

Белецкая А.Ю.

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛАКТОНОВ НА ПРОТИВОРАКОВУЮ АКТИВНОСТЬ IN SILICO

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

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. В 2022 г. во всем мире по оценкам экспертов ВОЗ было зарегистрировано более 20 млн. новых заболеваний рака, причём прогнозируется, что к 2050 г. эта цифра вырастет на 77% и достигнет 35 млн. Данный факт заставляет ученых всего мира актуализировать поиск новых лекарственных средств, которые бы проявляли противоопухолевое и антиметастатическое действие в отношении различных форм рака. Так в одной из работ авторами из растительного сырья были выделены природные вещества из класса лактонов (ахиллин, арглабин и гроссгемин) проявляющие специфические гипополипидемические эффекты статинов, оказывая целевое противоатеросклеротическое действие. Однако из литературных данных известно, что у статинов при длительном приеме проявляются и нецелевые эффекты: наряду с гепатотоксическим, миотоксическим, иммуносупрессивным действием, выражен также и противоопухолевый эффект в отношении распространенных форм рака: рака легкого, молочной железы, рака толстой и прямой кишки и др. Механизм противоракового действия статинов в литературе объясняют их способностью ингибировать комплексы митохондрии III и IV, фактор роста кровеносных сосудов VEGF-A, а также путь NF-kB через действие на IKK. В связи с чем возникает необходимость исследования производных лактонов (ахиллин, арглабин и гроссгемин) на наличие у них нецелевого действия статинов, а именно противоопухолевой активности с разными молекулярными механизмами действия.

Цель: с помощью программы молекулярного докинга изучить *in silico* аффинность лактонов (ахиллин, арглабин и гроссгемин) к комплексам митохондрии III и IV, фактору роста кровеносных сосудов VEGF-A, пути NF-kB для прогнозирования их противоопухолевой активности.

Материалы и методы. Выбор белков (комплексов митохондрии III и IV, фактора роста кровеносных сосудов VEGF-A, сигнального пути NF-kB) проведен из банка данных 3D-структур белков RSCB PDB. 3D-модели лигандов (розувостатина, лактонов – ахиллина, арглабина и гроссгемина) созданы с помощью специализированных программ пакета Chemoffice. Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью сайта Dockingserver.

Результаты и их обсуждение. Расчетные свободные энергии связей для взаимодействия лактонов с IKK, комплексами митохондрий III и IV, а также фактором роста кровеносных сосудов VEGF-A соответственно:

Ахиллин: -4.13 ккал/моль, -4.56 ккал/моль, -7.30 ккал/моль, -5.31 ккал/моль;

Арглабин: -4.02 ккал/моль, -4.81 ккал/моль, -7.30 ккал/моль, -4.89 ккал/моль;

Гроссгемин: -4.02 ккал/моль, -4.15 ккал/моль, -6.91 ккал/моль, -4.92 ккал/моль.

Розувостатин: -5.25 ккал/моль, -4.03 ккал/моль, -6.14 ккал/моль, -4.98 ккал/моль;

Симвастатин: -3.56 ккал/моль, -4.75 ккал/моль, -6.76 ккал/моль, -5.13 ккал/моль;

Отрицательность свободных энергий указывает на самопроизвольность осуществления связывания лигандов с данными структурами, что подтверждает возможность действия на развитие раковой опухоли.

Выводы. Полученные результаты связывания лактонов (ахиллина, арглабина и гроссгемина) с комплексами митохондрии III и IV, фактором роста кровеносных сосудов VEGF-A, NF-kB близки к аналогичным показателям связывания применяемых к статинам (розувостатину, симвастатину), что дает возможность рассматривать лактоны (ахиллин, арглабин и гроссгемин) в качестве альтернативных лекарственных средств к уже существующим противоопухолевым препаратам.