ИНГИБИТОРЫ ФЕРМЕНТОВ РЕПАРАЦИИ ДНК НА ОСНОВЕ УСНИНОВОЙ КИСЛОТЫ

**А.С. Филимонов¹, К.А. Орлова^{2,3}, О.А. Лузина¹, Н.С. Дырхеева²,
О.И. Лаврик², Н.Ф. Салахутдинов¹**

¹Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
630090, Россия, г. Новосибирск, пр-т ак. Лаврентьева, 9.

²Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН
630090, Россия, Новосибирск, пр-т ак. Лаврентьева, 8.

³Новосибирский государственный университет
630090, Россия, Новосибирск, ул. Пирогова, 1.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-301

E-mail: alfil@nioch.nsc.ru

Поиск ингибиторов ферментов системы репарации ДНК, относится к перспективным направлениям современной фармакологии и является одним из путей увеличения эффективности терапии онкологических заболеваний, особенно для борьбы с лекарственно-устойчивыми опухолями. Разработка новых соединений, эффективно подавляющих активность различных ферментов репарации ДНК одновременно является непростой задачей. В данной работе была осуществлена попытка синтезировать дуальные или тройные ингибиторы нескольких перспективных ферментов-мишеней: тирозил-ДНК-фосфодиэстераз 1 и 2 (Tdp1 и Tdp2) и поли(АДФ-рибоза)полимеразы 1 (PARP1).

Природное соединение усниновая кислота **1** является широко распространённым вторичным метаболитом лишайников, химической трансформацией которой ранее были получены соединения, обладающие ингибирующей активностью по отношению к ферменту репарации Tdp1 [1].

В данной работе нами были синтезирован ряд тиоэфиров усниновой кислоты **2**, различающихся структурой заместителя у атома серы и была исследована их ингибирующая активность по отношению к ферментам репарации Tdp1, Tdp2 и PARP1. В ряду изученных соединений были выявлены как соединения, являющиеся селективными ингибиторами Tdp1, так и дуальные (Tdp1 и PARP1) и тройные ингибиторы (Tdp1, Tdp2 и PARP1). Установлено, что тип ингибирования Tdp1 для полученных соединений является бесконкурентным.

Работа была выполнена при поддержке РФФИ 19-415-540002

References

[1] A.L. Zakharenko et al. Eur. J. Med. Chem., 2019, 161, 581-93; A.S. Filimonov et al., Molecules. 2019, 24(20), 3711