

возможность для развития художественно-творческих способностей детей: работа кистью, красками, мелками, карандашами, резание ножницами, склеивание, складывание бумаги, работа с тканью, деревом, природным материалом.

Способствовать развитию музыкального слуха детей и ритмике их движений.

Создавать сердечную, доброжелательную атмосферу в группе детей, поддерживать общий ритм жизни и деловой характер отношений.

Способствовать такому состоянию ребёнка, когда его внутренняя свобода и дисциплина реально становятся двумя сторонами одной медали и отражаются в его поведении. Ребёнок учится жить в окружающей его социальной среде, задача педагога - организовать для него возможность проявления навыков и тренировки культурного общения с другими людьми. Ребёнок социальное существо и не может быть освобождён в полной мере от социального окружения.

Закончить хотелось бы словами самой Марии Монтессори: « Человек, собственными силами, выполняющий все работы, побеждает себя, тем самым умножая свои способности и совершенствуясь как личность».

Пошук потенційних інгібіторів фосфатидилінозитол 3-кінази

К.І. Кротова, ст. гр. 53 ПГФ

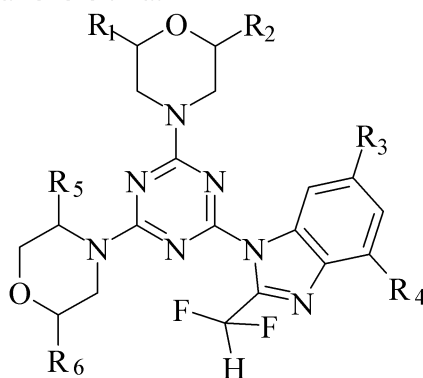
А.О. Лисенко, ст. гр. 53 ПГФ

Л.К. Святенко, доц., канд. хім. наук

Кіровоградський державний педагогічний університет ім. Володимира Винниченка

Докінгові дослідження білок-ліганд дозволили виявити вплив замісників у молекулі ZSTK474 на активність до інгібування PI3K. Запропоновано ряд структур потенційно більш ефективних інгібіторів PI3K, порівняно з ZSTK474.

ZSTK474 [2-(2-дифлуорометилбензімідазол-1-іл)-4,6-диморфоліно-1,3,5-тріазин] активно інгібує ріст клітин пухлин. Нещодавно встановлено, що його молекулярною мішенню є фосфатидилінозитол 3-кіназа (PI3K), один з найважливіших регуляторних білків, який знаходиться на перетині різних сигнальних шляхів та контролює основні функції клітини [1-3]. PI3K активує онкобілки, тому його інгібування є одним з напрямків лікування онкозахворювань: порушення діяльності PI3K призводить до блокування клітинного циклу і апоптичній загибелі клітин пухлин. Підвищена увага до ZSTK474 обумовлена його протипухлиною активністю без токсичних ефектів у життєво важливих органах. Тому доцільним є перевірка впливу різних замісників у молекулі ZSTK474 на здатність її до інгібування PI3K з метою пошуку потенційно більш ефективних інгібіторів даного білка.



ZSTK474 (R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆ = H)

Рисунок 1 – ZSTK474 та модельні сполуки

Для пошуку потенційних інгібіторів РІЗК використано молекулярний докінг, який дозволяє розробити найбільш вигідну для утворення стійкого комплексу орієнтацію та положення однієї молекули по відношенню до іншої і застосовується для розв'язку багатьох задач, основні з яких, це пошук потенційно біологічно активних речовин і прогнозування будови активного центру білків. Програми, розроблені для проведення молекулярного докінга, постійно вдосконалюються з метою найбільш точного відтворення геометрії комплексу та енергії зв'язування, яка враховує різні типи взаємодій ліганд-білок. Найбільш відомі програмні продукти: Molegro Virtual Docker, Gold, Glide, F.R.E.D. (Fast Rigid Exhaustive Docking), Surflex, AutoDock, Dock. Більша частина з них працює за наступним принципом: білок фіксується в просторі, а ліганд розміщується відносно нього різними способами. При цьому, для кожної конфігурації білок-ліганд проводяться розрахунки за оціночною функцією, яка заснована на поверхневій комплементарності, електростатичних, гідрофобних взаємодіях, Ван-дер-Вальсовському відштовхуванні та ін. Серед даних програм однією з найкращих за співвідношенням точність розрахунку/швидкість виконання є AutoDock Vina [4], яка і була застосована для проведення розрахунків у даній роботі.

Нами проведено докінг сполуки ZSTK474 (1) та ряду її похідних в активний центр РІЗК. Структуру ZSTK474 взято з бази даних сполук NCBI PubChem (сполука 11647372). Структура білка взята з банку білкових молекул (PDB, структура 2WXL). Докінгові дослідження виконано за допомогою програм MGLTools (підготовчий етап), AutoDock Vina (розрахунок), PyMol (візуалізація). Модельні сполуки (2-37) створені шляхом введення та варіювання замісників у молекулі ZSTK474 за допомогою програми PCModel і Gaussian 03 (рис. 1, табл. 1). Ліганди розташовувалися у місці зв'язування білка з ZSTK474. Використано просторову сітку розміром 28, 26 і 34 Å для включення всіх амінокислотних залишків у місці зв'язування з лігандом, крок становив 1.0 Å. Результати дослідження спорідненості лігандів до РІЗК подані в табл. 1, аналіз якої дозволив обрати кілька сполук з більшою спорідненістю до РІЗК ніж ZSTK474.

Таблиця 1 – Енергії спорідненості лігандів до активного центру РІЗК (E, ккал/моль).

№	R ₁	E	№	R ₂	E	№	R ₃	E
2	CN	-10,6	8	CN	-10,4	14	CN	-9,9
3	NH ₂	-10,1	9	NH ₂	-10,4	15	NH ₂	-10,0
4	NO ₂	-10,2	10	NO ₂	-9,1	16	NO ₂	-10,3
5	OCH ₃	-10,1	11	OCH ₃	-10,0	17	OCH ₃	-9,8
6	CH ₃	-8,9	12	CH ₃	-9,4	18	CH ₃	-10,2
7	Cl	-8,8	13	Cl	-10,3	19	Cl	-10,1
	R ₄			R ₅			R ₆	
20	CN	-10,3	26	CN	-10,5	32	CN	-9,5
21	NH ₂	-10,3	27	NH ₂	-10,2	33	NH ₂	-10,5
22	NO ₂	-9,0	28	NO ₂	-10,2	34	NO ₂	-9,2
23	OCH ₃	-9,0	29	OCH ₃	-8,6	35	OCH ₃	-9,0
24	CH ₃	-10,1	30	CH ₃	-8,9	36	CH ₃	-10,4
25	Cl	-9,8	31	Cl	-10,3	37	Cl	-10,3

ZSTK474 зв'язується з білком за рахунок гідрофобних контактів з неполярними фрагментами залишків амінокислот: THR833, PHE908, MET752, TRP760, ILE777, ILE825, TYR813, ASP787, ASP911. Докінгові результати для більшості модельних сполук показати енергію утворення комплексу ліганд-білок більше 10 ккал/моль, що

свідчить про утворення більш міцних зв'язків даних сполук з РІЗК, ніж ZSTK474 (-9,1 ккал/моль). За наведеними в табл. 1 даними обрано найбільш активні ліганди (2, 8, 9, 26, 33 і 36), які виявилися, головним чином, сполуками з замісниками CN і NH₂. Додаткова енергія була надана збільшенням кількості гідрофобних контактів між лігандами і неполярними залишками в місці зв'язування (рис. 2).

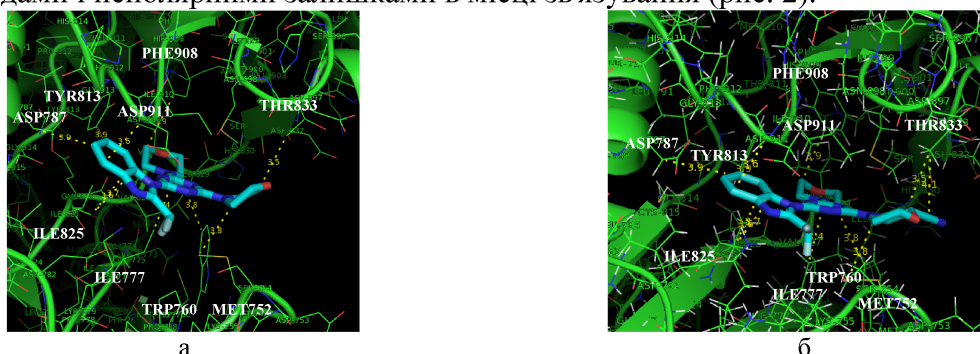


Рисунок 2 – Конформація сполук 1 (а) і 8 (б) в РІЗК з мінімальною енергією комплексів ліганд-білок. Кольори атомів у моделях сполук: блакитний, карбон; червоний, оксисен; синій, нітроген.

Сполуки 1, 8, 10, 12, 14, 16 і 18 були перевірені на предмет відповідності правилу п'яти Ліпінського згідно якому біологічна активність речовини (при прийомі всередину) менш імовірна, якщо одночасно: (а) молярна маса більше 500; (б) logP більше 5; (в) кількість донорів гідрогена водневого зв'язку більше 5 (визначають за сумою OH- і NH-груп); (г) число акцепторів гідрогена водневого зв'язку більше 10 (визначають за сумою атомів О і N). Згідно результатам для всіх перевірених сполук не спостерігається більше одного відхилення від правила, яке визначає фармакологічну активність лікарської речовини у тілі (абсорбція, розподіл, метаболізм і виділення).

Отже, ZSTK474 та сполуки на його основі взаємодіють з РІЗК, головним чином, шляхом утворення гідрофобних зв'язків. Введення аміно- чи ціаногрупи у молекулу ZSTK474 призводить до зростання її спорідненості з білком. На основі проведених розрахунків запропоновано ряд сполук, потенційно більш ефективних до інгібування білка РІЗК, ніж ZSTK474. Дані сполуки в подальшому можуть стати потенційними ефективними протипухлинними лікарськими засобами.

Література:

1. The p110 delta structure: mechanisms for selectivity and potency of new PI(3)K inhibitors / Berndt A., Miller S., Williams O. et al // Nat.Chem.Biol. – 2010. – Vol. 6. – P. 117-124.
2. Backer J.M. The regulation of class IA PI 3-kinases by inter-subunit interactions // Curr. Top. Microbiol. Immunol. – 2010. – Vol. 346. – P. 87-114.
3. Antitumor Activity of ZSTK474, a New Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitor / Yaguchi S., Fukui Y., Koshimizu I. et al // Journal of the National Cancer Institute. – 2006. – Vol. 98, N. 8. – P. 545-556.
4. Trott O. Olson A. J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading // Journal of Computational Chemistry. – 2010. – N 31. – P. 455-461.