

Разработка ингибиторов фермента репарации ДНК тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 в качестве прототипов лекарственных препаратов

Научный руководитель – Дырхеева Надежда Сергеевна

Комарова Анастасия Олеговна

Студент (магистр)

Новосибирский государственный университет, Факультет естественных наук,

Новосибирск, Россия

E-mail: nactua@yandex.ru

Онкологические заболевания являются одной из основных причин смертности людей в мире. В настоящее время для лечения некоторых видов злокачественных опухолей в клинике широко применяются препараты - производные камптотецина (иринотекан и топотекан). Действие этих препаратов основано на ингибировании фермента топоизомеразы 1 (Top1), регулирующего локальное напряжение в спирали ДНК через образование ковалентного комплекса ДНК-Top1. Ингибирование Top1 приводит к стабилизации такого ковалентного аддукта ДНК-Top1, тем самым индуцируя многочисленные повреждения в нити ДНК, что приводит к гибели раковых клеток. Однако зачастую эффективность таких ДНК-повреждающих препаратов оказывается недостаточной, т.к. раковые клетки могут быть весьма устойчивы к их воздействию или способны развивать резистентность в процессе лечения.

Перспективной мишенью для лечения онкологических заболеваний является фермент репарации - тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1), основная функция которого - удаление повреждений с 3'-конца ДНК, в том числе аддуктов ДНК-Top1. Таким образом, Tdp1 препятствует действию ингибиторов Top1, снижая тем самым эффективность противораковых препаратов. Поэтому ингибирование Tdp1 может селективно усилить терапевтический эффект производных камптотецина при лечении некоторых видов рака. При этом важно, чтобы применение ингибитора не приводило к дополнительной токсической нагрузке на организм.

В данной работе был осуществлен скрининг широкого ряда синтетических аналогов природных соединений на основе производных дисахаридных нуклеозидов и азотистых оснований с целью подавления активности Tdp1 на олигонуклеотидных ДНК-субстратах с различными типами повреждений. Были выявлены соединения-лидеры, для которых определены параметры IC₅₀ (концентрация полумаксимального ингибирования) и кинетические параметры ферментативной реакции.

Кроме того, исследована способность соединений-лидеров ингибировать активность природного мутанта Tdp1. Наличие данной мутации является причиной нейродегенеративного заболевания человека - синдрома спиноцеребеллярной атаксии и нейропатии (SCAN1).

В работе также была определена собственная цитотоксичность ингибиторов-лидеров (CC₅₀) и их влияние на цитотоксичность топотекана с помощью стандартного МТТ-теста на линиях клеток HeLa и HEK293.

Полученные результаты могут быть применены для выпуска комбинированных препаратов на основе исследованных ингибиторов.

Автор выражает благодарность своему научному руководителю к.х.н. Дырхеевой Н.С.