

*Баньковский А. А.*

**ИССЛЕДОВАНИЕ СРОДСТВА ТАЛИДОМИДА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ К ЦЕРЕБЛОНУ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЭФФЕКТИВНЫХ СРЕДСТВ С АНТИМИЕЛОМНОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

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

*Кафедра биоорганической химии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Актуальность.** Множественная миелома (ММ) является вторым по распространенности злокачественным заболеванием крови после неходжкинской лимфомы. На её долю приходится около 1,8% всех новых случаев злокачественных заболеваний и 2,1% всех смертей от них. Множественная миелома (ММ) на сегодняшний день остается неизлечимым заболеванием. В 1999 году было показано, что талидомид эффективен при лечении ММ. Существует множество гипотез, так или иначе объясняющих механизм действия этого препарата. Однако, точный механизм до сих пор остается неизвестным. В 2010 был найден основной белок-мишень талидомида – cereblon (CRBN). Он является рецептором убиквитин-лигазного комплекса, который комплементарно взаимодействует с определенными белками в клетке, обеспечивая их протеосомную деградацию. В настоящее время считается, что связывание талидомида и его производных именно с CRBN лежит в основе и тератогенных, и терапевтических эффектов данного препарата. В настоящем исследовании *in silico* произведено моделирование и анализ связывания с цереблонем лигандов, являющихся структурно-функциональными производными талидомида.

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

**Материалы и методы.** Дизайн производных талидомида выполнен с использованием пакета программ ChemOffice. Трехмерная структура цереблона была взята из базы данных Protein Data Bank (PDB). Для молекулярного докинга *in silico* использовался ряд специализированных программ: AutoDock 4 – для подготовки к стыковке рецептора и лиганд-белковых взаимодействий; онлайн-сервис Proteins Plus - для визуализации полученных соединений, а также для дальнейшего анализа архитектуры и энергетической составляющей полученного комплекса; программа OpenBabelGUI использовалась в качестве конвертера различных форматов, требуемых программой AutoDock 4.

**Результаты и их обсуждение.** Произведено конструирование и последующий анализ 18-ти структур, являющихся производными талидомида, полученными путем введения или удаления отдельных функциональных групп в пиперидиновый или изоиндолиновый фрагменты. В результате проведенного эксперимента *in silico* выявлен лиганд, наиболее эффективно связывающийся с CRBN – 2-(2,6-диоксо-1,2,5,6-тетрагидропиридин-3-ил)изоиндолин-1,3-дион.  $K_i$  составила -157,64 нМ при энергии связывания  $E_b = -9,28$  ккал/моль (у талидомида  $K_i = 330,95$  нМ при  $E_b = -8,84$  ккал/моль). При этом он продемонстрировал более высокую аффинность к CRBN даже по сравнению с наиболее эффективным среди производных талидомида, применяющихся в клинике – помалидомидом ( $K_i = 268,9$  нМ при  $E_b = -8,97$  ккал/моль). Проведен анализ характера взаимодействий данного образца с цереблонем. Молекула данного лиганда не имеет хиральных центров в отличие от остальных образцов. Такая высокая эффективность взаимодействия, возможно, обусловлена меньшей конформационной подвижностью, что при связывании с рецептором, по-видимому, энергетически более выгодно.

**Выводы.** Полученные результаты дают основание прогнозировать более высокую терапевтическую активность в отношении множественной миеломы 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* и *in vivo*.