

ВЗАЄМОДІЯ НУКЛЕОТИДНИХ ОСНОВ ДНК ІЗ ПРОТИПУХЛИННИМ ПРЕПАРАТОМ ТіоТЕФ: МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДОКІНГ ТА КВАНТОВО-МЕХАНІЧНИЙ АНАЛІЗ

А. І. САМЦЕВИЧ¹, Л. А. БУЛАВІН¹, Л. Ф. СУХОДУБ², Т. Ю. НИКОЛАЄНКО¹

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна;

²Сумський державний університет, МОН України;

e-mail: samtsevichartem@gmail.com; tim_mail@ukr.net

За допомогою сучасних методів молекулярного докінгу, квантової хімії та квантової теорії атомів у молекулах досліджено взаємодію протипухлинного препарату ТіоТЕФ з окремими нуклеотидними основами та дезоксирибонуклеозидмонофосфатами ДНК. Встановлено фізичні властивості одержаних комплексів «нуклеотидна основа + ТіоТЕФ» та «дезоксирибонуклеозидмонофосфат + ТіоТЕФ» та деякі закономірності зв'язування в них. Показано, що сильні водневі зв'язки типу $NH\cdots N$ є вирішальним чинником, який обумовлює високу селективність зв'язування ТіоТЕФ із гуаніновісними ланками ДНК.

Ключові слова: ТіоТЕФ, нуклеотидні основи, дезоксирибонуклеозидмонофосфати.

На сьогодні однією з найактуальніших проблем в медицині є лікування злоякісних пухлин. Ефективне і недороге лікування раку є першочерговою задачею для медиків. Це зумовлює значний інтерес біофізиків та біохіміків до розробки нових, ефективніших хіміотерапевтичних препаратів і вивчення механізмів їх дії. Як правило, дія таких препаратів зосереджена на клітинному рівні і спрямована на знищення ураженої клітини (переважно шляхом нормалізації або активації апоптозу [1, 2]) та/або зупинення процесу її ділення (порушуючи природні механізми поділу [3, 4]). Залежно від механізму дії відрізняються і біомолекули-мішені дії таких препаратів (протеїни, нуклеїнові кислоти тощо) [4]. Коли йдеться про зупинку ділення ураженої клітини, лікарський препарат може діяти як «антиметаболіт» (речовина, що «підміняє» собою природні метаболіти, за посередництва яких відбувається процес синтезу ДНК [3]), так і взаємодіяти безпосередньо із ДНК [5, 6] (наприклад, речовини – алкілюючі агенти [7]). В останньому разі особливо актуальним стає детальне вивчення механізмів взаємодії молекули лікарського препарату з біомолекулою-мішенню. Такі взаємодії вивчають як класичними експериментальними методами молекулярної фізики (оптична спектроскопія,

мас-спектрометрія, ЯМР), так і методами комп'ютерного моделювання [8], зокрема методами прикладної квантової механіки. Останні мають низку переваг: будучи заснованими на фундаментальних фізичних законах, вони потребують мінімального числа емпіричних параметрів, хоча точність одержаних результатів може бути співрозмірною з похибками натурних експериментів, а обсяг інформації, яку можна отримати, значно перевищує можливості будь-якої окремої експериментальної методики. Крім того, вони дають можливість окремо вивчати роль «внутрішньомолекулярних» чинників (коли взаємодія молекул досліджується у вакуумі) та ролі навколишніх факторів. Ефективним є поєднання цих методів із методами молекулярного докінгу, які є менш точними, але дають змогу з-поміж великої кількості можливих структур міжмолекулярного комплексу відібрати найстійкіші і використати їх як початкове наближення для детальнішого аналізу квантово-механічними методами (див. «Матеріали і методи»).

У той самий час, чимало наукових робіт, присвячених вивченню з'єднання протипухлинних препаратів із ДНК ґрунтується виключно на експериментальних даних. Не є виключенням і дослідження протипухлинного препарату ТіоТЕФ (назва за IUPAC: 1,1',1"-фосфоротіоїл-

тріазиридин) [9] (рис. 1), винайдений понад 50 років тому, але який й до цього часу не втратив свого терапевтичного значення. ТіоТЕФ належить до алкілюючих агентів і є досить широко вживаним [6]. Незважаючи на це, точний механізм його дії залишається невідомим. Припускають [10, 11], що азиридиновими функціональними групами він зв'язується з нуклеофільними сайтами ланок ДНК, утворюючи міцні «містки» між ланками ланцюгів ДНК пухлинних клітин, унеможливаючи, у такий спосіб, розмноження цих клітин.

З-поміж поодиноких теоретичних [12] та всіх експериментальних досліджень, де вивчалася взаємодія препарату ТіоТЕФ із ДНК варто відзначити роботи [13, 14], в яких проводилося вивчення механізму його зв'язування з ДНК, зокрема з нуклеотидами, методом мас-спектрометричного аналізу. За результатами мас-спектрометрії виявлено набір комплексів, в яких до шести молекул ТіоТЕФ одночасно зв'язуються з однією молекулою dGMP (дезоксигуанозинмонофосфатом). Проте якісного пояснення причин цієї вибірковості (для dAMP, dCMP, dTMP подібних комплексів виявлено не було) не наведено ні в оригінальній роботі [14], ані в пізніших. Групою Ван Маанена також проводився аналіз фармакокінетичних, фармакодинамічних, хімічних властивостей препарату ТіоТЕФ, аналізувалося його клінічне застосування та токсичність [10].

Метою нашої роботи було вивчення фізичних властивостей комплексів (нуклеотидна основа + ТіоТЕФ) та (нуклеозидмонофосфат + ТіоТЕФ) і виявлення факторів, які обумовлюють селективність зв'язування ТіоТЕФ із dGMP.

Матеріали і методи

Модельні молекулярні системи було вибрано відповідно до поставленого завдання: інтерпретації експериментів, описаних в роботі [13], а саме – встановлення фізичних причин вибірковості (селективності) зв'язування ТіоТЕФ з dGMP. Виходячи з цього, до розгляду було залучено не тільки процес зв'язування ТіоТЕФ із нуклеозидмонофосфатами (рис. 3), але й з їх нуклеотидними основами (рис. 2). Це дало змогу виявити, чи є саме азотисті основи нуклеотидів головною причиною згаданої селективності зв'язування. Методом дослідження було обрано комп'ютерне моделювання з використан-

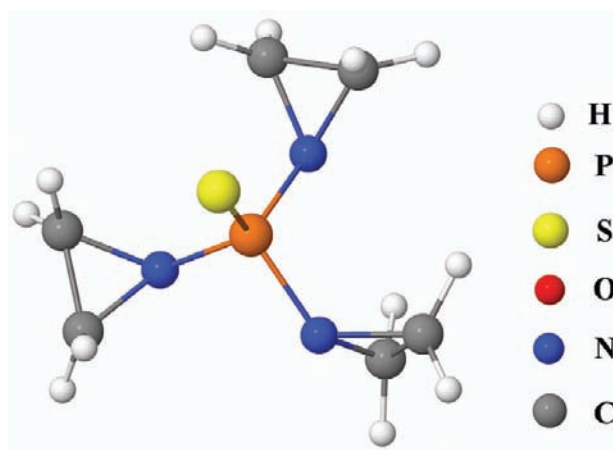


Рис. 1. Структура молекули 1,1',1''-фосфоротіоїлтріазиридину (ТіоТЕФ) та позначення атомів у ній

ням методів молекулярного докінгу, квантово-механічних розрахунків та квантової теорії атомів-в-молекулах (QTAIM) Р. Бейдера [15]. Дослідження проводилося в декілька етапів.

Початковим наближенням для розв'язання поставленого завдання став широко вживаний докінг – метод визначення просторової структури біомолекулярних комплексів, який дає можливість з усіляких структур міжмолекулярних комплексів «ліганду» (молекули ТіоТЕФ) та «макромолекули» (в цій роботі – нуклеозидмонофосфат або нуклеотидна основа) відбирати ті, що відповідають найстійкішим комплексам (характеризуються найбільшою енергією зв'язування) [16]. Особливістю цього методу є те, що енергія взаємодії молекул визначається за допомогою силових полів із великою кількістю емпіричних параметрів, що за прийнятної точності дозволяє досягти високої продуктивності обчислень. У процесі докінгу обчислені енергії взаємодії використовуються для вирішення задачі оптимізації – пошуку глобального мінімуму енергії комплексу як функції взаємного розташування молекул та/або їх конформацій.

Через використання в докінгу емпіричних параметрів силових полів доцільно підвищити точність його результатів та уточнити найстійкіше положення ліганду (ТіоТЕФ) відносно рецептора (нуклеотидної основи або дезоксирибонуклеозидмонофосфату). Точніший метод визначення структури стабільних комплексів – вивчення за допомогою методів

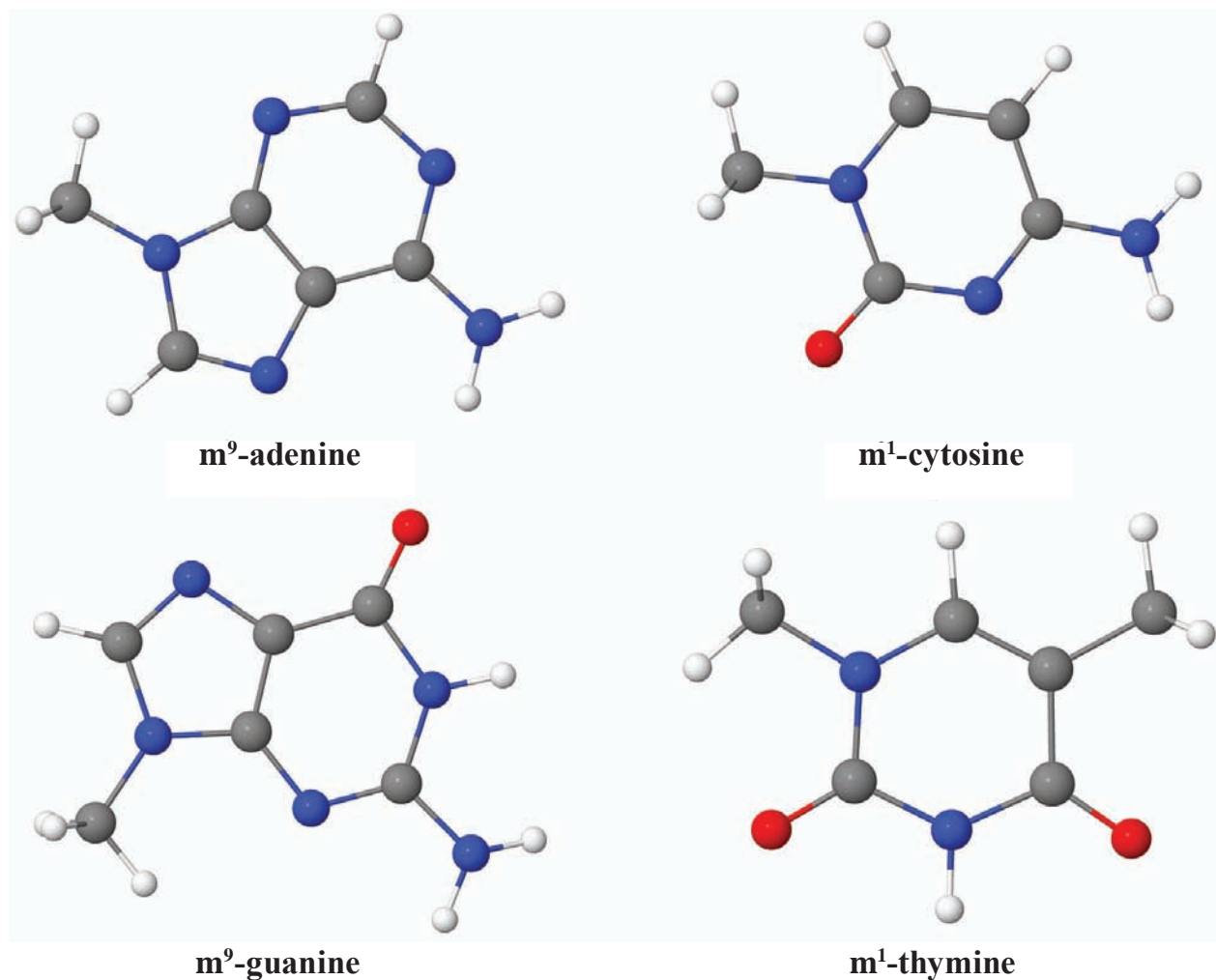


Рис. 2. Просторова структура метильованих нуклеотидних основ, використаних в роботі. Позначення атомів ті самі, що і на рис. 1

прикладної квантової механіки («квантової хімії»). Перевагою їх є те, що в них, на відміну від докінгу, не використовуються емпіричні параметри. В таких методах фізичною моделлю молекул та їх комплексів є система точкових позитивно заряджених ядер атомів, у кулонівському полі яких за законами квантової механіки рухаються електрони. Такий підхід дозволяє звузити використання емпіричних параметрів до фундаментальних фізичних констант (стала Планка, заряд та маса електрона, маса та заряд ядер), одночасно досягаючи у визначенні енергетичних і геометричних характеристик досліджуваних молекул рівня так званої «хімічної точності» (передбачення довжини хімічних зв'язків із точністю не більше 0,01Å, валентних кутів – 2°, енергій зв'язування – 1 ккал/моль) [17, 18].

Тому наступним за докінгом кроком була оптимізація геометрії одержаних комплексів за допомогою квантово-хімічних методів. Цими ж методами визначали розподіл густини електронного заряду в комплексах, який використовували для аналізу наявних у комплексах нековалентних взаємодій (водневих зв'язків, ван-дер-ваальсових контактів тощо).

Для докінгу використовували програмний пакет AutoDock 4.2 [19], який дозволяє знаходити енергетично найвигідніші структури комплексів, використовуючи для цього стандартні міжатомні потенціали та алгоритм оптимізації типу Ламарка [20]. Підготовку молекул до докінгу виконували за допомогою програми AutoDockTools 1.5.6.rc3 [19]. У цьому процесі з молекул ліганду та рецептора було видалено

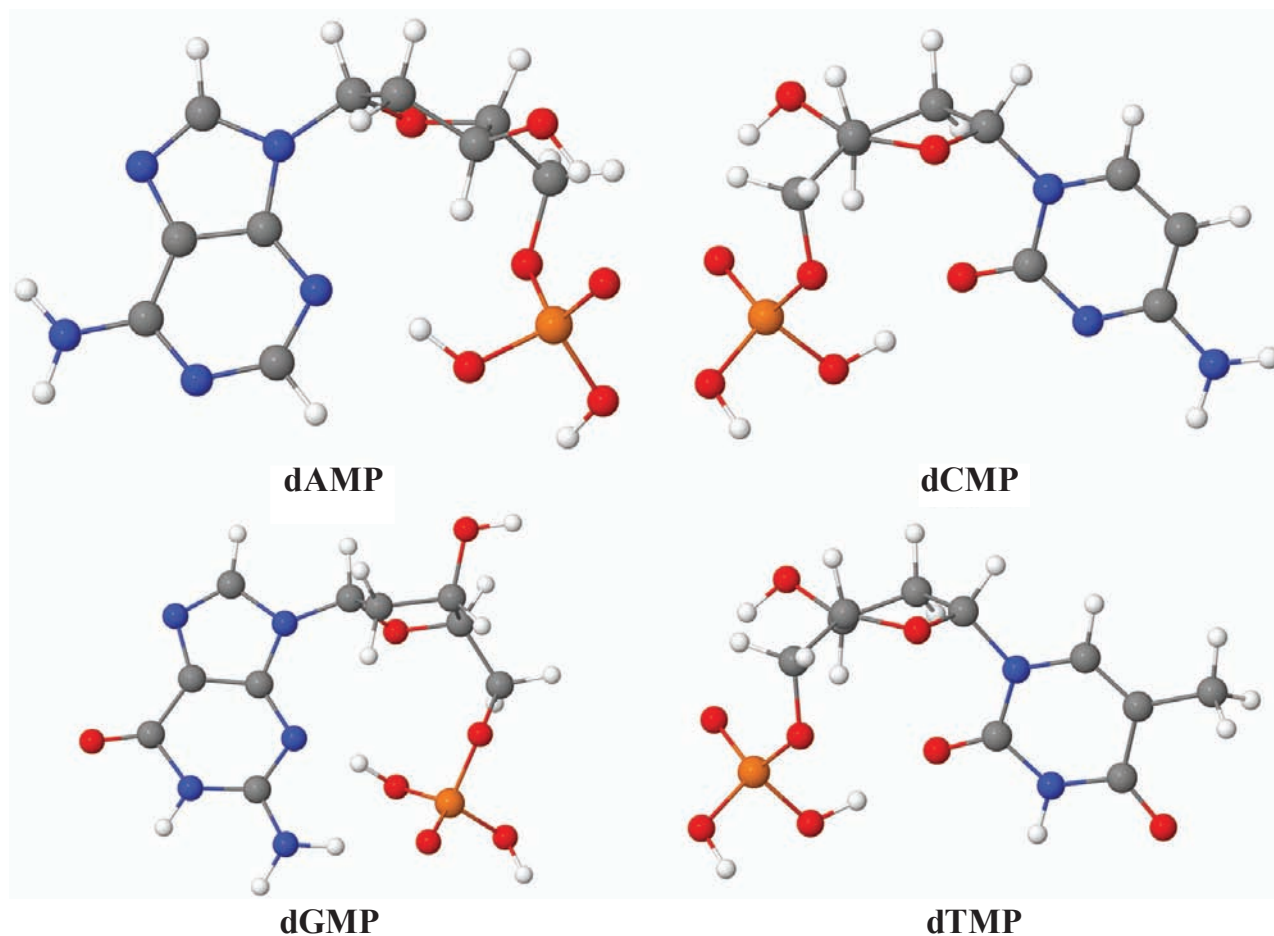


Рис. 3. Просторова структура електронейтральних дезоксирибонуклеозидмонофосфатів

атоми водню неполярних атомних груп. Пошук структури, що забезпечує глобальний мінімум енергії комплексу, проводили за вищезгаданим генетичним алгоритмом типу Ламарка. Результатом докінгу була просторова структура комплексу (найстійкішого) з найменшою енергією та саме значення цієї енергії. Після завершення докінгу видалені раніше атоми водню неполярних груп поновлювали.

Маючи структуру такого комплексу, переходили до наступного кроку – квантово-хімічної частини дослідження. На цьому етапі головною метою було оптимізувати геометрію одержаних комплексів та точніше (порівняно з докінгом) визначити енергію зв'язування. Оптимізацію геометрії комплексів проводили в програмному пакеті Gaussian03 [21] на рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p). На цьому ж рівні теорії розраховували коливальні спектри комплексів із метою, по-перше, перевірки їхньої стійкості за відсутності в спектрах уявних частот, і, по-друге, для роз-

рахунку внеску коливальних ступенів вільності до термодинамічних потенціалів комплексів. Зазначене наближення методу функціонала густини (обмінно-кореляційний функціонал B3LYP і набір базисних функцій 6-31G(d,p)) було обрано як оптимальне щодо точності передання структурних характеристик молекул та затрат машинного часу для виконання розрахунків [22–25].

Для надійного врахування всіх специфічних взаємодій, включаючи дисперсійні, остаточний розрахунок енергії оптимізованих комплексів здійснювали за допомогою програмного пакета ORCA 2.9 [26] з використанням методу RI-MP2, заснованого на теорії збурень Меллера-Плессета 2-го порядку [27], та розкладу двоелектронних інтегралів за допоміжним базисом (так зване «resolution-of-identity» наближення), з використанням базису cc-pVTZ. Результати порівнювали з методом Хартрі-Фока задля виявлення ролі дисперсійних взаємодій.

Аналіз нековалентних взаємодій в одержаних комплексах здійснювали за допомогою квантово-механічних розрахунків та квантової теорії атомів-в-молекулах (QTAIM) Р. Бейдера [15]. В основі цього методу лежить використання векторного поля градієнта електронної густини для поділу простору, в якому знаходиться молекула або комплекс, на частини, обмежені так званими поверхнями нульового потоку (поверхні, в кожній точці яких вектор нормалі перпендикулярний до вектора градієнта електронної густини). Між атомами, що поділяють спільну поверхню нульового потоку, існує лінія зв'язку – лінія векторного поля, яка проходить через локальний максимум електронної густини, що лежить на спільній для атомів поверхні нульового потоку. Існування такої лінії зв'язку між парою атомів є універсальним індикатором зв'язку між атомами (ковалентного, іонного, водневого чи ван-дер-ваальсового) [28]. Аналіз QTAIM проводили з використанням програмного пакета AimAll [29]. При цьому використовували розподіл електронної густини, одержаний на тому самому рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p), на якому проводили оптимізацію геометрії комплексів, а існування лінії зв'язку із критичною точкою типу (3,-1), яка з'єднує пару атомів, вважали достатнім доказом існування зв'язку між цими атомами [30]. Енергію водневих зв'язків оцінювали за формулою Еспінози–Молінса–Лекомте (ЕМЛ) [31].

Результати та обговорення

Структури комплексів, які було одержано після всіх вищезазначених кроків, наведено на рис. 4, а знайдені енергії зв'язування комплексів – у таблицях 1 і 2, в яких використано такі позначення: ΔE_{MP2} – електронна складова енергії зв'язування (глибина потенційної ями міжмолекулярного потенціалу), $\Delta E^{\text{MP2}} - \Delta E^{\text{HF}}$ – внесок електронної кореляції до електронної складової енергії зв'язування; величини D_e , ΔH , ΔG є сумою внесків до енергії зв'язування від її електронної складової та термодинамічних внесків від трансляційних, обертальних і коливальних ступенів вільності комплексів та їх складових, а саме: D_e – енергія дисоціації комплексів при $T = 0 \text{ K}$ (складається з ΔE_{MP2} та внеску від енергії квантових нульових коливань, визначеного за коливальними частотами, розрахованими в гармонійному наближенні на

рівні теорії DFT B3LYP/6-31G(d,p)), ΔH та ΔG відповідно, ентальпія і енергія Гіббса зв'язування молекул комплексів у газовій фазі за нормальних умов (25 °C, 1 атм.); $\Delta F^{\text{AutoDock}}$ – значення вільної енергії зв'язування, розраховане програмою AutoDock. Аналізуючи наведені дані, відзначимо, що загальною рисою всіх комплексів є істотна роль дисперсійних взаємодій, зумовлених кореляцією руху електронів, внесок якої до енергії зв'язування можна оцінити за величиною $\Delta E^{\text{MP2}} - \Delta E^{\text{HF}}$ (різниця величин енергії, розрахованих згаданим вище методом MP2 і методом Хартрі–Фока).

Загальною властивістю всіх одержаних комплексів є наявність у них від 2 до 6 водневих зв'язків між атомами ТіоТЕФ та нуклеотидної основи або дезоксирибонуклеозидмонофосфату. Порівнюючи відповідні комплекси двох типів, можна зробити висновок, що в разі з аденіном (рис. 4, а) та аденінмонофосфатом (рис. 4, д) тип «зачіплювання» різний, адже до dAMP ТіоТЕФ «чіпляється» саме за фосфатну групу, тоді як до аденіну – за аміногрупу і атом N_7 . Варто звернути увагу і на енергію зв'язування (ΔE_{MP2}): –8,5 ккал/моль для аденіну проти –12,0 ккал/моль для dAMP. У другого вирізняється сильний зв'язок типу $\text{OH}\cdots\text{N}$ (енергія –10,9 ккал/моль) із фосфатною групою, існування якого енергетично вигіднішим, аніж утворення $\text{NH}\cdots\text{N}$ зв'язку (енергія –5,6 ккал/моль).

Далі розглянемо метильований цитозин і dCMP. Як видно з рис. 4, б та рис. 4, е, в обох комплексах ТіоТЕФ приєднуються з одного і того ж боку кільця нуклеотидної основи. Проте до dCMP ТіоТЕФ «чіпляється» за фосфатну групу з одним яскраво вираженим сильним $\text{OH}\cdots\text{N}$ зв'язком (енергія –8,8 ккал/моль). Як свідчать дані табл. 1 і 2, така геометрія комплексу є енергетично вигіднішою, аніж та, де ТіоТЕФ чіпляється за метильовану нуклеотидну основу (рис. 4, б), незважаючи на наявність у цьому разі теж досить сильного $\text{NH}\cdots\text{N}$ зв'язку (енергія –6,0 ккал/моль).

Тепер розглянемо зв'язок метильованого тиміну та відповідного дезоксирибонуклеозидмонофосфату. З рис. 4, в та рис. 4, є видно, що ТіоТЕФ в обох випадках чіпляється саме за нуклеотидну основу. Цікавим фактом є й те, що в обох комплексах існує сильний зв'язок $\text{NH}\cdots\text{N}$ (енергія –5,2 ккал/моль у dTMP та –5,7 ккал/моль у метильованого тиміну), а всі інші зв'язки є менш

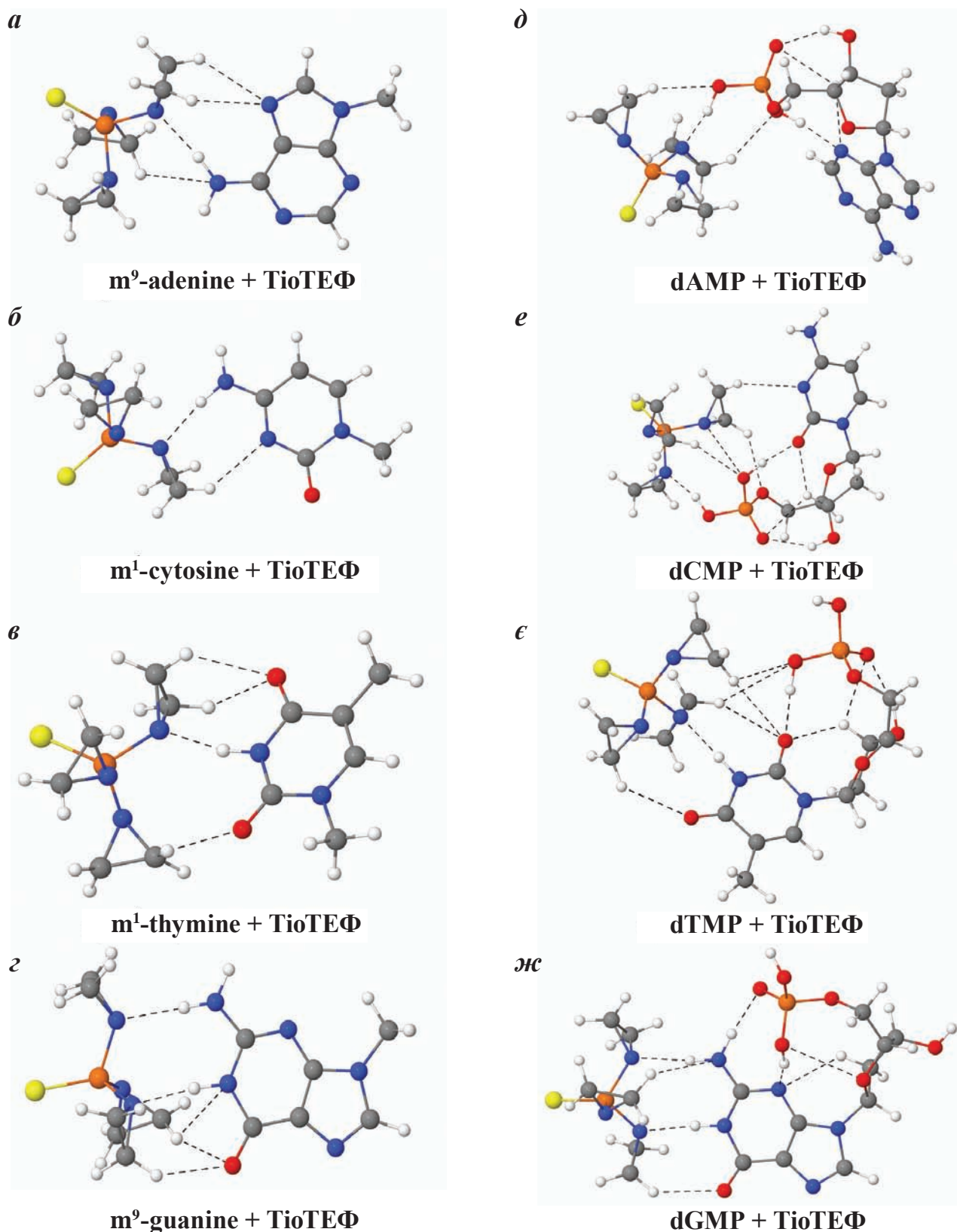


Рис. 4. Енергетично найвигідніші структури комплексів TioTEΦ із нуклеотидними основами (а–г) та відповідними дезоксирибонуклеозидмонофосфатами (д–ж). Пунктиром позначено нековалентні взаємодії, виявлені шляхом аналізу топології електронної густини за методом QTAIM

Таблиця 1. Енергія зв'язування (ккал/моль) для комплексів типу ТіоТЕФ + нуклеотидна основа (див. пояснення в тексті)

Величина	m ⁹ Ade...TT	m ¹ Cyt...TT	m ⁹ Gua...TT	m ¹ Thy...TT
ΔE_{MP2}	-8,5	-9,3	-15,9	-9,9
$\Delta E^{\text{MP2}} - \Delta E^{\text{HF}}$	-6,0	-5,4	-8,5	-6,2
D_e	-7,7	-8,6	-14,6	-9,2
ΔH	-7,1	-7,9	-14,2	-8,5
ΔG	+2,0	+0,9	-2,7	+1,6
$\Delta F^{\text{AutoDock}}$	-0,52	-0,66	-1,22	-1,60

Таблиця 2. Енергія зв'язування (ккал/моль) для комплексів типу ТіоТЕФ + дезоксирибонуклеозидмонофосфат (див. пояснення в тексті)

Величина	dAMP...TT	dCMP...TT	dGMP...TT	dTMP...TT
ΔE_{MP2}	-12,0	-14,1	-16,3	-10,3
$\Delta E^{\text{MP2}} - \Delta E^{\text{HF}}$	-7,0	-9,0	-9,5	-8,1
D_e	-10,9	-12,9	-15,0	-9,7
ΔH	-10,5	-12,6	-14,6	-9,0
ΔG	-0,3	-0,8	-3,3	+1,3
$\Delta F^{\text{AutoDock}}$	-1,12	-1,11	-1,03	-1,02

сильними і належать до типу ОН...С (максимальне за модулем значення енергії таких зв'язків у комплексі з dTMP складає 1,3 ккал/моль, а з метильованим тиміном – 2,4 ккал/моль).

Нарешті, розглянемо комплекси з гуанінвмісними молекулами, які згідно з даними табл. 1 і 2 є найстійкішими. Із рис. 4, а та рис. 4, б випливає, що до dGMP і до метильованого гуаніну ТіоТЕФ «чіпляється» лише за нуклеотидну основу (на відміну від усіх попередніх випадків, зв'язки між ТіоТЕФ із фосфатною групою відсутні), причому в обох комплексах у зв'язуванні беруть участь одні і ті самі атоми нуклеотидної основи. В обох комплексах вирізняється пара сильних НН...N зв'язків з енергіями –7,0 та –4,6 ккал/моль у комплексі з dGMP і –5,0 і –5,9 ккал/моль у комплексі з метильованим гуаніном. Гуанін є єдиною з-поміж досліджених нуклеотидною основою, для якої енергія зв'язування ΔE_{MP2} є практично однаковою в комплексах ТіоТЕФ як із самою основою, так і з відповідним нуклеозидмонофосфатом. Цей факт також свідчить на користь неістотності взаємодій ТіоТЕФ із фосфатною групою у разі його зв'язування з гуаніном.

Таким чином, наявність двох сильних водневих зв'язків притаманна зв'язуванню ТіоТЕФ саме з гуанінвмісними сполуками. На нашу думку, саме формування цих водневих зв'язків є причиною виняткової стабільності комплексів ТіоТЕФ із метильованим гуаніном та dGMP у порівнянні з іншими комплексами (особливо це помітно за величинами енергії Гіббса в табл. 1 і 2). Пара цих водневих зв'язків за участю атомів нуклеотидної основи пояснює і те, чому ТіоТЕФ не «чіплюється» з атомами фосфатної групи.

Слід також зауважити, що енергія ΔE_{MP2} зв'язування ТіоТЕФ із dGMP чи гуаніном (16 ккал/моль) має той самий порядок величини, що й енергія Вотсон–Криківської GC-пари (28,8 ккал/моль [32]). Завдяки цьому в разі потрапляння молекул ТіоТЕФ у контакт із ДНК виникатиме конкуренція між зв'язуванням гуаніну з цитозином сусіднього ланцюга і зв'язуванням із молекулою ТіоТЕФ. У такий спосіб може відбуватися розривання Вотсон–Криківських пар, яке можна розглядати як перший етап руйнування ДНК пухлинної клітини. Якщо така гіпотеза правомірна, можна очікувати, що введення до одної з азиридинових груп ТіоТЕФ

групи –NH чи іншої, здатної виступати донором протона для утворення водневого зв'язку, може ще більше підвищити селективність зв'язування ТіоТЕФ із ланками ДНК. Перевірка цієї гіпотези може бути предметом подальших досліджень.

Таким чином, за допомогою поєднання методів молекулярного докінгу та прикладної квантової механіки досліджено явище зв'язування молекули протипухлинного препарату ТіоТЕФ із чотирма канонічними метильованими нуклеотидними основами та відповідними дезоксирибонуклеозидмонофосфатами. З'ясовано, що з-поміж усіх досліджених комплексів, комплекс ТіоТЕФ із dGMP є найстійкішим. Електронна складова його енергії зв'язування дорівнює $\Delta E = -16,3$ ккал/моль, а вільна енергія Гіббса за 25°C – $\Delta G = -3,3$ ккал/моль. Комплекси ТіоТЕФ з усіма метильованими основами, відмінними від гуаніну, є нестійкими, адже мають додатну ΔG через те, що ентропійний внесок до енергії Гіббса є співрозмірним із внутрішньою енергією. Показано, що саме тип нуклеотидної основи є відповідальним за спостережуване в експериментах вибіркове зв'язування ТіоТЕФ із dGMP, причому визначальну роль у селективності зв'язування ТіоТЕФ із гуаніном відіграють два сильні водневі зв'язки типу $\text{NH}\cdots\text{N}$ між атомами азиридинових груп ТіоТЕФ і атомами N_2 та N_7 гуаніну. Одержані результати характеризують «внутрішньомолекулярні» властивості молекули ТіоТЕФ, що обумовлюють її біологічну дію. Крім цього інтерес може становити і вивчення впливу на процес зв'язування навколишніх речовин. Це дозволило би використати одержані результати для створення моделей взаємодії ТіоТЕФ із ДНК, придатних до застосування у фізіологічних умовах, і може стати предметом подальших досліджень.

Автори висловлюють щирю вдячність дирекції та співробітникам Інституту теоретичної фізики ім. М. М. Боголюбова НАН України за надане програмне забезпечення і обчислювальні ресурси для проведення розрахунків.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ НУКЛЕОТИДНЫХ ОСНОВАНИЙ ДНК С ПРОТИВООПУХОЛЕВЫМ ПРЕПАРАТОМ ТіоТЭФ: МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ И КВАНТОВО-МЕХАНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

*А. И. Самцевич, Л. А. Булавин,
Л. Ф. Суходуб, Т. Ю. Николаенко*

¹Киевский национальный университет
имени Тараса Шевченко, Украина;

²Сумский государственный
университет, МОН Украины;
e-mail: samtsevichartem@gmail.com;
tim_mail@ukr.net

При помощи современных методов молекулярного докинга, квантовой химии и квантовой теории атомов в молекулах исследовано взаимодействие противоопухолевого препарата ТіоТЭФ с отдельными нуклеотидными основаниями и дезоксирибонуклеозидмонофосфатами ДНК. Установлены физические свойства и некоторые закономерности связывания в полученных комплексах «нуклеотидное основание + ТіоТЭФ» и «дезоксирибонуклеозидмонофосфат + ТіоТЭФ». Показано, что сильные водородные связи типа $\text{NH}\cdots\text{N}$ являются решающим фактором, определяющим высокую селективность связывания ТіоТЭФ с гуанинсодержащими звеньями ДНК.

Ключевые слова: ТіоТЭФ, нуклеотидное основание, дезоксирибонуклеозидмонофосфаты.

INTERACTION OF DNA NUCLEOTIDE BASES WITH ANTICANCER DRUG ThioTEPA: MOLECULAR DOCKING AND QUANTUM-MECHANICAL ANALYSIS

A. I. Samtsevich, L. A. Bulavin,
L. F. Sukhodub, T. Yu. Nikolaenko

¹Taras Shevchenko Kyiv National University, Ukraine;

²Sumy State University, Ministry of
Education and Science of Ukraine;

e-mail: samtsevichartem@gmail.com;

tim_mail@ukr.net

Using modern methods of molecular docking, quantum chemistry and quantum theory of atoms in molecules the interaction of anticancer drug ThioTEPA with isolated nucleotide bases and deoxyribonucleosidemonophosphates of DNA has been studied. Physical properties and some trends of binding have been established for the complexes of «nucleotide base + ThioTEPA» and «deoxyribonucleosidemonophosphate + ThioTEPA» types. It has been shown that strong hydrogen bonds of NH...N type are the key factor responsible for high selectivity of binding of ThioTEPA to the guanine-containing units of the DNA.

Key words: ThioTEPA, nucleotide bases, deoxyribonucleosidemonophosphates.

- Gerl R., Vaux D. L. // Carcinogenesis. – 2005. – **26**(2). – P. 263–270.
- Kasibhatla S., Tseng B. // Mol. Cancer. Ther. – 2003. – **2**(6). – P. 573–580.
- Lind M. J. // Medicine. – 2004. – **32**(3). – P. 20–25.
- Thurston D. E. Chemistry and pharmacology of anticancer drugs. – CRC press, 2006. – 290 p.
- Palchaudhuri R., Hergenrother P. J. // Curr. Opin. Biotechnol. – 2007. – **18**(6). – P. 497–503.
- Nussbaumer S., Bonnabry P., Veuthey J.-L., Fleury-Souverain S. // Talanta. – 2011. – **85**, Iss. 5. – P. 2265–2289.
- Laurent G., Tew K. D. / Cancer Management in Man: Chemotherapy, Biological Therapy, Hyperthermia and Supporting Measures. – Springer: Netherlands, 2011. – P. 61–85.
- Jorgensen W. L. // Science. – 2004. – **303**. – P. 1813–1818.
- Sykes M. P., Karnofsky D. A., Philips F. S., Burchenal J. H. // Cancer. – 1953. – **6**, Iss. 1. – P. 142–148.
- van Maanen M. J., Smeets C. J. M., Beijnen J. H. // Cancer Treat. Rev. – 2000. – **26**. – P. 257–268.
- Siddik Z. H. Mechanisms of action of cancer chemotherapeutic agents: DNA interactive alkylating agents and antitumour platinum-base drugs / in: The Cancer Handbook / ed. Aliso MR. – London: Nature Publishing Group. – 2002. – P. 1295–1313.
- Torabifard H., Fattahi A. // Struct. Chem. – 2013. – **24**. – P. 1–11.
- Sukhodub L. F. // Mass Spectrometry Reviews. – 1995. – **14**, Iss. 4–5. – P. 235–254.
- Sukhodub L. F., Grebenik L. I., Chivanov V. D. // Rapid Commun. Mass Spectrom. – 1994. – **8**, Iss. 2. – P. 195–198.
- Бэйдер П. Атомы в молекулах. Квантовая теория. – Москва: Мир, 2001. – 532 с.
- Spyrakakis F., Cozzini P., Kellogg G. E. Docking and Scoring in Drug Discovery / in: Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development. – John Wiley & Sons, Inc: 2010. – P. 601–684.
- Hobza P. // Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C. – 2011. – **107**. – P. 148–168.
- Raha K., Peters M. B., Wang B. et al. // Drug Discov. Today. – 2007. – **12**. – P. 725–731.
- Morris G. M., Huey R., Lindstrom W. et al. // J. Comput. Chem. – 2009. – **30**. – P. 2785–2791.
- Morris G. M., Goodsell D. S., Halliday R. S. et al. // J. Comput. Chem. – 1998. – **19**. – P. 1639–1662.
- Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B. et al. Gaussian 03, Revision E.01 / Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.
- Ніколаєнко Т. Ю., Булавін Л. А., Говорун Д. М. // Укр. біохім. журн. – 2010. – **82**, № 6. – С. 76–86.
- Ніколаєнко Т. Ю., Булавін Л. А., Говорун Д. М. // Укр. біохім. журн. – 2011. – **83**, № 4. – С. 16–28.
- Ніколаєнко Т. Ю., Булавін Л. А., Говорун Д. М., Мисюра О. О. // Укр. біохім. журн. – 2011. – **83**, № 1. – С. 54–62.
- Ніколаєнко Т. Ю., Булавін Л. А., Говорун Д. М. // Biopolymers and Cell. – 2011. – **27**, № 1. – С. 74–81.
- Neese F. // WIREs Comput. Mol. Sci. – 2012. – **2**. – P. 73–78.
- Cremer D. // WIREs Comput. Mol. Sci. – 2011. – **1**, Iss. 4. – P. 509–530.
- Bader R. F. W. // J. Phys. Chem. A. – 1998. – **102**. – P. 7314–7323.

29. *AIMAll* (Version 08.11.29), Todd A. Keith, TK Gristmill Software, Overland Park KS, USA, 2012 (aim.tkgristmill.com).
30. *Nikolaienko T. Yu., Bulavin L. A., Hovorun D. M.* // *Phys. Chem. Chem. Phys.* – 2012. – **14**. – P. 7441–7447.
31. *Espinosa E., Molins E., Lecomte C.* // *Chem. Phys. Lett.* – 1998. – **285**. – P. 170–173.
32. *Jurecka P., Hobza P.* // *J. Am. Chem. Soc.* – 2003. – **125**. – P. 15608–15613.

Отримано 07.06.2013