential Oils and Other Natural Products / K. Blowman, M. Magalhães, M. F. L. Lemos и др. // The Scientific World Journal. – 2018. – С.12.
2. Antitumor Activity of Monoterpenes Found in Essential Oils / Marianna Vieira Sobral, Aline Lira Xavier, Tamires Cardoso Lima и др. // The Scientific World Journal. – 2014. – С.35.
3. The antitumor effects of geraniol: Modulation of cancer hallmark pathways / Minsoo ChO, Insuk So, Jung Nyeo Chun // International Journal of oncology. – 2016. - №48. – С.1772-1782.
4. WIKIPEDIA [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://en.wikipedia.org/wiki/CD-KN1B>. (дата обращения: 07.02.2019).
5. Лацерус Л.А., Барышников А.Ю. Противоопухолевая активность терпеноидов семейства PINACEAE и потенциальные мишени их действия / Лацерус Л.А., Барышников А.Ю. // Российский биотерапевтический журнал. – 2012. - №3. – С.9-14.