

Синтетические липофильные нуклеозиды как перспективные компоненты противоопухолевых химиотерапевтических коктейлей

Иванов Георгий Анатольевич

Аспирант

Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта РАН, Москва, Россия

E-mail: georgyivanovk423@gmail.com

Большинство применяемых в медицинской практике химиотерапевтических средств направлено на повреждение ДНК опухолевых клеток. Со временем со стороны клеток опухоли вырабатывается резистентность к химиотерапии. Она обусловлена адаптивным противодействием ферментов репарации ДНК к противоопухолевым препаратам. Поэтому направленное ингибирование этих ферментов в клетке опухоли и сопряженный с этим дизайн и синтез новых лекарственных средств являются актуальным подходом для повышения эффективности лечения и снижения его токсического воздействия на организм [1].

Модифицированные аналоги нуклеозидов являются важным классом соединений как ингибиторы ферментов репарации ДНК. С этой целью были синтезированы липофильные (бензоильные, изопронилиденовые, циклогексановые и трифенилметильные) нуклеозидные производные и их ациклические аналоги (содержащие тройную связь или 2 сопряженные тройные связи), полученные в реакциях Соногаширы, Ходкевича-Кадио и Хэя в условиях медного и/или никелевого катализа. Проведен сравнительный анализ условий образования диацетиленовых гетеродимеров в реакциях окислительного сдвигания. Анализ биологической активности, проведенный совместно с ИХБФМ СО РАН, в отношении ферментов репарации PARP-1 и Tdp-1 позволил выявить эффективные ингибиторы Tdp-1, которые активны в области микромолярных (1-8 μM) и субмикромолярных ($[U+02C2]1\mu\text{M}$) концентраций. В ходе работы был изучен механизм взаимодействия липофильных аналогов рибонуклеозидов с Tdp1 и показано влияние структуры углеводного остатка на механизм ингибирования. Наиболее перспективными для дальнейшего создания лекарственных веществ являются 5'-С-метилпроизводные нуклеозидов, проявляющие бесконкурентный тип ингибирования. Согласно данным компьютерного моделирования, молекула такого ингибитора размещается вблизи активного центра фермента в комплексе с ДНК.

Работа выполнена благодаря финансовой поддержке грантов РФФИ «18-29-09037 мк» и «20-39-70116». Автор выражает благодарность научному руководителю, к.х.н. Дреничеву М.С. и коллективу лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН (зав. лаб. - академик РАН Лаврик О.И.) за помощь в проведении работы.

Источники и литература

- 1 D.V. Ferraris, Evolution of Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 (PARP-1) Inhibitors. From Concept to Clinic // Journal of Medicinal Chemistry Perspective. 2010, No53(12), 4561–4584.