

*А.А. Баньковский*

**РАЗРАБОТКА НОВЫХ МОЛЕКУЛЯРНЫХ КЛЕЕВ ТИПА CELMODS  
С ВОЗМОЖНЫМ АНТИМИЕЛОМНЫМ ЭФФЕКТОМ ПРИ ПОМОЩИ  
ЛАМАРКОВСКОГО ГЕНЕТИЧЕСКОГО АЛГОРИТМА**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. О.Н. Ринейская*

*Кафедра биоорганической химии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*A.A. Bankovsky*

**DEVELOPMENT OF NEW MOLECULAR ADHESIVES OF THE CELMODS  
TYPE WITH A POSSIBLE ANTI-MYELOMA EFFECT USING  
THE LAMARCOV GENETIC ALGORITHM**

*Tutor: PhD, associate professor O.N. Ryneiskaya*

*Bioorganic Chemistry Department*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**Резюме.** Выявлено соединение, в отношении которого можно прогнозировать способность к таргетной деградации еще не обнаруженных неосубстратов комплекса CRL4CRBN. Представленные данные могут помочь на начальных этапах разработки новых антимиеломных препаратов.

**Ключевые слова:** талидомид, цереблон, молекулярный клей, тератогенность.

**Resume.** A compound has been identified for which it is possible to predict the ability for targeted degradation of as yet undiscovered neosubstrates of the CRL4CRBN complex. The presented data can help at the initial stages of development of new antimyeloma drugs.

**Keywords:** thalidomide, cereblon, molecular glue, teratogenicity.

**Актуальность.** В 1999 году показано, что талидомид эффективен в борьбе против множественной миеломы и злокачественной В-клеточной лимфомы [1]. Основываясь на данных клинических исследований, в 2006 году талидомид был одобрен FDA для лечения множественной миеломы (ММ).

ММ представляет собой гематологическое злокачественное новообразование, характеризующееся наличием аномальных плазматических клеток с возможностью неконтролируемого роста и выработкой аномальных антител, что разрушает костную ткань, вызывая гиперкальциемию и, как следствие, повреждение почек и анемию. Ежегодно ММ диагностируется приблизительно у 588160 человек во всем мире [2].

ММ является неизлечимым и высоколетальным заболеванием. И хотя за последние 60 лет было разработано и внедрено в лечебную практику множество методов и комплексных мер терапии, вопрос о доскональном изучении механизмов возникновения и протекания ММ, а также последующем поиске новых способов борьбы с этой болезнью стоит крайне остро.

**Цель:** моделирование и анализ *in silico* эффективности связывания талидомида и ряда его производных с целевым белком CRBN для выявления наиболее успешных образцов, перспективных в отношении антимиеломной активности.

**Материалы и методы.** Построение малых молекул выполнено при помощи пакета химических программ ChemOffice. Трехмерные структуры макромолекул были получены из базы данных RCSB Protein Data Bank. AutoDock использовался для подготовки к стыковке рецептора, расчета сетки потенциалов и непосредственно лиганд-

белковых взаимодействий. При помощи онлайн-сервиса Protein-Ligand Interaction Profiler был изучен характер взаимодействий лиганда и помалидомида с CRBN. Программа OpenBabelGUI использовалась в качестве конвертера различных форматов. Визуализацию полученных молекулярных комплексов проводили при помощи программы PyMol, в которой также был произведен анализ архитектуры комплекса лиганда-лидера в сравнении с комплексом помалидомида.

В работе произведено конструирование 19-ти структур (включая талидомид и помалидомид), являющихся производными талидомида, которые были получены путем введения или удаления отдельных функциональных групп в пиперидиновый или изоиндолиновый фрагменты.

**Результаты и их обсуждение.** В 2010 обнаружен основной белок-мишень талидомида – cereblon (CRBN). Он является рецептором убиквитин-лигазного комплекса, который комплементарно взаимодействует с определенными белками в клетке, обеспечивая их протеасомную деградацию. Кроме того, CRBN выполняет роль шаперона для некоторых белковых структур. Клеткам множественной миеломы жизненно необходим корректно функционирующий CRBN.

На сегодняшний день талидомид не применяется в лечении. На его смену пришли более эффективные производные: леналидомид и помалидомид. Оба препарата одобрены FDA и успешно внедрены в медицинскую практику.

Один из способов лечения ММ заключается в том, чтобы привязать белки, ответственные за жизнедеятельность злокачественных клеток к такому ферменту, который заставляет их разрушаться с помощью внутренних механизмов клетки. Эта идея лежит в основе разработки молекулярных клеев: небольших молекул, которые «прилипают» к ферменту и, изменяя конформационное состояние его поверхности, «приклеивают» к нему целевой нетипичный белок, называемый неосубстратом. Многие из неосубстратов необходимы для выживания клеток ММ. Связывание талидомида и его производных с цереблном изменяет его субстратную специфичность, что приводит к связыванию важных для злокачественных клеток неосубстратов и дальнейшей их деградации в протеасоме. В результате наблюдается гибель клеток ММ.

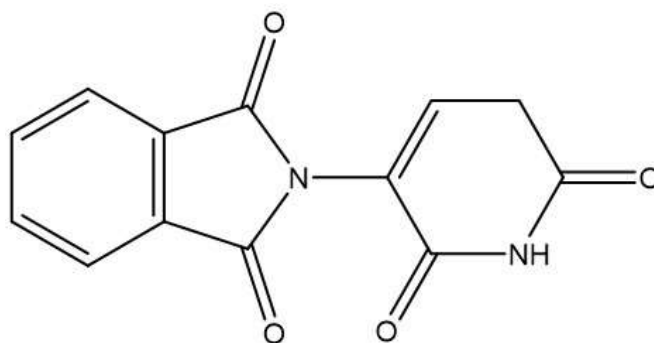


Рис. 1 – Структурная формула образца 1

На основании расчетов, проведенных в работе, предложен лиганд-лидер (- 2-(2,6-диоксо-1,2,5,6-тетрагидропиперидин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион), обладающий наилучшей аффинностью к CRBN (рисунок 1).



**Рис. 2** – Сайт связывания лиганда с CRBN

При помощи средств визуализации был проанализирован и описан сайт связывания установленного образца с цереблном (рисунок 2). Выделенные розовым остатки триптофана являются ключевыми ароматическими элементами кармана связывания лиганда с цереблном.

**Заключение.** Ожидается более высокая терапевтическая активность у 2-(2,6-диоксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)изоиндолин-1,3-диона и позволяют планировать дальнейшие исследования данного образца *in vitro*.

**Информация о внедрении результатов исследования.** По результатам настоящего исследования опубликовано 3 статьи в сборниках материалов, 1 тезисы доклада, 1 статья в журнале, получено 2 акта внедрения в образовательный процесс (кафедры биоорганической химии и кафедры фармацевтической химии Белорусского государственного медицинского университета).

#### Литература

5. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma / S. Singhal [et al.]. – N Engl J Med. – 1999. – Vol. 341, № 21. – P. 1565-1571.
6. Diagnosis and Management of Multiple Myeloma: A Review / A. J. Cowan [et al.]. – JAMA. – 2022. – Vol. 327, № 5. – P. 464-477.