

Молекулярный докинг ХРВ с триптолидом и его производными
Андреанов Григорий Васильевич

Аспирант

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

E-mail: esquelroche@hotmail.com

Триптолид - это соединение, получаемое из растения *Tripterigium wilwordii*, которое считается перспективным лекарством для лечения поликистоза почек и рака поджелудочной железы [1, 2], однако его физические свойства ограничивают терапевтический потенциал. Недавние исследования показали, что триптолид ковалентно связывается с белком ХРВ, субъединицей фактора транскрипции ТFIIH РНК-полимеразы II [3]. Поэтому для разработки новых производных необходим подробный анализ структурного взаимодействия белка и триптолида.

Структура ХРВ была построена на основе структуры, полученной из базы данных PDB (4ERN), и на основе гомологичного белка *Archaeoglobus fulgidus* при помощи биоинформатических инструментов SCWRL и MolIDE [4].

В качестве лигандов были использованы триптолид и пять его производных, биологическая активность которых ниже активности триптолида в 500 - 1000 раз [5]. Модели лигандов строились при помощи программы Avagadro, и в дальнейшем были оптимизированы в программе PC GAMESS. Молекулярный докинг проводился в программе Autodock v.1.5.6 с помощью приложения Vina v.1.1.0 [6].

В результате молекулярного докинга было получено по 500 пространственных положений триптолида и его производных по отношению к ХРВ. Диапазон энергии сродства для производных триптолида составил от -6.4 до -3.6 ккал/мол. Анализ результатов показал, что наиболее перспективным соединением, исходя из энергии сродства, является лиганд $C_{22}H_{26}Cl_2O_5$ (Рис. 1).

Источники и литература

- 1) Leuenroth S, Okuhara D, Shotwell J, Markowitz G, Yu Z, Somlo S, Crews C. Triptolide is a traditional Chinese medicine-derived inhibitor of polycystic kidney disease. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104(11):4389-4394.
- 2) Chugh R, Sangwan V, Patil S, Dudeja V, Dawra R, Banerjee S, Schumacher R, Blazar B, Georg G, Vickers S, Saluja A. A preclinical evaluation of Minnelide as a therapeutic agent against pancreatic cancer. Sci Transl Med. 2012;4(156): 139-156.
- 3) Titov D, Gilman B, He Q, Bhat S, Low W, Dang Y, Smeaton M, Demain A, Miller P, Kugel J, Goodrich J, Liu J. XPB, a subunit of TFIIH, is a target of the natural product triptolide. Nat Chem Biol. 2011;7(3):182-188.
- 4) Wang Q, Canutescu A, Dunbrack R Jr. SCWRL and MolIDE: computer programs for side-chain conformation prediction and homology modeling. Nat Protoc. 2008;3(12):1832-1847.
- 5) He Q, Titov D, Li J, Tan M, Ye Z, Zhao Y, Romo D, Liu J. Covalent modification of a cysteine residue in the XPB subunit of the general transcription factor TFIIH through single epoxide cleavage of the transcription inhibitor triptolide. Angew Chem Int Ed Engl. 2015;54(6):1859-63.
- 6) Trott O, Olson A. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. J Comput Chem. 2010;31(2):455-61.

Слова благодарности

Выражаю благодарность научным руководителям Акберовой Н.И. и Серебряйскому И.Г.

Иллюстрации

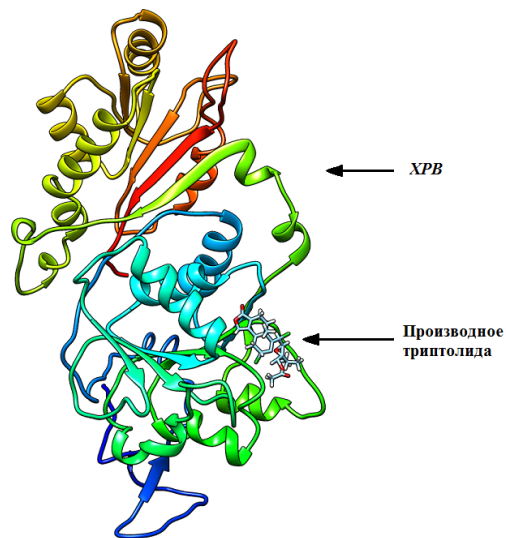


Рис. 1. Положение производного триптолида относительно ХРВ по результатам молекулярного докинга