

А. Ю. Харлап

**ДИЗАЙН НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ДИГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ
И ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ СТРУКТУРА-БИОЛОГИЧЕСКАЯ
АКТИВНОСТЬ IN SILICO НА ОСНОВЕ ПЕМЕТРЕКСЕДА**

Научный руководители: канд. хим. наук, доц. Ф. Ф. Лахвич

Кафедра биоорганической химии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

A. Y. Kharlap

**DESIGN OF NEW DIHYDROPHOLOTREDUCTASE INHIBITORS AND
STUDYING THE DEPENDENCE OF STRUCTURE-BIOLOGICAL ACTIVI-
TY IN SILICO ON THE BASIS OF PEMETREXID**

Supervisor: Ph.D. in Chemistry, associate professor T. T. Lakhvich

Department of Bioorganic chemistry,

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В данной работе изучена зависимость структура-ингибирующая активность миметиков пеметрекседа по отношению к дигидрофолатредуктазе при помощи молекулярного докинга

Ключевые слова: антифолаты, дигидрофолатредуктаза, лиганд, миметики пеметрекседа, молекулярный докинг, противоопухолевая активность, фермент.

Resume. The structure-inhibitory activity dependence of pemetrexid mimetics to dihydropholotreductase in molecular docking modelling have been studied.

Key words: antifolates, dihydrofolate reductase, ligand, pemetrexid mimetics, molecular docking, antitumor activity, enzyme.

Актуальность. С 1940-х годов антифолаты играют важную роль в химиотерапии злокачественных, микробных, паразитарных и хронических воспалительных заболеваний. Антипролиферативная активность антифолатов основывается на ингибировании ключевых ферментов в метаболизме фолатов, что ведёт к обрыву биосинтеза пурина и тимидилата, ингибированию репликации ДНК и смерти клетки.

При помощи молекулярного моделирования (*in silico*) [1] можно предсказать наиболее выгодную конформацию, при которой образуется устойчивый комплекс рецептор-лиганд, и взаимное положение субстрата и лиганда, а также основные физико-химические показатели данного взаимодействия. Это помогает ограничить количество структур для дальнейших доклинических и клинических испытаний, а также экономит материальные и временные ресурсы.

В данном исследовании была изучена зависимость ингибирующей активности миметиков пеметрекседа по отношению к дигидрофолатредуктазе от природы заместителя *in silico* для последующей разработки новых лекарственных средств.

Цель: Дизайн новых ингибиторов дигидрофолатредуктазы на основе пеметрекседа *in silico*.

Задачи:

- 1) Предложить структуры новых ингибиторов дигидрофолатредуктазы.

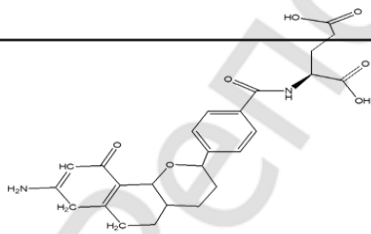
2) Изучить зависимость структура-биологическая активность *in silico*.

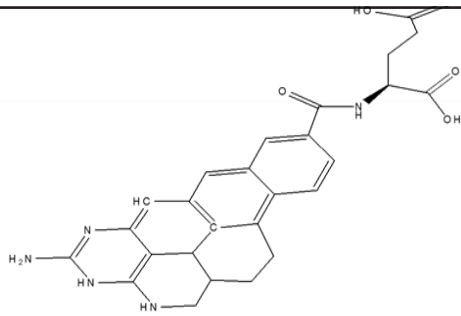
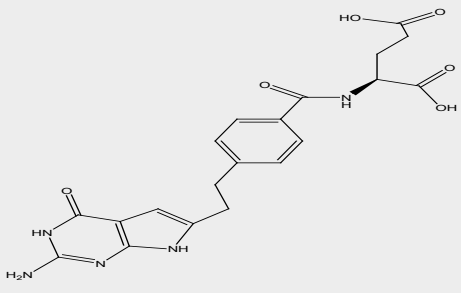
Материалы и методы. Дизайн структур выполнен с помощью специализированных химических программ ChemOffice. Выбор белков-рецепторов проведен из банка данных 3D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank (PDB ID: 3GHW). Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью программы Dockingserver [3] с использованием полуэмпирического метода расчётов квантовой химии PM6, метода геометрической оптимизации MMFF94 и метода расчёта заряда Gasteiger при значении pH 7.0. Было проанализировано 99 различных структур.

Результаты и их обсуждение. Дигидрофолатредуктаза — один из ключевых ферментов во внутриклеточном метаболизме фолатов, необходимый для восстановления дигидрофолиевой кислоты до активной коферментной формы витамина — тетрагидрофолиевой кислоты.

Дигидрофолиевая кислота образуется в процессе каталитического превращения дУМФ в дТМФ, осуществляемого при участии фермента тимидилат-синтетазы. Дигидрофолатредуктаза затем восстанавливает дигидрофолиевую кислоту до тетрагидрофолиевой кислоты, которая может снова быть использована в каталитических реакциях, опосредуемых той же тимидилат-синтетазой или другим фолат-зависимым ферментом. При ингибировании данного процесса нарушается синтез пиримидиновых азотистых оснований, а следовательно и репликация ДНК, в том числе и в опухолевых клетках. В качестве ингибиторов дигидрофолатредуктазы используются в том числе и антифолаты, которые имеют схожую с фолиевой кислотой структуру, но мешают протеканию катализируемой ферментом реакции. Одним из известных антифолатов, применяемых сегодня в комбинации с цисплатином в химиотерапии плевральной мезотелиомы и немелкоклеточного рака лёгких является пеметрексед. В ходе работы было смоделировано взаимодействие пеметрекседа с дигидрофолатредуктазой. Было предложено 99 различных структур веществ для взаимодействия с дигидрофолатредуктазой. Результаты взаимодействия пеметрекседа и лучших структур приведены в таблице 1.

Табл. 1. Результаты взаимодействия пеметрекседа

Вещество	Энергия связывания, ккал/моль	Константа ингибирования
	-12.10	1.34 nM

	-12.50	688.48 pM
<p>Пеметрексед</p> 	-9.22	175.26 nM

При анализе зависимости структура/биологическая активность наблюдались следующие закономерности:

1) Соединения, в состав которых входят шестичленные циклы, как правило, имеют большую энергию связывания, чем аналоги, содержащие пятичленные циклы, что, вероятно, связано с большей конформационной лабильностью молекул.

2) Введение объёмных заместителей по отдельности существенно не сказывается на активности молекулы, однако, при введении нескольких групп наблюдается резкое снижение активности соединения.

3) Введение электроноакцепторных заместителей снижает энергию связывания и увеличивает константу ингибирования

Выводы:

1 Полученные соединения на основе пеметрекседа могут служить потенциальными ингибиторами дигидрофолатредуктазы.

2 Соединения, в состав которых входят шестичленные циклы, как правило, имеют большую энергию связывания.

3 С увеличением энергии связывания, значение константы ингибирования уменьшается.

4 Введение электроноакцепторных заместителей снижает энергию связывания и увеличивает константу ингибирования.

5 Энергия связывания зависит от пространственной свободы молекулы соединения.

Литература

- 1) Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications / D.B. Kitchen, et al // Nature Reviews. Drug Discovery. – 2004. – №11. – P. 935–949.
- 2) DockingServer [Электронный ресурс]. – Режим доступа к ресурсу: <http://www.dockingserver>.

com/web/.

3) Protein Data Bank [Электронный ресурс]. – Режим доступа к ресурсу: <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>.

4) Поддубная, И.В. Роль пеметрекседа (Алимта) в лечении распространенного неплоскоклеточного немелкоклеточного рака легкого / И.В. Поддубная // Современная онкология – 2009. - N 3.-С.62-68.

Репозиторий БГМУ