

Д.И. Савицкая
**ИЗУЧЕНИЕ ВКЛАДА АНТИАНГИОГЕННОСТИ И ПРЯМОЙ
АМПК-АКТИВНОСТИ В ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА
МЕТФОРМИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ**

Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. О.Ф. Краецкая
Кафедра биоорганической химии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

D.I. Savitskaya
**STUDYING THE CONTRIBUTION OF ANTIANGIOGENICITY
AND DIRECT AMPK-ACTIVITY TO THE ANTITUMOR PROPERTIES
OF METFORMIN AND ITS DERIVATIVES**

Tutor: associate professor O.F. Kraetskaya
Department of Bioorganic chemistry
Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. Изучение возможности противоопухолевого эффекта метформина и его производных действием на фермент АМПК и фактор роста кровеносных сосудов VEGF-A, проведение исследований *in silico*, анализ и выводы результатов.

Ключевые слова: метформин, АМПК- активированная протеинкиназа, VEGF-A, противоопухолевый эффект.

Resume. Studying the possibility of the antitumor effect of metformin and its derivatives by the action on AMPK enzyme and the blood vessel growth factor, researching *in silico*, analysis and conclusions of results.

Keywords: metformin, AMPK- activated proteinkinase, VEGF-A, antitumor effect.

Актуальность. Общеизвестно широкое применение метформина для лечения сахарного диабета II типа (СД2). Однако в многочисленных эпидемиологических исследованиях было показано [1, 2], что больные, принимавшие метформин, реже болели раком различной локализации и имели лучший прогноз по выживаемости. Многие исследователи считают метформин таргетным метаболическим препаратом, который имеет множество целей [2]. Метформин не только способствует снижению уровня глюкозы в крови и улучшает чувствительность к инсулину, но также ингибирует липолиз и снижает сердечно-сосудистый риск у пациентов с сахарным диабетом II типа (СД2) [1, 2]. Гипогликемический эффект метформина обусловлен в первую очередь его способностью ингибировать глюконеогенез через воздействие на АМФ-активируемую протеинкиназу (АМПК) в клетках печени. Наряду с этим, в научной литературе имеется информация о том, что нарушение активации АМПК приводит к целому ряду метаболических расстройств и повышает риск развития онкологических заболеваний [3, 4]. Известно, что *in vivo* АМПК фосфорилирует TSC2, что приводит к ингибированию mTOR. Белок mTOR регулирует трансляцию многих белков, в том числе тех, которые связаны с ростом клетки и её размножением. Излишняя активация работы mTOR приводит к неконтрольному делению клеток, то есть к превращению их в раковые. Этим внутриклеточным каскадом в основном и объясняется противоопухолевый эффект метформина [5]. Из литературных данных

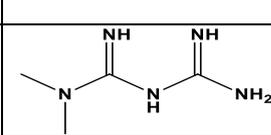
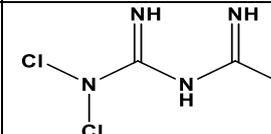
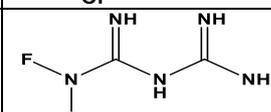
известно [1-5], что активация АМРК посредством метформина происходит косвенным путём: метформин воздействует на Комплекс I дыхательной цепи через ингибирование синтеза АТФ с последующим увеличением концентрации АМФ, что и является активирующим фактором. Несмотря на это, некоторые исследователи не оставили попыток доказать прямое воздействие метформина на АМРК [3-6], однако их работы на сегодняшний день немногочисленны и, на наш взгляд, недостаточно информативны. Также в литературе, посвящённой противоопухолевому эффекту метформина, отсутствуют сведения о попытках поиска у него возможного ангиогенного эффекта через ингибирование фактора роста кровеносных сосудов VEGF-A (который ранее был обнаружен у представителя другого класса гипогликемических средств – тиазолидиндионов – пиоглитазона).

Цель: с помощью программы молекулярного докинга изучить *in silico* аффинность метформина и его производных к фактору роста кровеносных сосудов VEGF-A и (или) к АМРК-активируемой протеинкиназе для прогнозирования противоопухолевого действия метформина и его производных.

Материалы и методы. Выбор белков VEGF-A и АМРК был проведён из банка данных 3D-структур белков RSCB PDB. 3D-модели метформина, его производных и АМРК-активаторов (AMP, AICAR, PT-1) созданы с помощью специализированных программ пакета Chemoffice. Молекулярный докинг осуществлён с помощью пакета программ AutoDock и Docking server.

Результаты и их обсуждение. При проведении исследования было установлено отсутствие аффинности метформина и его производных к фактору роста кровеносных сосудов VEGF-A (табл. 1).

Табл. 1. Результаты молекулярного докинга метформина и его производных с VEGF-A

Название	Структура	Энергия связывания, ккал/моль
Метформин		+16
Производное 1		+64
Производное 2		+8

Из литературных данных известны прямые активаторы АМРК [6]. Для исследования были выбраны некоторые из них: AICAR и PT-1 (искусственно созданные); AMP (природный). Также известно [5, 6], что данные активаторы связываются с субъединицей γ (цепь E) в составе АМРК, а PT-1 активирует АМРК за счет блокирования автоингибиторного домена этой же цепи [6].

По полученным результатам докинга можно сделать вывод о том, что механизм действия AICAR аналогичен механизму действия AMP: AICAR взаимодействует с

АМР-связывающимся доменом с формированием водородных связей за счет образования гидроксильных групп рибозы.

In silico с помощью программы молекулярного докинга AutoDock были связаны вышеуказанные активаторы с АМРК-комплексом (табл. 2).

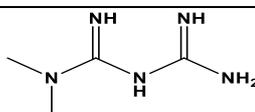
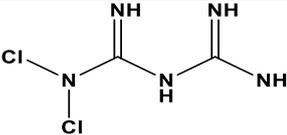
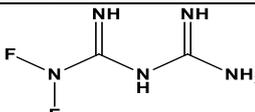
Табл. 2. Результаты молекулярного докинга прямых активаторов с АМРК

Название	Энергия связывания, ккал/моль	Константа ингибирования
AICAR	-3,09	10,05
PT-1	-5,3	16,3
AMP	-4,5	504,29

Из данных таблицы 2 видно, что лидером по энергии связывания среди всех лигандов является PT -1 (-6,53 ккал/моль). Энергии связывания AMP и AICAR соответственно равны -4,5 ккал/моль и -4,09 ккал/моль.

Аналогично была изучена возможность связывания метформина и его производных с АМРК печени (табл. 3).

Табл. 3. Результаты молекулярного докинга метформина и его производных с АМРК

Название	Структура	Энергия связывания, ккал/моль
Метформин		-4,49
Производное 1		-6,06
Производное 2		-6,39

Результаты докинга метформина оказались сопоставимы с таковыми у природного АМРК-активатора – АМР (табл. 2). Первое и второе производные метформина показали результаты докинга близкие к PT-1 – -6,06 и -6,39 ккал/моль, соответственно.

При сравнении центров связывания метформина и его производных с АМРК заметно, что атомы фтора, введенные в состав производного 2, вносят значительный вклад в сродство с данным ферментом (рис. 1, 2).

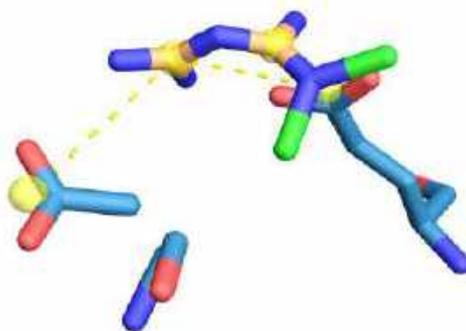


Рис. 1 – Центр связывания производного 1 с АМРК

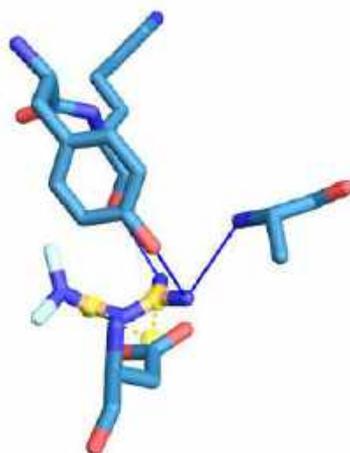


Рис. 2 – Центр связывания производного 2 с АМРК

Выводы: на основании полученных данных удалось спрогнозировать *in silico* противоопухолевый механизм действия метформина и его производных как возможных активаторов АМРК.

Литература

1. Лисячий, Н.И. Метформин – новое средство для профилактики и лечения злокачественных опухолей человека // Н.И. Лисячий / Украинский нейрохирургический журнал. – 2012. - №3 – С. 9-11.
2. Шестаков, А.В. Метформин: новые перспективы в химиотерапии и терапии рака // А.В. Шестаков, Т.В. Саприна, И.А. Ануфрак и др. / Российский биотерапевтический журнал. – 2018. – С. 12-19.
3. Новикова Д.С. АМРК: структура, функции и участие в патологических процессах // Д.С. Новикова, А.В. Гарабаджиу, Дж Мелино и др. / Биохимия. – 2015. Том 80, вып. 2 – С. 163-183.
4. Любота, Р.В. Роль метформина в лечении злокачественных новообразований // Р.В. Любота, А.С. Золотов, Р.И. Верещако и др. / Клиническая эндокринология и хирургия. – 2015. - №3. – С. 36 -42.
5. Кузнецов. К.О. Метформин и злокачественные образования: возможный механизм противоопухолевого действия и перспективы использования в практике // К.О. Кузнецов, Э.Ф. Сафина, Д.В. Гаймакова и др. / Проблемы эндокринологии – 2022. – С. 46-55.
6. Youngmok, Kim AMPK aktivators: mechanisms of action and physiological // Kim Joungmok, Yang Goowon, Kim Yeyi et al. / Experimenta&molecular Medicine. – 2016 (48). P. 224-236