

©Коллектив авторов

АНАЛОГ ПОДОФИЛЛОТОКСИНА С БИЦИКЛО[3.2.1]ОКТАНОВОЙ ГРУППИРОВКОЙ, АННЕЛИРОВАННОЙ С ИНДОЛОМ: СИНТЕЗ, МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И БИОТЕСТИРОВАНИЕ

Н.А. Зефирова^{1,2*}, Е.А. Лаврушкина¹, С.А. Кузнецов³, О.Н. Зефирова^{1,2}

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, химический факультет, 119991, Москва, Ленинские горы, 1/3; *эл. почта: kolaz92@gmail.com

²Институт физиологически активных веществ Российской Академии наук, 142432 Черноголовка, Московская область

³Институт биологических наук, университет Росток, 18059, Росток, Германия (Institute of Biological Sciences, University of Rostock, Rostock, 18059 Germany)

Сложные эфиры по положению *C'* противоопухолевого агента подофиллотоксина с мостиковыми группировками могут обладать как типичной для исходной молекулы способностью ингибировать полимеризацию α,β -тубулина с образованием микротрубочек (МТ), так и стимулировать нетипичное “закручивание” и укорачивание МТ. Для предсказания способности мостиковых производных подофиллотоксина оказывать то или иное действие на сеть МТ с помощью методов компьютерного моделирования целесообразно увеличение структурного разнообразия мостиковых заместителей указанных соединений. В данной работе реализован синтез нового сложного эфира подофиллотоксина с бицикло[3.2.1]октановым фрагментом, аннелированным с индольным ядром. Целевое соединение получено реакцией этерификации подофиллотоксина *рац-экзо*-(индоло[2,3-*b*])бицикло[3.2.1]окт-2-ен-6-карбоновой кислотой по Стэглиху в виде диастереомерной смеси, не разделяемой методами тонкослойной или препаративной колонной хроматографии на силикагеле. Результаты биотестирования 4-О- $\{(6R,8S,9R)$ -5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,9-метаноциклопепто[*b*]индол-8-илкарбонил}-L-подофиллотоксина на клетках карциномы А549 выявили его способность в концентрации 10 мкМ вызвать полную деполимеризацию сети МТ без “закручивающего” эффекта. Цитотоксичность полученного вещества к культуре этих клеток по данным МТТ теста находится в высоком наномолярном интервале концентраций ($EC_{50}=710\pm30$ нМ). На основании результатов компьютерного молекулярного докинга обоих диастереомеров нового соединения и ранее синтезированных сложных эфиров подофиллотоксина с мостиковыми группировками в трёхмерную модель колхицинового сайта α,β -тубулина показано различие в расположении мостиковых группировок нового соединения и МТ “закручивающих лигандов” и высказана гипотеза о том, что нетипичное действие на МТ может определяться экспонированием мостиковых заместителей в область связывания GTP в α -тубулине.

Ключевые слова: подофиллотоксин; молекулярное моделирование; мостиковые группировки; карцинома А549

DOI: 10.18097/PBMC20196502086

ВВЕДЕНИЕ

Противоопухолевая активность природного подофиллотоксина (1, рис. 1) обусловлена его способностью связываться с колхициновым сайтом α,β -тубулина и ингибировать процесс полимеризации этого белка до микротрубочек (МТ) [1]. В литературе описано множество синтетических,

главным образом *C'*-модифицированных аналогов природной молекулы [2, 3]. Недавно среди сложных эфиров по положению при *C'* подофиллотоксина с мостиковыми группировками мы обнаружили вещества, способные оказывать как типичное – деполимеризующее МТ, так и необычное для лигандов колхицинового сайта действие “закручивания” МТ [4, 5]. Было показано, что соединения, стимулирующие

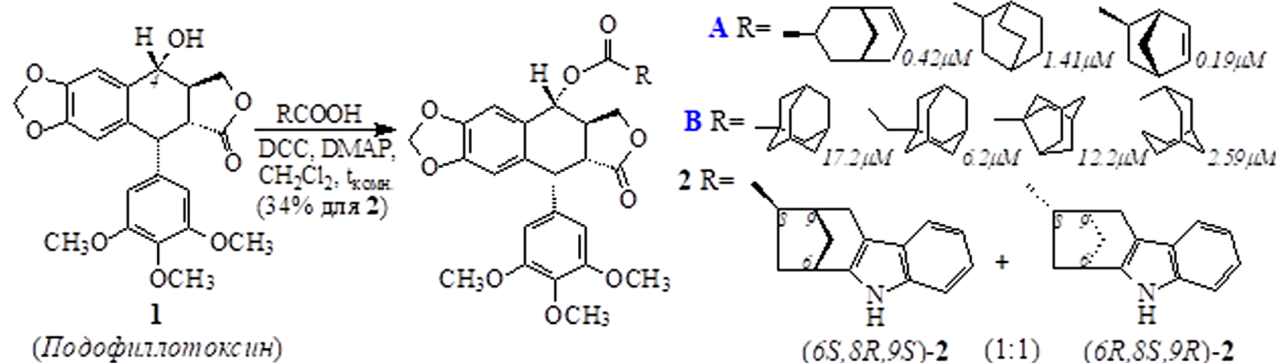


Рисунок 1. Подофиллотоксин (1) и его мостиковые *C'*-производные. Соединения серии А вызывают деполимеризацию МТ, соединения серии В – укорачивание и “закручивание” МТ (указаны также значения EC_{50} к клеткам карциномы А549) [4, 5]. Соединение 2 получено в настоящей работе.

только деполимеризацию МТ (рис. 1, серия А), более цитотоксичны к клеткам карциномы А459, чем их “закручивающие” аналоги (рис. 1, серия В) [4, 5]. Это вызвало интерес к попыткам предсказания методами компьютерного моделирования способности мостиковых производных подофиллотоксина оказывать то или иное действие на сеть МТ. Для решения этой задачи целесообразно увеличение структурного разнообразия мостиковых заместителей в рассматриваемых сложных эфирах. В данной работе нами проведён синтез, биотестирование и молекулярное моделирование изомеров соединения 2, содержащих бицикло[3.2.1]октановый фрагмент, аннелированный с индольным ядром.

МЕТОДИКА

При проведении синтеза контроль хода реакций и чистоты веществ осуществляли методом ТСХ на пластинах Silufol-UV254 (“Sigma-Aldrich”, США). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали при 28°C на спектрометре Agilent 400-MR (“Agilent Technologies”, США) с рабочей частотой 400 и 100 МГц, соответственно. Элементный анализ выполняли на CHN-анализаторе Vario micro cube (“Elementar”, Германия). Масс-спектр MALDI TOF регистрировали на приборе Autoflex II (“Bruker Daltonics”, Германия) в рефлекторном режиме. *Рац-экто*-(индоло [2,3-*b*])бицикло[3.2.1]окт-2-ен-6-карбоновая кислота синтезирована в три стадии из бицикло[3.3.1]нонан-2,6-диона по описанной ранее методике [6].

4-О- $\{ (6R,8SR,9RS) \}$ -5,6,7,8,9,10-гексагидро-6,9-метаноциклопенто[*b*]индол-8-илкарбонил}-L-подофиллотоксин (2) получен реакцией этерификации подофиллотоксина (“Sigma-Aldrich”) по Стэглиху. К раствору 0,058 г (0,241 ммоль) *рац-экто*-(индоло [2,3-*b*])бицикло[3.2.1]окт-2-ен-6-карбоновой кислоты в CH_2Cl_2 (10 мл) при комнатной температуре добавляли 0,080 г (0,193 ммоль) подофиллотоксина, 0,68 г (0,330 ммоль) $\text{N,N}'$ -дициклогексилкарбодимид (DCC) и каталитическое количество (0,01 г) 4-диметиламинопиридина (DMAP). После перемешивания при комнатной температуре в течении 12 ч к реакционной смеси добавляли 5-10 мкл уксусной кислоты, и через 15 мин растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в этилацетате (10-20 мл) и выдерживали при 0-4°C 2-3 ч. Выпавший осадок $\text{N,N}'$ -дициклогексилмочевины отфильтровывали, промывали охлажденным этилацетатом (2×10 мл), а фильтрат промывали насыщенным раствором NaCl (10 мл), водой (10 мл), высушивали Na_2SO_4 и упаривали. Остаток хроматографировали на колонке с силикагелем Acros (40-60 мкм) [элюент: этилацетат – петролейный эфир (40-70°C) 1:8–1:5]. Получено 0,042 г соединения 2 (выход 34%) в виде бесцветной маслянистой жидкости, кристаллизующейся на холоду (т. пл. 167-168°C).

Биотестирование веществ 2 и 1 (положительный контроль) проводили в трёх тестах на клетках эпителиальной карциномы лёгких человека (линия A-549, CCL-185), 0,5% ДМСО использовали в качестве отрицательного контроля.

1. Стандартный колориметрический МТТ тест [10] проводили, используя [3-(4,5-диметилтиазолил-2)-2,5-дифенил-2*H*-тетразолилбромид] (МТТ, “Roth GmbH”, Германия). Клетки высаживали в плашки в культуральной среде DMEM при температуре 37°C и добавляли растворы тестируемых веществ в ДМСО в интервале концентраций 0,01-50 мкМ: 8 ячеек для каждого значения концентрации и выдерживали 24 ч. Раствор МТТ добавляли до конечной концентрации 0,45 мг/мл. После удаления клеточной среды в каждую ячейку добавляли ДМСО и лизирующий раствор (10% додецилсульфат натрия и 0,6% уксусной кислоты) и образовавшиеся кристаллы формазана солюбилизировали перемешиванием на качалке. Оптическую плотность измеряли при 590 нм с референсным фильтром 690 нм на приборе EL808 Ultra Microplate Reader (“Bio-Tek Instruments”, США). Подробное описание методики приведено в [11, 12].

2. Для определения ингибирования роста клеток высаженные в плашки клетки обрабатывали 24 ч, 48 ч и 72 ч веществами 2 или 1 в концентрациях 1 мкМ и 10 мкМ. Количество клеток определяли с помощью камеры Горяева и микроскопа с фазовым контрастом.

3. Эффект на сеть МТ клеток A549 изучали методом иммунофлуоресцентной микроскопии. Клетки культивировали на покровных стеклах; инкубировали 24 ч, 48 ч или 72 ч с соединениями 2 или 1 в концентрациях 1 мкМ или 10 мкМ. Фиксированные клетки окрашивали с помощью первичных мышиных моноклональных антител к α -тубулину (“Sigma”, США) с последующей инкубацией с флуоресцентно-мечеными AlexaFluor488 вторичными козьими антителами против иммуноглобулинов мышей (“Molecular Probes”, США). Подробное описание методики приведено в [11, 12]. Анализ клеток проводили с помощью микроскопа Nikon Diaphot 300 (“Nikon GmbH”, Германия), оснащённого камерой SenSys (“Photometrics”, Германия).

Молекулярный докинг изомеров (6*R*,8*S*,9*R*)-2 и (6*S*,8*R*,9*S*)-2 и лигандов серии В проводили в трёхмерную модель колхицинового сайта связывания в α , β -тубулине (PDB ID: 4O2B) [7]. Из модели были предварительно удалены молекулы воды и вещества, использованные для рентгеноструктурного анализа белка, но оставлены все молекулы и ионы, присутствующие в области интерфейса между α - и β -субъединицами белка. Заряды атомам белка присваивали по стандартному методу Кольмана с помощью программы AutoDock Tools 1.5.6. Двумерные структуры лигандов преобразовывали в трёхмерные и проводили оптимизацию геометрии методом молекулярной механики в силовом поле Amber ff14SB с использованием модели зарядов Гастайгера в программе USCF Chimera 1.13.1 [9]. Процедуру докинга проводили с помощью программы AutoDock Vina 1.1.2 [8] (размер области докинга 23,25×25,5×24 Å, координаты центра $x=17,51$ Å, $y=69,503$ Å, $z=43,258$ Å, полнота поиска = 16). По результатам докинга отбирали комплексы лиганд-белок с наилучшими значениями оценочных

функций и расположением подофиллотоксинового фрагмента в пределах области связывания подофиллотоксина и колхицина. Структуры комплексов визуализовали с помощью программы CLC Drug Discovery Workbench (версия 4).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Целевое соединение было получено реакцией этерификации подофиллотоксина *рац-экзо*-(индоло [2,3-*b*])бицикло[3.2.1]окт-2-ен-6-карбоновой кислотой [6] по Стэглиху в виде эквимольной (согласно спектрам ЯМР) смеси двух диастереомеров (2), которая не разделяется методом тонкослойной или препаративной колоночной хроматографии на силикагеле. Отнесение сигналов в спектрах ^1H и ^{13}C ЯМР проведено с учётом данных работ [6, 13] (использована принятая в литературе нумерация атомов в молекуле подофиллотоксина [14]). ЯМР ^1H [CDCl_3 , δ , м.д., $J/\text{Гц}$, сигналы второго изомера (с той же мультиплетностью и интенсивностью) представлены в квадратных скобках: 2,00–2,42 (4H, м, H11'', H7''), 2,68 [2,73] (1H, дд, $J=15,4$, 1,8, Hэндо-10''), 2,79–3,13 (5H, м, H6, H9, Hэкзо-10'', H3, H2), 3,21–3,24 (1H, м, H8''), 3,75 [3,78] (6H, с, OCH_3), 3,82 [3,83] (3H, с, OCH_3), 4,22 [4,24] (1H, дд, $J=10,4$, 9,3, H3a), 4,38 [4,41] (1H, дд, $J=9,3$, 7,0, H3a), 4,61 (1H, м, H1), 5,88 [5,90] (1H, д, $J=9,0$, H4), 5,98 [6,01] (1H, д, $J=1,2$, OCH_2O), 5,99 [6,02] (1H, д, $J=1,2$, OCH_2O), 6,39 [6,41] (2H, с, H2', H6'), 6,55 [6,55] (1H, с, H8), 6,74 [6,79] (1H, с, H5) 7,07–7,15 (2H, м, H2'', H3''), 7,31 (1H, д, $J=7,4$, H4''), 7,41 [7,42] (1H, д, $J=7,1$, H1''), 7,86 (1H, уш. с, NH), ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м, д): 30,90 [30,96], 35,71 [35,74], 36,04 [36,08], 38,73 [78,75] (C3), 39,18 [39,41], 40,78 [40,01], 43,70 (C1), 45,51 (C2), 47,91 (C8''), 56,04 [56,06] (3',5'- OCH_3), 60,71 [60,74] (4'- OCH_3), 71,40 (C3a), 73,55 (C4), 101,55 [101,57] (OCH_2O), 104,61 [104,69] (C10a''), 106,85 [106,86] (C5), 107,88 [107,92] (C2', C6'), 109,65 [109,68] (C8), 110,80 [110,81] (C4''), 117,68, 119,52, 121,03, 127,68, 128,33 [128,35] (C8a), 132,25 [132,28] (C4a), 134,76 [134,78] (C1'), 135,40 (C5a''), 136,95 [137,00] (C4'), 140,06 [140,09] (C4a''), 147,57 [147,60] (C7), 148,09 [148,11] (C6), 152,57 [152,60] (C3', C5'), 173,63 (C2a), 177,26 [177,29] (C=O).

Строение полученного сложного эфира 2 подтверждают также данные масс-спектрометрии [MALDI-TOF, m/z : 637 (M^+), 660 ($\text{M}^+ + \text{Na}$), 676 ($\text{M}^+ + \text{K}$)] и элементного анализа (найденно, %: C 69,62; H 5,60; вычислено, %: $\text{C}_{37}\text{H}_{35}\text{NO}_9$, %: C 69,69; H 5,53).

Изучение влияния соединения 2 на рост клеток карциномы лёгких A549 путем их прямого подсчёта под микроскопом показывает, что в концентрации 1 мкМ оно ингибирует рост клеток на 38%, 79% и 90% (по отношению к 0,5% ДМСО) после 24, 48 и 72 ч инкубации соответственно (1 мкМ подофиллотоксина – на 100% после 24 ч). В концентрации 10 мкМ соединение 2 полностью ингибирует пролиферацию клеток уже после 24 ч инкубации и, по данным иммунофлуоресцентной микроскопии, вызывает практически полную деполимеризацию МТ (рис. 2).

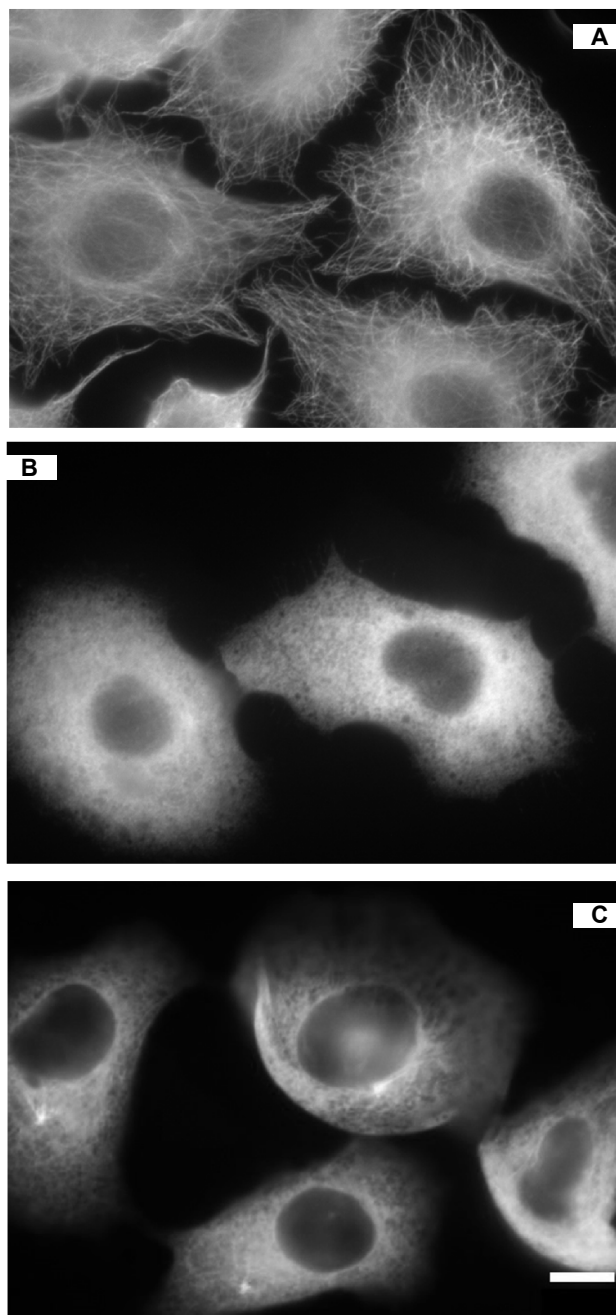


Рисунок 2. Данные иммунофлуоресцентной микроскопии для клеток карциномы A549, обработанных (А): 0,5% ДМСО (отрицательный контроль; сеть МТ в норме); (В) – 1 мкМ подофиллотоксина (1) (положительный контроль, полная деполимеризация МТ); (С) – 10 мкМ соединения 2 (практически полная деполимеризация МТ). Шкала 20 мкм.

Остаются короткие МТ около centrosомы, образующие типичные звёздообразные структуры (рис. 2, С). Эффекта “закручивания” МТ для соединения 2 не наблюдалось.

По данным МТТ теста, соединение 2 проявляет цитотоксичность по отношению к клеткам карциномы A549 в высоком наномолярном интервале концентраций: $\text{EC}_{50}=710\pm30$ нМ. Цитотоксичность соединения 2 оказалась заметной,

но меньшей по сравнению с природной молекулой (EC_{50} подофиллотоксина 14 ± 2 нМ). Это уменьшение, однако, не столь значительно, как в случае МТ “закручивающих” аналогов подофиллотоксина серии **В** (рис. 1), что соответствует ранее обнаруженной закономерности [4, 5].

Результаты докинга изомеров (*6R,8S,9R*)-**2** и (*6S,8R,9S*)-**2** в структуру колхицинового сайта связывания и приграничных областей в α, β -тубулине (PDB ID: 4O2B) показывают, что среди комплексов лиганд–белок с наилучшими значениями оценочных функций в обоих случаях есть только один кластер решений с расположением подофиллотоксиновых фрагментов диастереомеров, близким к таковому для подофиллотоксина (среднеквадратичное отклонение $RMSD < 1,5$ Å). Минимальные рассчитанные значения оценочной функции комплексов (*6R,8S,9R*)-**2** и (*6S,8R,9S*)-**2** с белком составляют соответственно -8,3 и -7,6 ккал/моль, что свидетельствует о менее выгодном связывании изомера (*6S,8R,9S*)-**2**. Бицикло[3.2.1]октановые фрагменты обоих изомеров экспонированы примерно в одну и ту же полость между двумя субъединицами (рис. 3), вблизи которой находятся аминокислотные остатки Gln247(β), Lys352(β), Thr353(β). Интересно, что эта полость заметно отличается от той, в которой располагаются (по данным аналогичного моделирования) заместители лигандов серии **В**, вызывающие укорачивание и сильное “закручивание” МТ. Мостиковые фрагменты этих лигандов смещены в направлении α -субъединицы в область аминокислотных остатков

Asn101(α), Ser178(α), Thr179(α), Ala180(α) и область связывания GTP в α -тубулине (показано на рисунке 3 на примере сложного эфира адамантанкарбоновой кислоты с подофиллотоксином). Эти данные позволяют предположить, что указанное смещение может являться причиной возникновения необычного действия соединений серии **В** на тубулин.

Таким образом, в данной работе получен новый сложный эфир подофиллотоксина с аннелированной с индолом бицикло[3.2.1]октановой группировкой. Это соединение, структурно отличное от всех известных мостиковых C' -производных подофиллотоксина, обладает заметной цитотоксичностью и способностью вызывать деполимеризацию МТ без характерного для некоторых таких производных эффекта укорачивания и “закручивания” МТ. Полученные в работе данные компьютерного молекулярного моделирования наглядно показывают различие в расположении мостиковых группировок нового соединения и закручивающих МТ лигандов и позволяют высказать гипотезу о том, что нетипичное действие на МТ может определяться экспонированием мостиковых заместителей в область связывания GTP в α -тубулине.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность к.х.н. Е.В. Радченко, к.х.н. Е.В. Нуриевой, а также Германской службе академических обменов (German Academic Exchange Service).

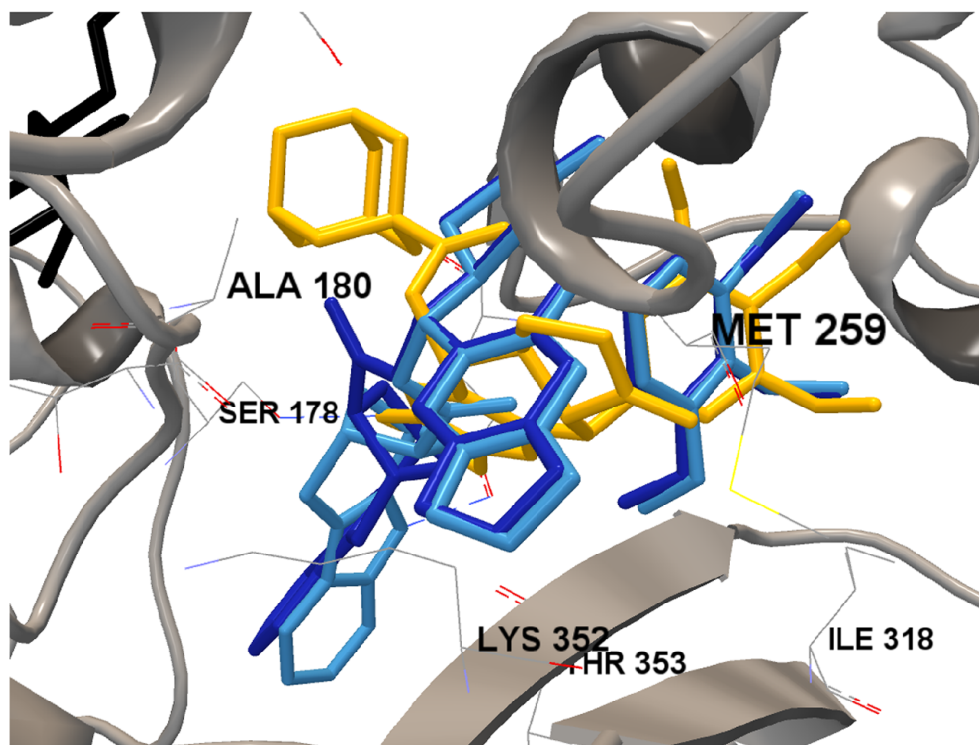


Рисунок 3. Расположение изомеров (*6R,8S,9R*)-**2** (синий) и (*6S,8R,9S*)-**2** (голубой) в тубулиновом димере по результатам молекулярного докинга (β -субъединица расположена справа, α -субъединица – слева, водородные связи обозначены пунктиром, атомы водорода не показаны). Жёлтым цветом обозначено положение сложного эфира адамантанкарбоновой кислоты с подофиллотоксином из серии **В**, а чёрным – положение GTP в α -тубулине (для интерпретации ссылок на цвета в подписи к рисунку см. электронную версию данной статьи).

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант №18-03-00524). Синтез исходной *рац-экзо*-(индоло[2,3-*b*])бицикло[3.2.1]окт-2-ен-6-карбоновой кислоты осуществлен в рамках государственного задания 0090-2017-0023.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee K.H., Xiao Z. (2011) in: Anticancer agents from natural products. (Cragg G.M., Kingston D.G.I., Newman D.J., eds.) Taylor & Francis, New York, pp. 95-122.
2. Yu X., Che Z., Xu H. (2016) Chem. Eur. J., **23**, 4467-4526.
3. Liu Y.-Q., Tian J., Qian K., Zhao X.-B., Morris-Natschke S.L., Yang L., Nan X., Tian X., Lee K.-H. (2014) Med. Res. Rev., **35**, 1-62.
4. Zefirov N.A., Kruth A., Wobith B., Nurieva E.V., Riyaz S., Reddy Ch.V.R., Kuznetsov S.A., Zefirova O.N. (2018) Mendelev Comm., **28**, 475-478.
5. Zefirov N.A., Evteeva Yu.A., Wobith B., Kuznetsov S.A., Zefirova O.N. (2019) Struct. Chem., **30**, DOI:10.1007/s11224-018-1219-9.
6. Baranova T.Yu., Averina N.V., Zyk N.V., Zefirov N.S., Lyssenko K.A., Antipin M.Yu., Zefirova O.N. (2009) Mendelev Comm., **19**, 10-11.
7. Protá A.E., Danel F., Bachmann F., Bargsten K., Buey R.M., Pohlmann J., Reinelt S., Lane H., Steinmetz M.O. (2014) J. Mol. Biol., **426**, 1848-1860.
8. Trott O., Olson A.J. (2010) J. Comput. Chem., **31**, 455-461.
9. Pettersen E.F., Goddard T.D., Huang C.C., Couch G.S., Greenblatt D.M., Meng E.C., Ferrin T.E. (2004) J. Comput. Chem., **25**, 1605-1612.
10. Mosmann T. (1983) J. Immunol. Methods, **65**, 55-63.
11. Zefirova O.N., Nurieva E.V., Wobith B., Gogol V.V., Zefirov N.A., Ogonkov A.V., Shishov D.V., Zefirov N.S., Kuznetsov S.A. (2017) Mol. Divers., **21**, 547-564.
12. Zefirov N.A., Hoppe M., Kuznetsova I.V., Chernyshov N.A., Grishin Y.K., Maloshitskaya O.A., Kuznetsov S.A., Zefirova O.N. (2018) Mendelev Comm., **28**, 225-344.
13. Terada T., Fujimoto K., Nomura M., Yamashita J., Kobunai T., Takeda S., Wierzbka K., Yamada Y., Minami Y., Yoshida K., Yamaguchi H. (1993) Chem. Pharm. Bull., **41**, 907-912.
14. Dewick P.M., Jackson D.E. (1981) Phytochemistry, **20**, 2277-2280.

Поступила в редакцию: 18. 01. 2019.
После доработки: 15. 03. 2019.
Принята к печати: 15. 03. 2019.

PODOPHYLLOTOXIN ANALOGUE WITH BICYCLO[3.2.1]OCTANE MOIETY ANNELED WITH INDOLE: SYNTHESIS, MOLECULAR MODELING, AND BIOLOGICAL TESTING

N.A. Zefirov^{1,2*}, E.A. Lavrushkina¹, S.A. Kuznetsov³, O.N. Zefirova^{1,2}

¹Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, 1/3 Leninskie Gory, Moscow, 119991 Russia; *e-mail: kolaz92@gmail.com

²Institute of Physiologically active compounds, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, Noginsk Area, Moscow Region, 142432 Russia

³Institute of Biological Sciences, University of Rostock, Rostock, 18059 Germany

C⁴-Ester derivatives of the anticancer agent podophyllotoxin with bridged moieties can either inhibit polymerization of α,β -tubulin with the formation of microtubules (analogously to the parent molecule) or cause an unusual effect of “curling and shortening” of the microtubules (MT). In order to predict the effect of bridged podophyllotoxin derivatives on the MT network using computer molecular modeling it is desirable to enhance the structural diversity of their bridged substituents. In the present work we synthesized novel podophyllotoxin ester with bicyclo[3.2.1]octane moiety annelated with indole core. The target compound was obtained by Steglich esterification of podophyllotoxin by *rac-exo*-(indolo[2,3-*b*])bicyclo[3.2.1]oct-2-ene-6-carboxylic acid as diastereomeric (6*RS*,8*SR*,9*RS*) mixture, which could not be separated by thin layer or preparative column chromatography on silica gel. Results of biotesting of 4-O-{(6*R*,8*S*,9*R*)-5,6,7,8,9,10-hexahydro-6,9-methanocyclohepto[*b*]indol-8-ylcarbonyl}-L-podophyllotoxin on the carcinoma A549 cells proved its ability to cause full depolymerization of microtubules without curling effect at a concentration 10 μ M. Cytotoxicity value of the compound estimated in MTT test was in a high nanomolar concentration interval ($EC_{50}=710\pm30$ nM). Computer molecular docking of both isomers of novel compound and earlier synthesized podophyllotoxin esters with bridged moieties into the 3D model of the colchicine domain in α,β -tubulin revealed the difference in positions of the bridge moieties of new compound and MT-curling ligands and allowed to hypothesize that the atypical action on MT might be caused by positioning of their bridge groups near the GTP binding site in α -tubulin.

Key words: podophyllotoxin; molecular modeling; bridged groups; carcinoma A549