



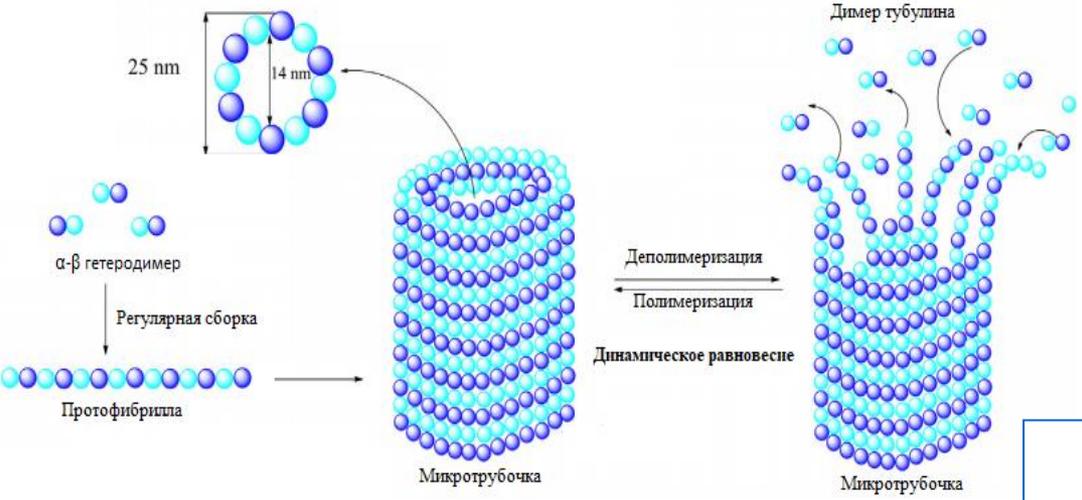
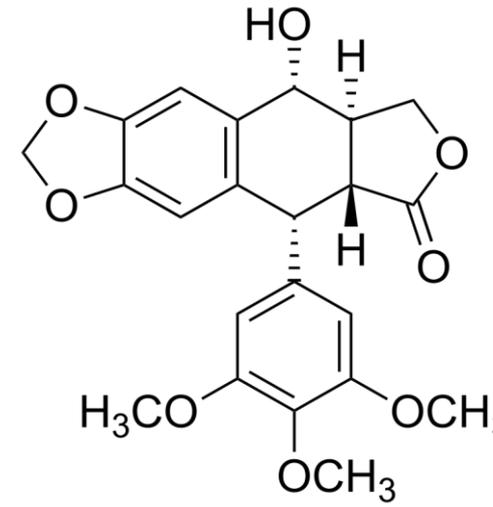
КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ И РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИМИТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ВЛИЯНИЯ НА СЕТЬ МИКРОТРУБОЧЕК ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК НОВЫХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ПОДОФИЛЛОТОКСИНА

Николай Алексеевич
Зефиров

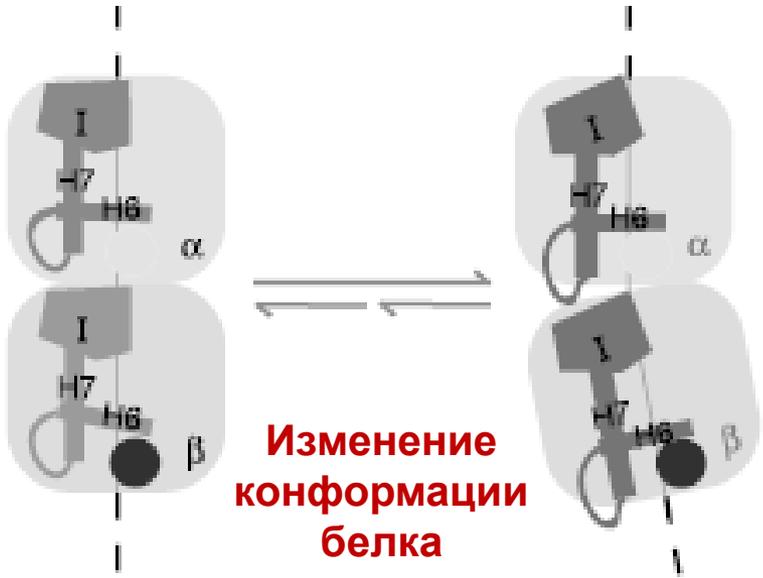
Соавторы: А.Н. Боровик, С.А. Кузнецов, О.Н. Зефирова,
Е.В. Радченко

Тубулин - молекулярная мишень подофиллотоксина

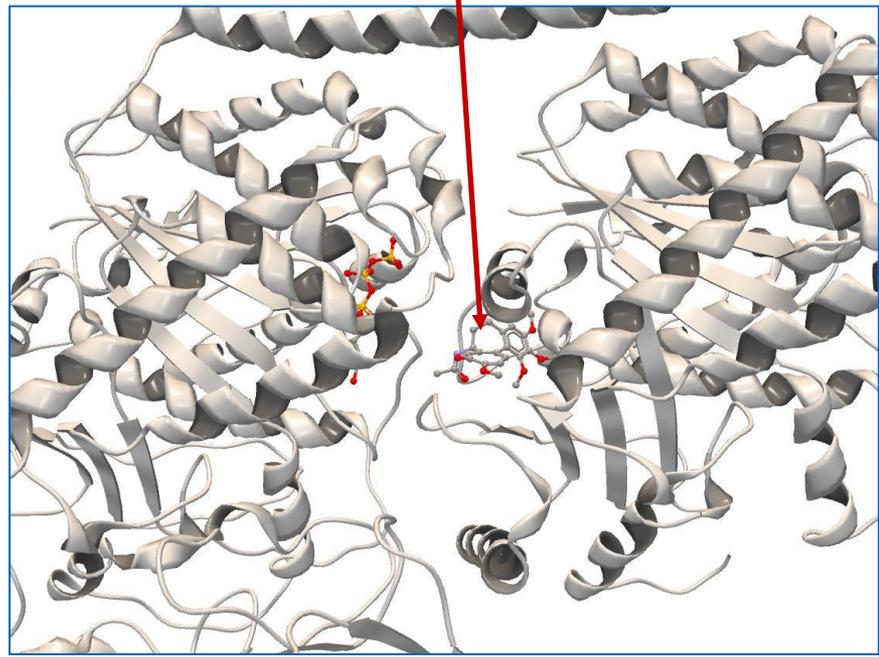
**Клеточный димерный белок α,β -тубулин.
Полимеризация с образованием микротрубочек**



Колхициновый сайт на границе двух субъединиц

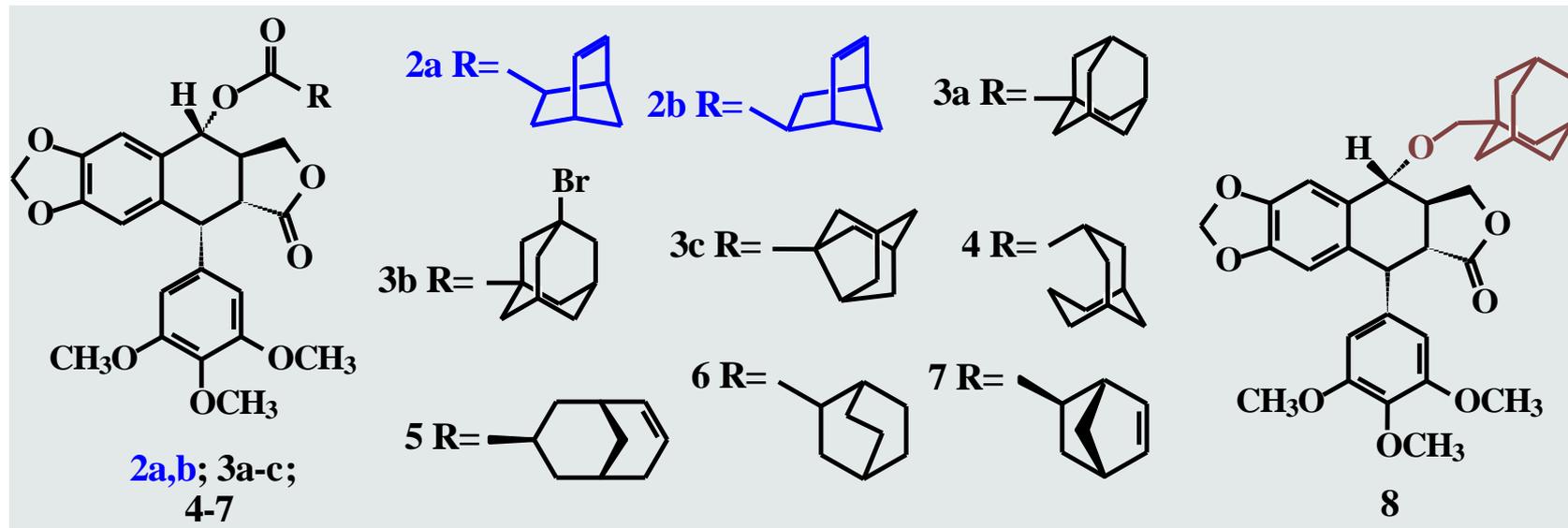


Изменение конформации белка

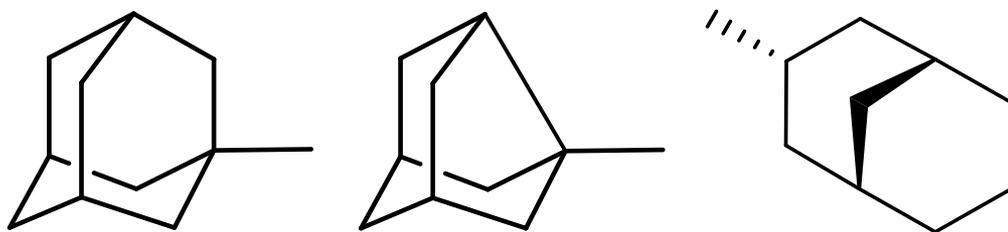


Ранее полученные каркасные и мостиковые С-4 аналоги подофиллотоксина

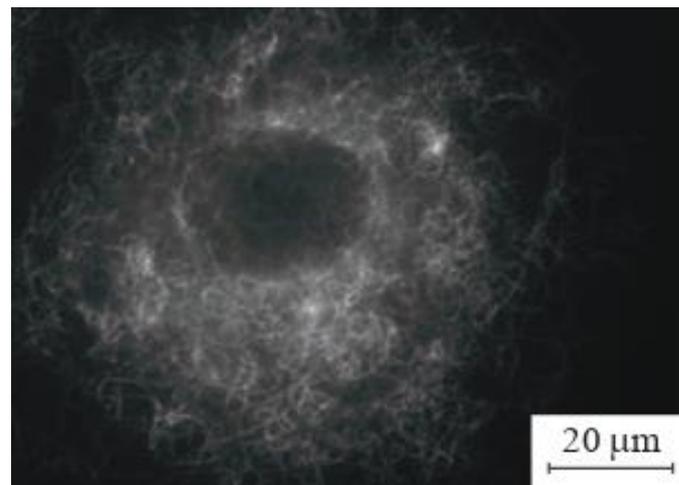
Соединение лидер – 2a,b; $IC_{50} = 4nM$

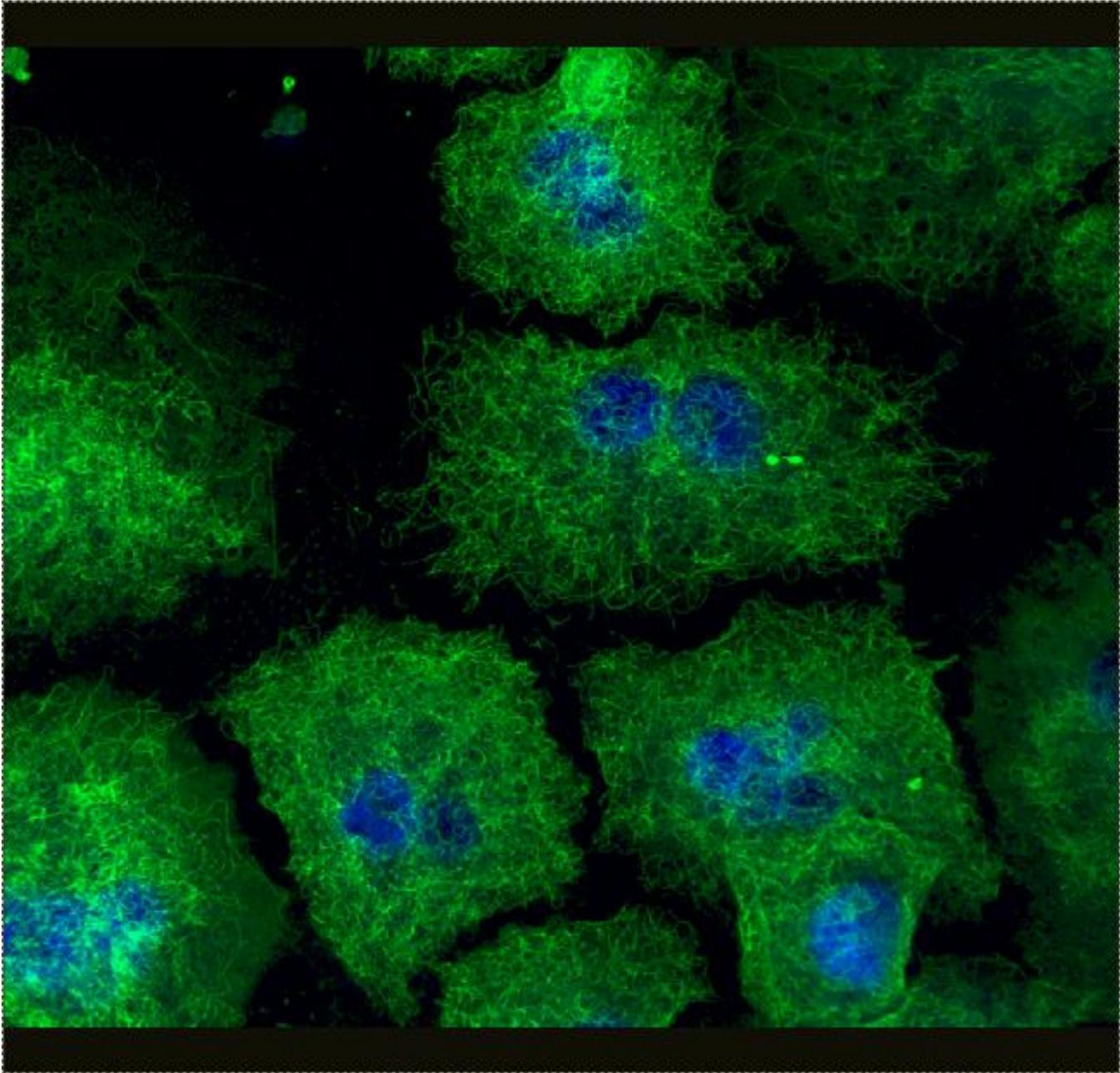


Наибольшая активность в нашей серии – (7) $EC_{50} = 190nM$

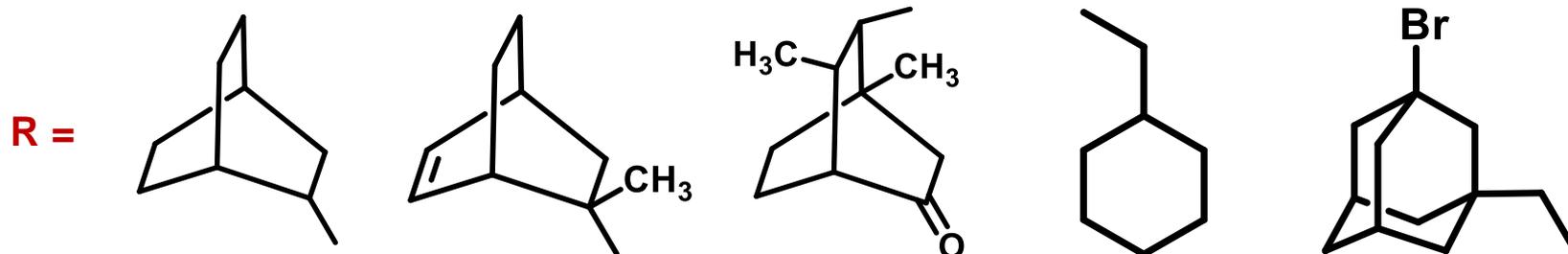


Необычное действие на микротрубочки (эффект “закручивания”) у каркасных производных и эндо-бицикло[3.3.1]нонанового аналога.

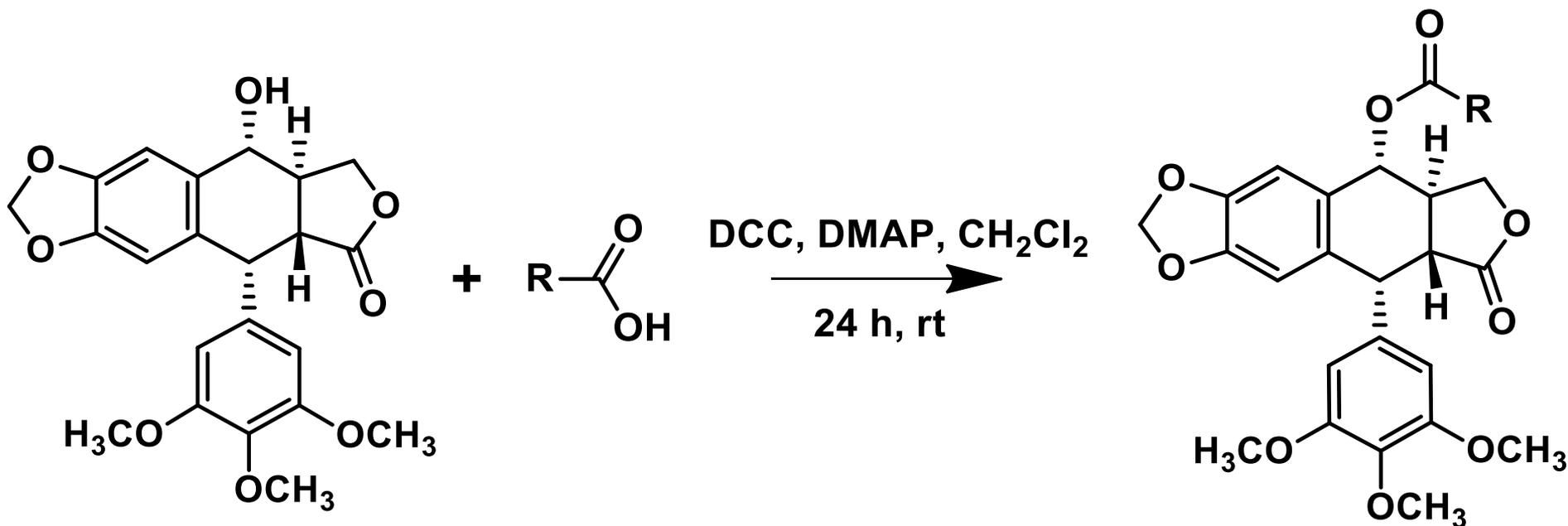




Новая серия производных подофиллотоксина

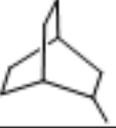
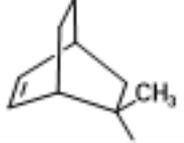
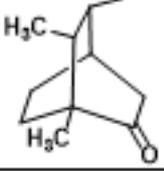
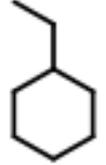
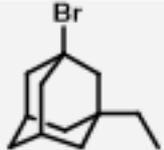


Вторая серия аналогов, синтезированная для дальнейшего поиска более цитотоксичных соединений, а также для изучения эффекта “закручивания”

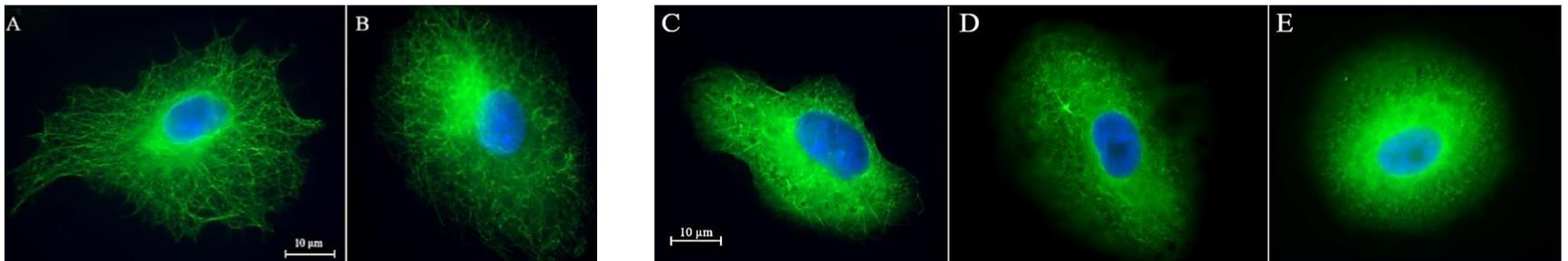


Этерефикация по Стеглиху

Биотестирование новой серии

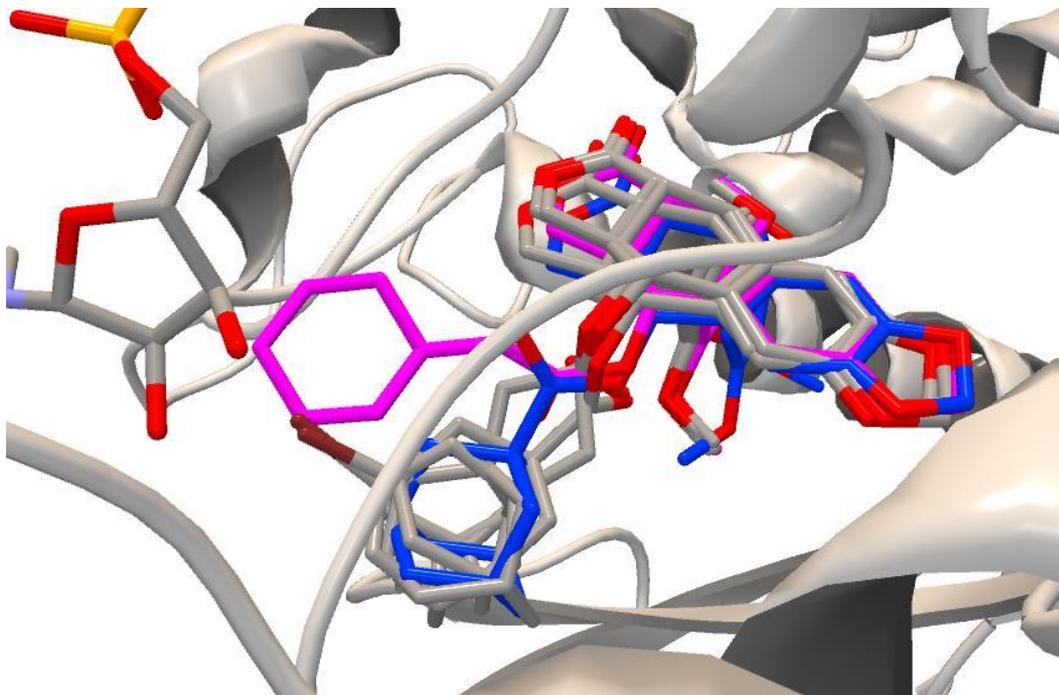
R	EC ₅₀ (μM), ¹	Влияние на микротрубочки
	0.8 ± 0.1	Деполимеризация микротрубочек 10 μM (24 ч)
	0.7 ± 0.2	Деполимеризация микротрубочек 10 μM (24 ч)
	2.5 ± 0.1	Частичная деполимеризация микротрубочек 10 μM (24 ч)
	0.29 ± 0.08	Деполимеризация микротрубочек 10 μM (24 ч)
	2.2 ± 0.4	Частичная деполимеризация микротрубочек 10 μM (24 ч)

Все соединения новой серии вызвали деполимеризацию микротрубочек



Результаты нового молекулярного моделирования

Использованная модель: PDB ID: 1SA1, AutoDock Vina 1.1.2 (grid box 23.25Å x 25.5Å x 24.0Å, grid center size x=17.51 Å, y=69.503 Å, z=43.258 Å, exhaustiveness = 16).

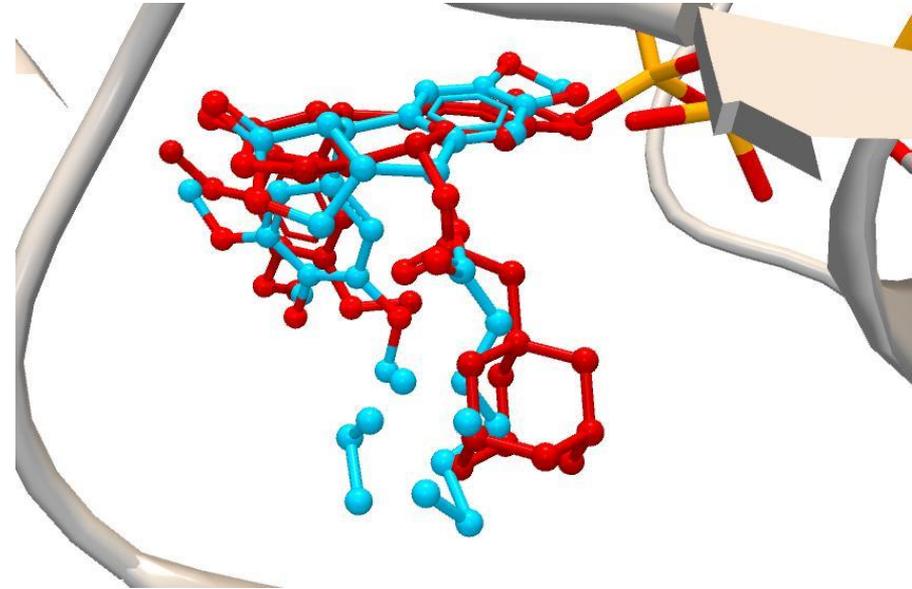
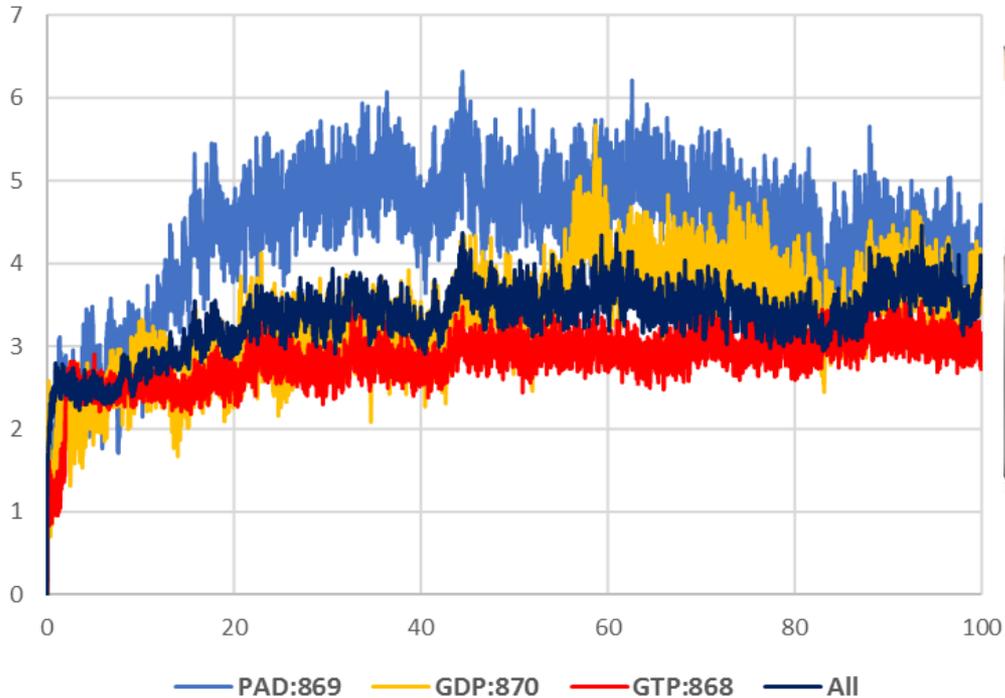


Молекулярное моделирование в программе AutoDock Vina показало иной результат, нежели был получен ранее в программе CLC Drug Discovery Workbench. Из всей серии аналогов, только циклогексилуксусное производное имело немного другое расположение в сайте. Каркасные и мостиковые фрагменты всех остальных соединений располагались примерно в одной области.

Расположение циклогексилуксусного (показан розовым) и адамантанкарбонового (показан синим) и других (серые) производных в α,β -тубулиновом димере. β -Субъединица представлена справа, α -субъединица –слева (атомы водорода не показаны).

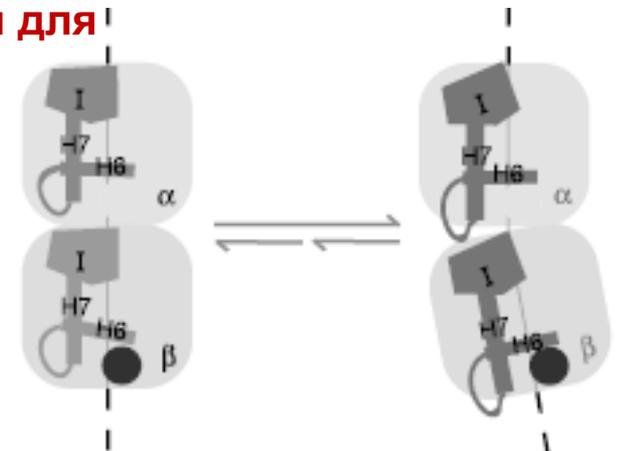
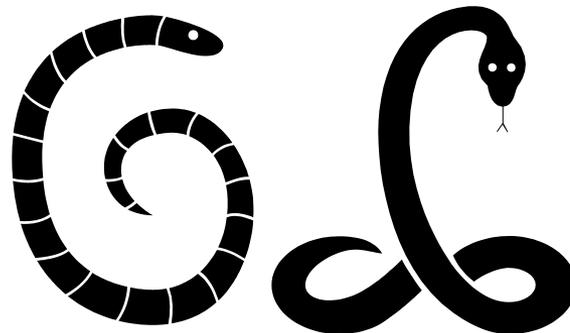
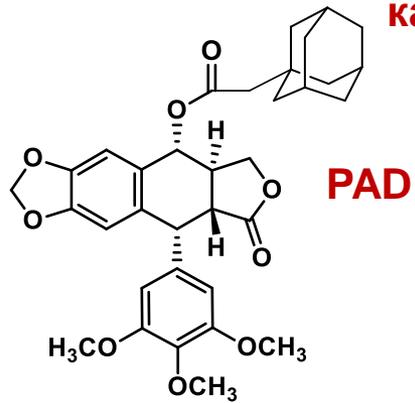
Молекулярная динамика

Молекулярную динамику проводили в силовом поле CHARMM36 / CGenFF 4.4 с помощью программы GROMACS 2020.3.

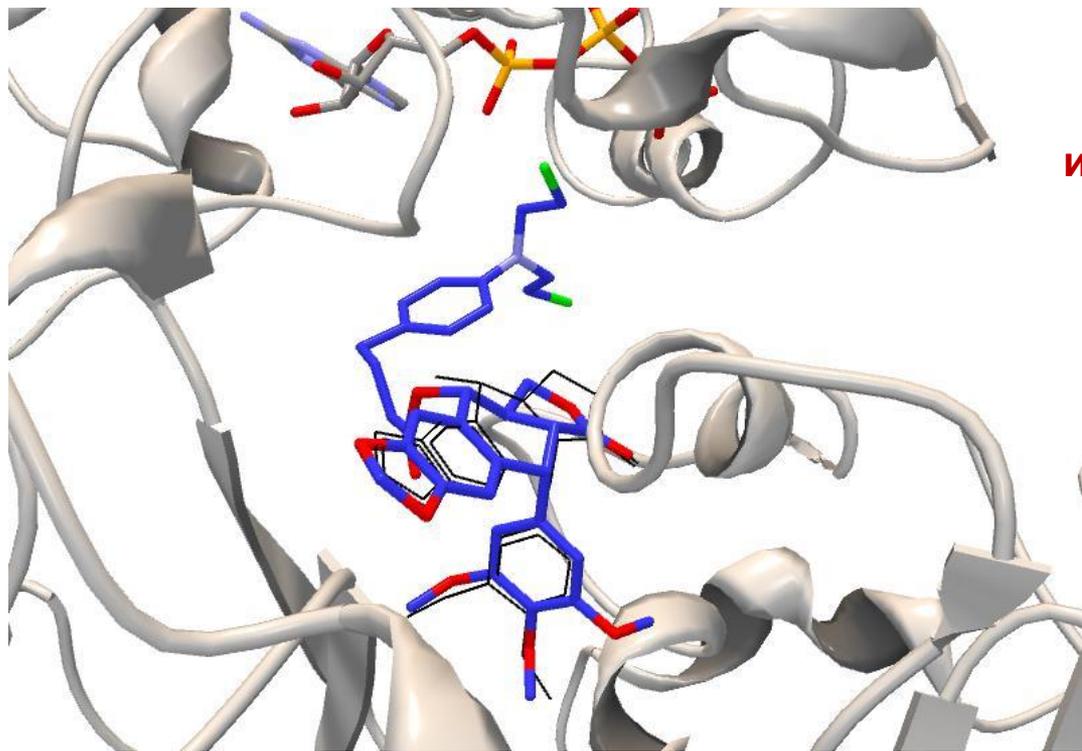
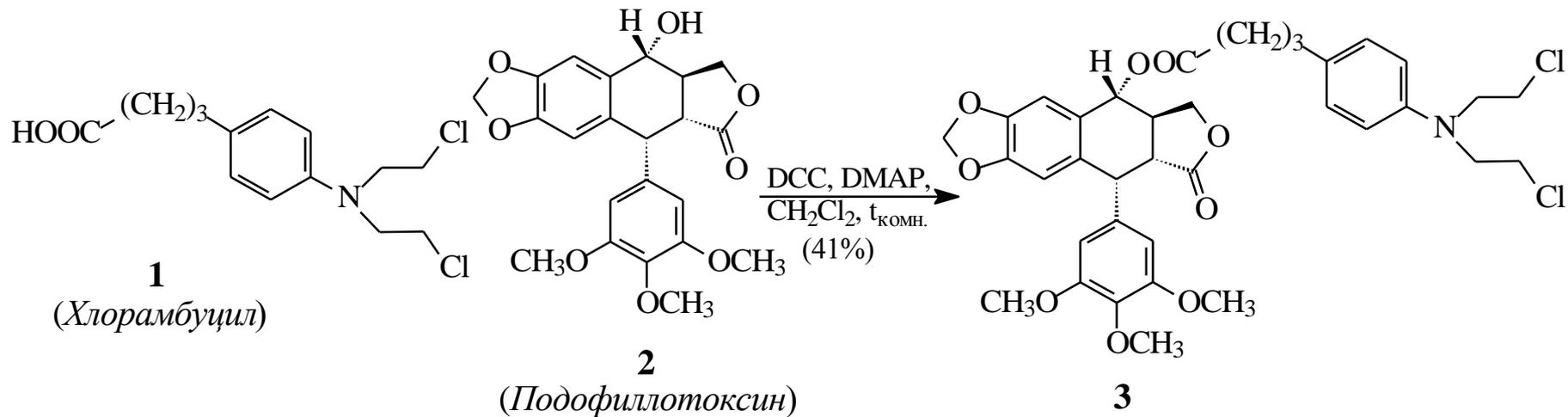


Финальное положение лиганда в сравнении с докинг

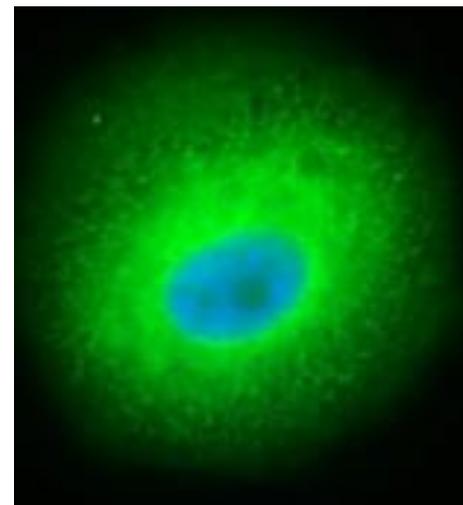
Общее RMSD всей модели, а также отдельные графики для каждого из лигандов модели



Конъюгат подофиллотоксина с хлорамбуцилом



Данный конъюгат, как и предполагалось, проявил исключительно деполимеризующее действие на микротрубочки



**СПАСИБО
ЗА ВНИМАНИЕ**