

Окулик А.Н.

ДИЗАЙН НОВЫХ АНАЛОГОВ РЕСВЕРАТРОЛА И ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ СТРУКТУРО-БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ IN SILICO ПРИ СВЯЗЫВАНИИ С СИРТУИНОМ ПЕРВОГО ТИПА (SIRT1)

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

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Сиртуины (SIRT) представляют собой уникальные деацетилазы гистонов, активность которых зависит от концентрации НАД⁺. SIRT регулируют энергетический обмен и функцию митохондрий. Они организуют реакцию на стресс и восстановление повреждений. Благодаря этим функциям сиртуины модулируют ход старения и влияют на нейродегенеративные заболевания. Впервые SIRT были обнаружены у дрожжей, продолжительность жизни которых напрямую зависела от концентрации этих белков, вследствие уменьшения накопления рекомбинантных рРНК в материнских клетках. Генетические и фармакологические манипуляции с активностью сиртуина показали благоприятные эффекты при удивительно широком спектре состояний и заболеваний, связанных со старением, что позволяет предположить, что семейство сиртуинов представляет собой привлекательную фармакологическую мишень. В зависимости от патологического состояния, эффективными могут быть как активаторы, так и ингибиторы, поиск которых продолжается последние 10 лет. В организме человека присутствуют семь видов сиртуинов (SIRT1-SIRT7). Самый изученный SIRT1 принимает участие в ряде возрастных заболеваний человека и биологических функциях, включая выживание клеток, апоптоз, устойчивость к стрессу, накопление жира, выработку инсулина, гомеостаз глюкозы и гомеостаз липидов посредством прямого деацетилирования. Известными ингибиторами работы SIRT1 являются нафтолы, индолы, мочевины и ее производные. Активаторами – никотинамид, триптофан, никотиновая кислота, которые регулируют концентрацию НАД⁺ в клетке, а самым мощным – ресвератрол. Однако последний в свою очередь имеет значимый недостаток – низкую биодоступность, из-за быстрого метаболизма в организме.

Цель: провести дизайн структуры новых аналогов ресвератрола и проверка с помощью программы молекулярного докинга возможность связывания производных ресвератрола с SIRT1 с дальнейшей возможностью моделирования нового лекарственного средства на основе ресвератрола, как с большей биодоступностью, так и с большей эффективностью.

Материалы и методы. Выбор белка проведен из банка данных 3D-структур белков RSCB PDB. Дизайн проводился с помощью специализированных программ пакета Chemoffice. Молекулярный докинг in silico осуществлен с помощью программы Dockingserver

Результаты и их обсуждение. Было предложено 40 структур соединений, производных ресвератрола. С помощью программы молекулярного докинга была изучена их аффинность по отношению к SIRT1. Лучшие результаты показали соединения, содержащие гетероциклические фрагменты гидрофобных соединений – имидазола, тиофена, индола. Есв. В их присутствии составила от -5 до -6 ккал/моль.

Выводы. В ходе проведенного исследования были выявлены структуры новых соединений – производных ресвератрола – имеющих большую, по сравнению с ним, Есв. С SIRT1 и, на наш взгляд, большую биодоступность из-за присутствия в них гидрофобных фрагментов. Это дает возможность рассматривать их в качестве новых препаратов – активаторов SIRT1, лишенных недостатка самого ресвератрола.