

СОЗДАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ ИНГИБИТОРОВ ДНК-ЦИТОЗИН(С5)-МЕТИЛТРАНСФЕРАЗ ТРЕТЬЕГО ПОКОЛЕНИЯ

Т.В. ШЕВЧУК¹, О.В. ДЬЯЧЕНКО¹, Р.Г. ИСМАИЛОВ², А.А. ВОЛОГЖАННИКОВА²,
С.В. ТАРЛАЧКОВ¹, Я.И. БУРЬЯНОВ¹

*Филиал Института биоорганической химии им. академиков
М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Пуцзино¹
ГОУ ВПО «Пуцинский государственный университет»²*

Актуальность. Одним из возможных практических применений бионанотехнологий является создание противораковых препаратов. В настоящее время одним из наиболее распространенных и опасных видов заболеваний являются различные формы онкопатологии. Показано, что возникновение и прогрессия раковых заболеваний определяются не только классическими мутациями, но и эпигенетическими механизмами, связанными, прежде всего, с aberrантным метилированием ДНК, которые приводят к масштабным изменениям генома и влияют на регуляцию клеточного цикла и дифференцировку.

Цель исследования. Создание противоопухолевых препаратов на основе ингибиторов ДНК-метилтрансфераз третьего поколения.

Результаты. В отличие от ингибиторов ДНК-метилтрансфераз первого и второго поколений, ингибиторам третьего поколения не требуется включаться в состав метилируемой ДНК, что снижает их нежелательные гено-токсические эффекты. Кроме того, для достижения ингибирующего эффекта требуется значительно меньшие концентрации препарата, чем при использовании ингибиторов предыдущих поколе-

ний. В основе разработки лежит использование олигонуклеотидов с особыми асимметрично метилированными сайтами узнавания, где метилируемый цитозин заменен на 5-аза-цитидин или его аналоги. Для создания ингибиторов ДНК-метилтрансфераз получены структуры, имитирующие репликативную вилку ДНК, к которой метилтрансфераза DNMT1 имеет повышенное сродство, а также используются специфические сигнальные последовательности, детерминирующие транспорт всей сформированной конструкции в клеточное ядро. На основе модельных молекул показано ингибирование ДНК-метилтрансферазы *in vitro*. Современные разработки в области компьютерного моделирования позволяют отобрать оптимальные структуры аналогов цитозина, способные наиболее эффективно ингибировать ДНК-метилтрансферазы.

В настоящее время проводится экспериментальная проверка полученных белок-нуклеиновых структур в качестве ингибиторов (цитозин-С5) ДНК-метилтрансфераз.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 06-04-48232.