

# Молекулярна структура гетероциклічних інгібіторів топоізомерази I

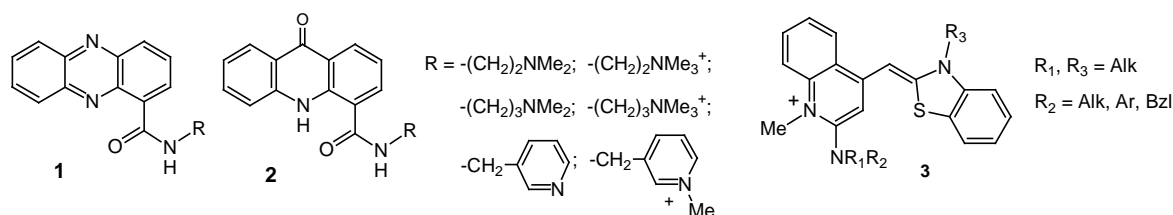
Ільченко М.М., Костіна В.Г., Криворотенко Д.В., Дубей І.Я.

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ

m.m.ilchenko@imbg.org.ua

Топоізомерази – група ключових ферментів, що каталізують зміни топологічного стану ДНК (релаксацію) в процесах її реплікації, репарації та ін. Інгібітори топоізомераз, зокрема топоізомерази I (ТороI), діють за рахунок зв'язування з ДНК чи комплексом ДНК-фермент. Такі сполуки часто виявляють протипухлинну та протимікробну активність. Тому ТороI є важливою біологічною мішенню для дизайну нових препаратів для терапії онкологічних та бактеріальних захворювань, у т.ч. із множинною резистентністю.

Нами було сконструйовано та синтезовано серію потенційних інгібіторів ТороI кількох класів. Серед них похідні феназину (**1**) та акридону (**2**), що містять основні (диметиламіно-, піридилний) та катіонні (триметиламонійний, N-метилпіридинієвий) фрагменти. Дизайн структур ґрунтувався на тому факті, що подібні трициклічні ароматичні системи часто добре взаємодіють з ДНК, переважно шляхом інтеркаляції; введення ж замісників основного чи катіонного характеру здатне підсилити зв'язування лігандів з ферментативним комплексом за рахунок додаткової взаємодії з фосфатними групами ДНК чи певними амінокислотами в складі фермента. Отримано також ряд несиметричних монометинціанінів (**3**), що містять 2-диалкіл-(алкіларил)амінозамісник, похідних Лепідинового Оранжевого (LO), як потенційних інгібіторів топоізомерази I. Для подібних сполук часто характерна здатність до взаємодії з нуклеїновими кислотами, що може бути основою для інгібування фермента.



В дизайні, а особливо розробці можливих шляхів хімічної оптимізації вказаних вище сполук велику роль відіграло квантово-хімічне моделювання їхніх структур у вакуумі та у водному середовищі. Це важливо для розуміння того, в якій саме домінуючій конформації будуть знаходитися сполуки безпосередньо перед їхньою взаємодією з активним сайтом фермента. Встановлення молекулярної структури інгібіторів є також ключовим елементом дослідження механізмів їхньої біологічної дії.

Квантово-хімічне моделювання було виконано з використанням напівемпіричних методів (PM6) та методу функціоналу густини (DFT). Використовувались функціонали M06-2X та WB97XD, що добре зарекомендували себе при врахуванні дисперсійних сил. Вплив водного середовища враховувався за допомогою моделі поляризованого континууму (CPCM). Крім цього, у випадку напівемпіричних методів структуру кількох похідних (**3**) було досліджено ще й методом молекулярної динаміки Борна–Оппенгеймера (BOMD). Для кожної зі сполук розглянута лише одна траєкторія вільної молекулярної динаміки з часовим інтервалом 7,6 пс.

Було проведено біологічне тестування вказаних сполук *in vitro* в модельній системі релаксації ДНК топоізомеразою I *E. coli*. Дослідження виявили значну інгібуючу активність (в мікромольних концентраціях) ряду похідних феназину, акридону та особливо ціанінів.

Отримані результати є основою для подальшої оптимізації структур з метою отримання ефективніших інгібіторів топоізомерази й розробки новітніх протипухлинних засобів.

Роботу виконано за підтримки програми НАН України «Фундаментальні проблеми створення нових речовин і матеріалів хімічного виробництва» (грант 30-13).