Секция «Биоинформатика»

In silico взаимодействие потенциальных ингибиторов Аминопептидазы-N

Научный руководитель – Оганесян Ашхен Арташесовна

Манукян Амалия Эдгаровна
Студент (специалист)
Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра биоинженерии, биоинформатики и молекулярной биологии, Ереван, Армения
E-mail: amalimanukyan95@yandex.ru

ВВЕДЕНИЕ. Статистика смертности от онкологических заболеваний показывает, что ежегодно во всем мире умирает порядка 4,8 млн. мужчин и 3,8 млн. женщин. Во всем мире в антиопухолевой терапии рассматриваются соединения растительного происхождения, которые обладают селективными цитотоксическими и цитостатическими свойствами. Одними из таких соединений являются Подофиллотоксин (Ptox) и тиофен. Ptox получают из растений рода *Peltatum* и *Linum* [1-3]. Актуальными являются также комбинированные лекарства, содержащие тиофеновый гетероцикл. Батимастат первый конкурентный ингибитор металлопротеиназ, прошедший клинические тестирования. Маримастат - производное Батимастата, применяется в опухолевой терапии. Эти препараты ингибируют активность металлопротеиназ (MMP), в частности аминопептидазу-N (APN/CD13, *КФ* 3.4.11.2) [4].

Нами предложенная конструкция - Ptox-тиофен, содержит Ptox и ковалентно связанное тиофеновое кольцо (активная часть Батимастата).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Моделирование APN проводилось на основе 3D структуры [PDB ID: 4fyq] RCSB. Структурные формулы Ptox-а и Батимастата взяты из PubChem [CID: 10607, 5362422].На их основе была создана *in silico* модель- Ptox-тиофен, скелет, которого был взят от Ptox и в 5 положении В кольца присоединен тиофеновый гетероцикл (активная часть Батимастата). С помощью программы SwissADME определены физико-химические параметры. С помощью AutodockVin был проведен докинг анализ для каждого лиганда с APN, достоверность обеспечивалась 40-кратной повторяемостью [5]. Были рассчитаны константы связывания для каждого лиганда ($p<0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Для изучения взаимодействия лигандов с мишенью был проведен докинг анализ с выявлением возможных сайтов связывания. Примечателен тот факт, что при взаимодействии с APN лиганды связываются с D473, а с близлежащей а.к.о. - S476 взаимодействует только Ptox-тиофен. Следовательно, можно предположить, что увеличение минимальной энергии связывания Ptox-тиофена с APN на 9,5% и 6,6%, 17.4% по сравнению с Ptox, Батимастатом и Маримастатом, соответственно, связано с взаимодействием полярной группой серина. Можно предположить, что связывание Ptox-тиофена с S476 обеспечивает большую активность и устойчивость данного комплекса. Константа связывания с APN для Ptox-тиофена выше по сравнению с Ptox, Маримастатом и Батимастатом в 3,4, 3,5 и 2,4 раза, соответственно. Расчеты константы ассоциации показывают более сильный характер взаимодействия Ptox-тиофена со всеми мишенями, по сравнению с остальными лигандами. В результате *in silico* экспериментов выявлено возможное взаимодействие Ptox, Батимастата, Маримастата и Ptox-тиофена с APN. Ptox-тиофен - обладает синергическими свойствами Ptox-а и Батимастата. Для каждого лиганда с помощью CLC-Pred и PASS было проведено прогнозирование цитотоксического действия химических соединений с нетрансформированными (HEK293), раковыми (DMS114) клеточными линиями. Были выявлены вероятные биологические активности и

возможные побочные эффекты лигандов (результаты не приводятся), на основе которых Ptox-тиофен отличается от остальных лигандов высокой антиканцерогенной активностью для раковых клеток, низкой цитотоксичностью для нетрансформированных клеток, высоким коэффицентом связывания с APN и меньшими побочными эффектами.

Источники и литература

1) 1. Вардапетян Р., Рязанова А., Антонян А. Некоторые особенности связывания подофиллотоксина и этопозида с ДНК различного ГЦ-содержания. Ученые записки ЕГУ. 29-33, 2011. 2. Chakraborty A. et al.An efficient protocol for in vitro regeneration of Podophyllum hexandrum, a critically endangered medicinal plant. 2010. V. 09(2). P. 217-220. 3. Gordaliza M. et al. Podophyllotoxin: distribution, sources, applications and new cytotoxic derivatives // Toxicon. – 2004. V. 44.(4). P. 441-459. 4. Knapinska A. M., Estrada C. A., Fields G. B. The roles of matrix metalloproteinases in pancreatic cancer // Progress in molecular biology and translational science. – Academic Press. 2017. V. 148. P. 339-354. 5. Trott O., Olson A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading // Journal of computational chemistry. 2010. V. 31(2). P. 455-461.