

Красная М.С.

ДИЗАЙН IN SILICO И ОЦЕНКА АФФИННОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 6-ТИОДЕЗОКСИГУАНОЗИНА К АКТИВНОМУ ЦЕНТРУ ТЕЛОМЕРАЗЫ

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

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Развитие современной химиотерапии онкологических заболеваний характеризуется приоритетным переходом к лекарственным средствам с высоким профилем селективности в отношении опухолевых мишеней и минимальной токсичностью. Перспективным направлением является изучение ингибиторов активности теломеразы, поскольку данный фермент специфичен для опухолевых клеток и обеспечивает их постоянное деление. Для этих целей был разработан препарат Ateganosine (ТНЮ, или 6-тио-2'-дезоксигуанозин), высоко эффективный при колоректальном и гепатоцеллюлярном раке, а также раке легкого. Однако, препарат все ещё проходит клинические испытания, поэтому поиск более эффективных структурных аналогов ТНЮ представляет научный интерес.

Цель: in silico исследование аффинности 6-тиодезоксигуанозина и его производных к теломеразе для выявления наиболее успешных образцов, способных препятствовать процессу репарации теломер в опухолевых клетках.

Материалы и методы. Информация о трехмерной структуре фермента теломеразы (одной из разновидностей теломеразы у *Tribolium castaneum*, аналогичной человеческой) была получена из свободной базы данных Protein Data Bank (ID 3KYL). Молекулярный докинг in silico проведен при помощи ряда высокоспециализированных программ: программный пакет ChemOffice (ChemDraw 16.0, Chem3D 16.0); платформа AutoDock Vina для браузера (Webina 1.0.5); онлайн-сервис Science Codons. Для визуализации и анализа полученных белок-лигандных комплексов была использована программа PyMOL 2.5.4 и онлайн-сервис Protein-Plus. С помощью ChemDraw были подготовлены 2D структурные формулы потенциальных лекарственных средств - производных 6-тио-2'-дезоксигуанозина. Подготовка лигандов к молекулярному докингу с геометрической оптимизацией структуры осуществлялась в Chem3D при помощи метода энергетической минимизации в силовом поле MM2. Преобразование файлов в формат .pdbqt было произведено с помощью сервиса Science Codons. Расчет энергии связывания в системе белок-лиганд производился посредством AutoDock Vina.

Результаты и их обсуждение. Был проведен дизайн 22-х производных ТНЮ путем введения в 1, 2, 7 или 8 положения пуринового основания метильной, метоксикарбонильной, гидроксильной, ацильной, циано-, пиперидиновой, пиридиновой и других групп. Все исследуемые лиганды являлись трифосфатами. Так как биохимический процесс, катализируемый теломеразой, происходит с участием ионов магния, важным было на стадии подготовки лиганда установить отрицательный заряд остатков фосфорной кислоты, что и было сделано. Каждый лиганд подвергался молекулярному докингу с теломеразой (3KYL). Далее проводилась оценка энергии сродства (аффинности) лигандов к активному центру фермента. На основе полученных количественных данных и под визуальным контролем (расположение параллельно плоскости предшествующего нуклеотида ДНК, входящей в структуру 3KYL) выбирали наиболее перспективную конформацию производного ТНЮ. Наибольшее сродство к теломеразе имеет производное 2-пиридино-6-тиодезоксигуанозинтрифосфат, а также 2-N-ацил- и 2-N-изоацето-6-тиодезоксигуанозинтрифосфат.

Выводы. Таким образом, лиганды 18 и 19, характеризующиеся наличием в положениях N1, C2, N7 и C8 6-тиодезоксигуанозина ацильной, пиперидинильной и изоацетогрупп, демонстрируют высокую комплементарность и могут рассматриваться как потенциальные ингибиторы теломеразы. Полученные данные позволяют планировать проведение исследований указанных лигандов с использованием методов молекулярной динамики.