

Ингибиторы BET-белков на основе ретроинвертированных пептидов

М.С. Юдин^{1,2*}, С.Э. Алиева¹, В.В. Северов¹, В.Б. Цветков¹

¹ *Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины им. акад. Ю.М. Лопухина ФМБА России, Москва, Россия*

² *Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Россия*

* *iudin.ms@phystech.edu*

Ключевые слова: ингибиторы BET-белков; ретроинвертированные пептиды

BET-proteins inhibitors, based on retro-inverso peptides

M.S. Iudin^{1,2*}, S.E. Alieva¹, V.V. Severov¹, V.B. Tsvetkov¹

¹ *Lopukhin Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia*

² *Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia*

* *iudin.ms@phystech.edu*

Key words: BET protein inhibitors; retro-inverso peptides

Белки семейства BET – важные регуляторы транскрипции. Они содержат 2 бромодомена (BD), ET-домен, несколько консервативных мотивов и в случае BRD4 и BRDT – C-концевой мотив. Их регуляторная роль реализуется благодаря способности BD узнавать КасХХКас-мотивы гистонов в регуляторных участках хроматина, а также способности аккумулировать на этих участках транскрипционные факторы за счет BD или других доменов/мотивов. BET-белки являются значимыми мишенями для терапии ряда онкозаболеваний, а также заболеваний, ассоциированных с хроническим воспалением. Ингибиторы BET, связывающие BD, проходят испытания как противоопухолевые и противовоспалительные агенты. Большинство из них обладает пан-BD ингибиторной активностью, что обуславливает значительную токсичность.

Целью работы является получение ингибиторов, аффинных к определенному BET-белку и BD, на основе фрагментов ацетилированных гистонов. В недавнем исследовании был представлен новый класс подобных ингибиторов – циклические пептиды, селективно связывающие BD1 или BD2. Нами предложен альтернативный дизайн пептидных ингибиторов. За основу взят ряд (ди)ацетилированных фрагментов N-концевых участков гистонов. Были получены их *in silico* модели, а также их ретроинвертированных аналогов для обеспечения устойчивости ингибитора BET к гидролизу. Симуляция молекулярной динамики показала, что последние связывают BD не хуже нативных пептидов. Результаты *in silico* анализа подтверждены *in vitro* с помощью метода на основе поверхностного плазмонного резонанса.

Финансирование: Исследование поддержано грантом РНФ № 24-25-00431 «Ингибиторы BET-белков на основе ретроинвертированных пептидов».