

**Я. Н. Зябко, П. А. Скалозуб**  
**ДИЗАЙН ИНГИБИТОРОВ**

**ПОЛИ(АДФ-РИБОЗА)-ПОЛИМЕРАЗЫ И КОНФОРМАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ  
КОМПЛЕКСА ОЛАПАРИБ-ARTD2(PARP2) - БИОЛОГИЧЕСКАЯ  
АКТИВНОСТЬ IN SILICO**

*Научный руководитель канд. хим. наук, доц. Ф. Ф. Лахвич*  
*Кафедра биоорганической химии,*  
*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**J. N. Ziabko, P. A. Skalozub**  
**DESIGN OF INHIBITORS**

**POLY (ADP-RIBOSE) - POLYMERASES AND CONFORMATIONAL ANALYSIS  
OF THE OLAPARIB-ARTD2(PARP2) COMPLEX-BIOLOGICAL ACTIVITY IN  
SILICO**

*Tutor PhD in Chemistry, associate professor T. T. Lakhvich*  
*Department of Bioorganic chemistry,*  
*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** В ходе проведения ряда химических модуляций были получены результаты, которые могут быть полезны в дальнейшей разработке новых лекарств.

**Ключевые слова:** молекулярный докинг олапариб, поли (АДФ-рибоза)-полимераза.

**Abstract.** A number of chemical modulations have produced results that may be useful in the further development of new drugs.

**Keywords:** molecular docking, olaparib, poly [ADP-ribose] polymerase (PARP).

**Актуальность.** Известно, что нарушения в комплексе репарации ДНК приводят к возникновению ряда злокачественных опухолей. К этой группе относятся заболевания, связанные с генами BRCA1 и BRCA2. Мутации в данных генах провоцируют значительную часть всех известных случаев рака груди, а также большинство случаев наследственного рака яичников у женщин. У мужчин мутации в данных генах коррелируют с раком простаты и в редких случаях раком молочной железы. Химиотерапия рядом лекарственных средств (олапариб, велипариб, инипариб, рупариб и др.) приводит к ингибированию активности поли(АДФ-рибоза)-полимеразы (PARP). Использование данных лекарственных средств одобрено только для пациентов с мутациями BRCA1 или BRCA2 и с прогрессирующим заболеванием, устойчивым к другим методам лечения. Дизайн аналогов данных веществ с потенциально более широким спектром действия и меньшими побочными эффектами и изучение зависимости структуры – биологическая активность *insilico*, а также разница в афинности различных конформаций представляет рациональный подход к поиску новых потенциальных лекарственных средств, и поэтому является актуальным и практически значимым исследованием.

**Цель:** провести дизайн, изучить зависимость структуры - биологическая активность для Олапариба по отношению к (HUMAN ARTD2 (PARP2) и определить

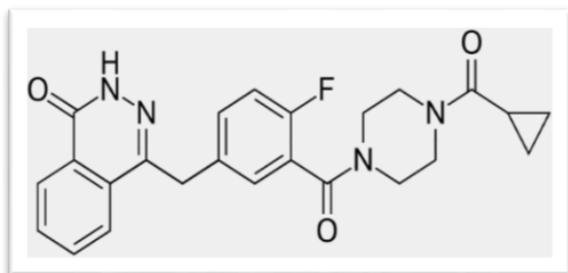


Рис. 1 – химическая формула Олапариб

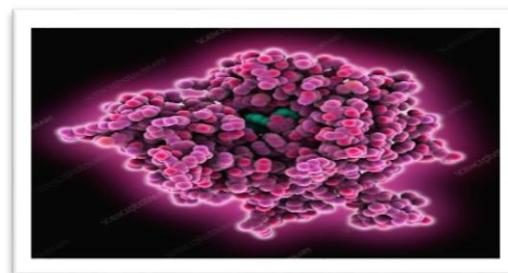


Рис. 2- Human ARTD2 при взаимодействии с Olaparib, молекулярная модель

наиболее выгодное взаимное положение субстрата (HUMAN ARTD2 (PARP2) и лиганда (олапариб) для образования наиболее устойчивого комплекса *in silico*.

**Материал и методы.** Проведён систематический поиск информации в базе данных PubMed и библиографиях научных журналов США, Англии, Германии. 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). Исследование *in silico* проводилось с использованием ресурсов Dockingservers с использованием метода полуэмпирического квантово-химического анализа PM6, метода геометрической оптимизации MMFF94 и метода расчета заряда Гастейгера при pH 7,0.

**Результаты и их обсуждение.** Была исследована *in silico* биологической активности Олапариба при взаимодействии с HUMAN ARTD2(PARP2). Мы установили зависимость биологической активности от строения и природы функциональных групп лигандов. При исследовании *in silico* нами были выявлены конформации олапариба, которые обеспечивают наибольшую и наименьшую афинность лиганда к субстрату - HUMAN ARTD2(PARP2). Были выявлены конформации-лидеры, а также связь между характером связывания и строением соединения.

Табл. 1. Выборочные результаты с мин. и макс. показателями

Опыт, №	Свободная энергия связывания	Постоянная ингибирования	Электростат. энергия	Полная Интермолекул. Энергия
1	-7.85 kcal/mol	1.75 uM	-0.12 kcal/mol	-10.06 kcal/mol
2	-9.75 kcal/mol	70.90 nM	+0.01 kcal/mol	-10.44 kcal/mol
3	-7.35 kcal/mol	4.12 uM	-0.00 kcal/mol	-9.78 kcal/mol
4	-9.75 kcal/mol	70.89 nM	+0.00 kcal/mol	-10.59 kcal/mol
5	-7.31 kcal/mol	4.39 uM	-0.01 kcal/mol	-8.31 kcal/mol
6	-9.48 kcal/mol	70.89 nM	+0.00 kcal/mol	-10.59 kcal/mol
7	-7.64 kcal/mol	2.52 uM	+0.03 kcal/mol	-8.56 kcal/mol
8	-9.76 kcal/mol	69.79 nM	-0.19 kcal/mol	-10.82 kcal/mol

При рассмотрении максимальных показателей моделирования таблицы 1 можно заметить:

1. Свободная энергия связывания  $\approx -9.75$  kcal/mol.
2. Постоянная ингибирования  $\approx 70$  nM.
3. Электростат. Энергия  $\approx 0.00$  kcal/mol, но есть и отклоняющиеся от среднего значения.
4. Полная Интермолекул. Энергия  $\approx 10.50$  kcal/mol.

При рассмотрении минимальных показателей моделирования таблицы 1 можно заметить:

1. Свободная энергия связывания  $\approx -7.56$  kcal/mol.
2. Постоянная ингибирования варьируется от 1.75  $\mu$ M до 4.12  $\mu$ M.
3. Электростат. Энергия  $\approx 0.01$  kcal/mol.
4. Полная Интермолекул. Энергия изменяется от -8.31 kcal/mol до -10.06 kcal/mol.

Также важно рассмотреть результаты взаимодействия Olaparibc HUMAN-ARTD2(PARP2) в виде ряда изображений моделирования:

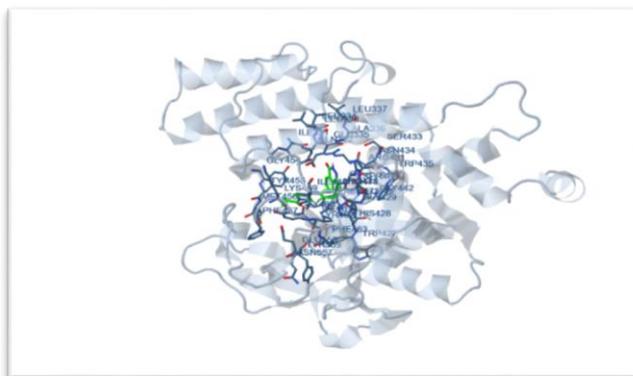


Рис. 3 – 3d-модель взаимодействия субстрата с лигандом (опыт №1)

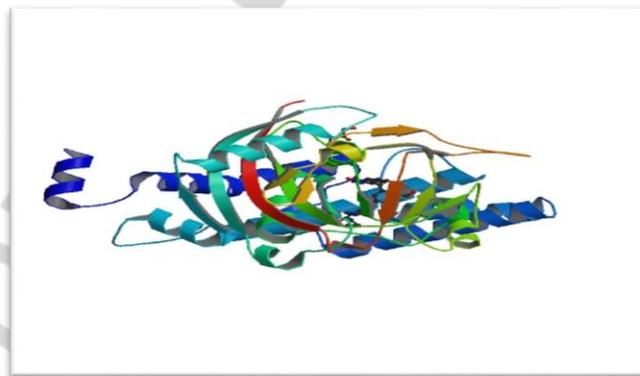


Рис. 4 – 3d-модель взаимодействия субстрата с лигандом (опыт №2)

**Выводы:** в результате исследования были получены молекулы-лидеры, имеющие высокую афинность к HUMANARTD2(PARP2) (см. таблицу); установлена зависимость структуры -биологическая активность для изученного ряда соединений. Полученные результаты могут явиться основой для дизайна веществ, которые потенциально могут использоваться в качестве лекарственных средств.

#### Литература

1. Fong PC, Boss DS, Yap TA, Tutt A, Wu P, Mergui-Roelvink M, Mortimer P, Swaisland H, Lau A, O'Connor MJ, Ashworth A, Carmichael J, Kaye SB, Schellens JH, de Bono JS (July 2009). "Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers". *TheNewEnglandJournalofMedicine*. 361 (2): 123–34
2. Berghammer H, Ebner M, Marksteiner R, Auer B (April 1999). "pADPRT-2: a novel mammalian polymerizing(ADP-ribosyl)transferase gene related to truncated pADPRT homologues in plants and Caenorhabditiselegans". *FEBS Letters*. 449 (2–3): 259–63