

Галуц С. А.

**ДИЗАЙН ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗЫ CDK8 НА ОСНОВЕ
РЕСВЕРАТРОЛА И ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ
СТРУКТУРА—БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ IN SILICO**

Научные руководители канд. хим. наук, доц. Лахвич Ф. Ф.

Кафедра биоорганической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Дезорганизация сигнального пути Wnt является одной из причин возникновения злокачественных новообразований (колоректального рака, плоскоклеточного рака пищевода, гепатоцеллюлярной карциномы, желудочной аденокарциномы и др.). В то же время повышенная концентрация ключевого компонента Wnt— β -катенина связана с увеличением экспрессии циклин-зависимой киназы CDK8, которая является также участником других метаболических путей, характерных при развитии опухолей. Таким образом, дизайн целевых структур для связывания с CDK8 может привести к открытию биологически активных веществ, потенциальных противоопухолевых лекарственных средств. В нашем исследовании был проведён молекулярный докинг малых молекул на основе структуры ресвератрола, связывающихся с CDK8. Т.к. ресвератрол имеет противоопухолевые и многие другие полезные свойства, но низкую биодоступность, мы внесли изменения в его строение.

Цель: дизайн малых молекул—ингибиторов циклин-зависимой киназы CDK8 на основе структуры ресвератрола.

Материалы и методы. Дизайн молекул выполнен с помощью специализированных химических программ ChemOffice. Выбор белка-фермента проведён из банка данных 3-D структур белков и нуклеиновых кислот ProteinDataBank (PDB). Молекулярный докинг in silico осуществлён с помощью программы Docking server.

Результаты и их обсуждение. В результате молекулярного докинга выявлены молекулы, имеющие сильную афинность к CDK8. Было выявлено, что наиболее сильное связывание имеют молекулы, где не прерывается система сопряжения бензольных колец и двойной связи. Наименьшая энергия связывания наблюдается для (E)-1,3-дихлоро-5-(4-хлорофенил)этинил)бензола (-11.00 Kcal/mol, $K_i=23,54$ nM).

Выводы. В результате исследования были выявлены молекулы-структурные аналоги ресвератрола, имеющие сильное связывание с CDK8; установлена зависимость структура-биологическая активность. Полученные результаты могут явиться основой для дизайна веществ для дальнейшего использования в качестве лекарственных средств.