

ИССЛЕДОВАНИЕ *IN SILICO* БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПИОГЛИТАЗОНА КАК ИНГИБИТОРА ГИСТОНДЕАЦИЛАЗ

О. Ф. Краецкая

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Актуальность. Пиоглитазон является лекарственным средством класса тиазолидиндионов, которое используется в качестве гипогликемического средства при диабете второго типа. Само действие данного средства проявляется в его способности к уменьшению инсулинорезистентности. Из литературных данных также известно, что производные пиоглитазона проявляют широкий спектр противоопухолевой активности с различными молекулярными механизмами действия [1]. Один из таких механизмов был изучен нами в более ранних работах [2]. Было установлено [2], что пиоглитазон способен ингибировать VEGF-A – фактор роста эндотелия кровеносных сосудов, приводящий к увеличению сосудистой проницаемости опухолей. Также, при различных видах онкологических заболеваний может наблюдаться повышенная экспрессия индивидуальных HDAC (гистондеацилаз) – ферментов, действующих в качестве ингибиторов экспрессии различных генов, в то числе и противоопухолевого фактора, что однозначно повышает риск развития опухоли [3]. Кроме того, при различных видах онкологических заболеваний может наблюдаться повышенная экспрессия индивидуальных HDAC. Например, согласно [3], уровень HDAC1 повышается при раке простаты, желудка, толстого кишечника, раке груди; HDAC2 – при колоректальном, раке груди и шейки матки. Поэтому разработка ингибиторов HDAC – достаточно интересный и перспективный подход в лечении онкологических заболеваний.

Цель: Изучение с помощью программы молекулярного докинга возможности ингибирования пиоглитазоном HDAC1 и HDAC2.

Материалы и методы. Выбор белков HDAC1 и HDAC2 проведен из банка данных 3D-структур белков RSCB PDB. 3D-модель пиоглитазона создана с помощью специализированных программ пакета Chemoffice. Молекулярный докинг осуществлен с помощью пакета программ AutoDock.

Результаты. В ходе проведения исследования и анализа полученных данных было определено, что лучшие ингибирующие свойства пиоглитазона проявляются при взаимодействии его с HDAC1: $K_i=353,75$; $E_{св.}=-5,83$ ккал/моль. Для HDAC2 аналогичные параметры связывания с пиоглитазоном несколько хуже и составляют: $K_i=253,8$; $E_{св.}=-3,75$ ккал/моль.

Выводы. Пиоглитазон показывает высокое сродство *in silico* в качестве ингибитора гистондеацилаз – HDAC1 и HDAC2. Это открывает возможность изучения данного альтернативного механизма действия пиоглитазона на противоопухолевую активность *in vitro*.

Библиографические ссылки

1. Rahid M., Shrivastava N., Husain A. Synthesis and sar strategy of thiazolidinedione: a novel approach for cancer treatment // J. Chil. Chem. Soc. 2020, Vol. 65, iss. 2. P. 4819–4832.
2. Краецкая О. Ф. Моделирование новых производных пиоглитазона и изучение зависимости структура-биологическая активность *in silico* на основе рецептора

VEGF // Инновационные технологии в фармации : Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 100-летию со дня образования кафедры фармакологии Иркутского государственного медицинского университета, Иркутск, 6 июня 2022 г. / Под редакцией Е. Г. Приваловой. Иркутск, 2022. С. 54–60.

3. *Surabhi S., Tekwani B.* Histone deacetylases inhibitors in neurodegenerative diseases, neuroprotection and neuronal differentiation // *Frontiers in Pharmacology*. 2020. Vol. 11. P. 537–556.