

Куликов А.Е.

ИССЛЕДОВАНИЕ *IN SILICO* БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПИОГЛИТАЗОНА КАК ИНГИБИТОРА ГИСТОНДЕАЦИЛАЗ – HDAC1 И HDAC2

Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Краецкая О. Ф.

Кафедра биоорганической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Пиоглитазон является лекарственным средством класса тиазолидиндионов, которое используется в качестве гипогликемического средства при диабете второго типа. Само действие данного средства проявляется в его способности к уменьшению инсулинорезистентности. Из литературных данных также известно, что производные пиоглитазона проявляют широкий спектр противоопухолевой активности с различными молекулярными механизмами действия. Один из таких механизмов был изучен нами в более ранних работах. Было установлено, что пиоглитазон способен ингибировать VEGF-A – фактор роста эндотелия кровеносных сосудов, приводящий к увеличению сосудистой проницаемости опухолей. Также, при различных видах онкологических заболеваний может наблюдаться повышенная экспрессия индивидуальных HDAC (гистондеацилаз) – ферментов, действующих в качестве ингибиторов экспрессии различных генов, в то числе и противоопухолевого фактора, что однозначно повышает риск развития опухоли. Кроме того, при различных видах онкологических заболеваний может наблюдаться повышенная экспрессия индивидуальных HDAC. Например, уровень HDAC1 повышается при раке простаты, желудка, толстого кишечника, раке груди; HDAC2 — при колоректальном, раке груди и шейки матки. Поэтому разработка ингибиторов HDAC — достаточно интересный и перспективный подход в лечении онкологических заболеваний. На настоящий момент существует ряд ингибиторов гистондеацетилаз, начиная со сложных соединений, выделенных из бактерий и грибов (ТСА, тапоксин), и кончая относительно простыми соединениями (бутират). В продолжении изучения возможных механизмов противоопухолевой активности пиоглитазона нами рассмотрена возможность ингибирования им двух наиболее изученных на сегодняшний день гистондеацетилаз – HDAC1 и HDAC2.

Цель: спрогнозировать с помощью программы молекулярного докинга возможность средства пиоглитазона к различным видам гистондеацетилаз - HDAC1 и HDAC2.

Материалы и методы. Выбор белков HDAC1 и HDAC2 проведен из банка данных 3D-структур белков RSCB PDB. 3D-модель пиоглитазона создана с помощью специализированных программ пакета Chemoffice. Молекулярный докинг осуществлен с помощью пакета программ AutoDock.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведения исследования и анализа полученных данных было определено, что лучшие ингибирующие свойства пиоглитазона проявляются при взаимодействии его с HDAC1: $K_i = 353,75$; $E_{св.} = -5,83$ ккал/моль. Для HDAC2 аналогичные параметры связывания с пиоглитазоном несколько хуже и составляют: $K_i = 253,8$; $E_{св.} = -3,75$ ккал/моль.

Выводы: пиоглитазон показывает высокое сродство *in silico* в качестве ингибитора гистондеацетилаз – HDAC1 и HDAC2. Это открывает возможность изучения данного альтернативного механизма действия пиоглитазона на противоопухолевую активность *in vitro*.