

Биоинформатический и структурный анализ танкираз человека для разработки ингибиторов

Научный руководитель – Нилон Дмитрий Константинович

Мотузенко К.С.¹, Манасарян Г.А.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия, *E-mail: xtinamko@gmail.com*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия, *E-mail: garrim1@mail.ru*

Танкиразы (ТНК-1 и ТНК-2) относятся к семейству поли(АДФ-рибозо)полимераз (ПАРП). ПАРП осуществляет посттрансляционную модификацию белков, перенося АДФ-рибозу с субстрата НАД⁺ на белок-мишень [3]. Повышенная экспрессия танкираз обнаружена в опухолевых клетках [1], известны точные механизмы, в которых данные ферменты опосредуют процессы онкогенеза. В частности, в определенных типах раковых клетках танкиразы модифицируют белок аксин, что приводит к повышению концентрации бета-катенина в клетке и активации пролиферации [2].

На данный момент для клинического использования одобрено три ингибитора ПАРП-1, в то время как разработка ингибиторов танкираз пока далека от завершения. Целью исследования явился биоинформатический и структурный анализ особенностей строения активного центра ТНК-1 и ТНК-2 и выявление его отличий от ПАРП-1. Полученные данные могут иметь значение для дизайна новых ингибиторов, селективно воздействующих на танкиразы. Для этого было проведено выравнивание аминокислотных последовательностей в программе Clustal Omega и наложение белковых структур в МАТТ. Для визуализации множественного выравнивания использовалась программа Jalview, визуализация структуры активных центров была осуществлена в программе VMD. Биоинформатический анализ и наложение репрезентативных структур показали, что ключевые остатки активного центра ПАРП-1, ТНК-1 и ТНК-2 совпадают. Вместе с тем было установлено, что подвижность так называемой d-петли отличается у ПАРП-1 и танкираз, и в случае ТНК-1 и ТНК-2 данная петля может участвовать в формировании активного центра и образовывать дополнительные взаимодействия с ингибиторами. Докинг известных ингибиторов ПАРП-1 (7-метилксантин, тимин) и их производных в активный центр ТНК-1 и 2 с помощью программы Lead Finder показал, что d-петля танкираз способна образовывать как благоприятные, так и неблагоприятные контакты, опосредованные остатками Tyr1203/1208 и Phe1050/1055 (ТНК-1/ТНК-2).

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-74-10072).

Источники и литература

- 1) Gelmini S., Poggesi M., Pinzani P. et al. Distribution of Tankyrase-1 mRNA expression in colon cancer and its prospective correlation with progression stage // *Oncol. Rep.*, 2006. V. 16. P. 1261-1266.
- 2) Huang S. M., Mishina Y. M., Liu S. et al. Tankyrase inhibition stabilizes axin and antagonizes Wnt signalling // *Nature*, 2009. V. 461. P. 614-620.
- 3) Otto H., Reche P. A., Bazan F. et al. In silico characterization of the family of PARP-like poly(ADP-ribosyl)transferases (pARTs) // *BMC Genomics*, 2005. V. 6. P. 139-161.