

Савицкая Д.И.

ИЗУЧЕНИЕ ВКЛАДА АНТИАНГИОГЕННОСТИ И ПРЯМОЙ АМРК-АКТИВНОСТИ В ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СВОЙСТВА МЕТФОРМИНА И ЕГО ПРОИЗВОДНЫХ

Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Краецкая О.Ф.

Кафедра биоорганической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Общеизвестно широкое применение метформина для лечения сахарного диабета II типа (СД2). Однако в многочисленных эпидемиологических исследованиях было показано, 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. Гипогликемический эффект метформина обусловлен в первую очередь его способностью ингибировать глюконеогенез через воздействие на АМФ-активируемую протеинкиназу (АМРК) в клетках печени. Наряду с этим, в научной литературе имеется информация о том, что нарушение активации АМРК приводит к целому ряду метаболических расстройств и повышает риск развития онкологических заболеваний. Известно, что *in vivo* АМРК 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 бесконтрольному делению клеток, то есть к превращению их в раковые. Этим внутриклеточным каскадом в основном и объясняется противоопухолевый эффект метформина. Из литературных данных известно, 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, однако их работы на сегодняшний день немногочисленны и недостаточно информативны. Также в литературе, посвящённой противоопухолевому эффекту метформина, отсутствуют сведения о попытках поиска у него возможного ингибирования VEGFa – фактора, увеличивающего сосудистую проницаемость опухолей (ранее способность к ингибированию VEGFa была обнаружена у представителей другого класса гипогликемических средств – тиазолидиндионов).

Цель: с помощью программы молекулярного докинга изучить *in silico* аффинность метформина и его производных с фактором роста эндотелия кровеносных сосудов VEGFa и АМФ-активируемой протеинкиназой для прогнозирования противоопухолевого действия метформина и его производных.

Материалы и методы. Выбор белков (АМРК, VEGFa) был проведён из банка данных 3D-структур белков RSCB PDB. 3D-модели метформина, его производных и АМРК-активаторов (АМФ, АICAR, РТ-1) созданы с помощью специализированных программ пакета Chemoffice. Молекулярный докинг осуществлён с помощью пакета программ AutoDock.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведения молекулярного докинга установлено отсутствие возможного связывания метформина и его производных с фактором роста кровеносных сосудов Vegfa ($E_b = +100,1$ ккал/моль). Наилучшие значения докинга с точки зрения АМРК-активатора были показаны веществом не природного происхождения РТ-1 ($E_b = -6,53$ ккал/моль). Результаты докинга метформина оказались сопоставимы с таковыми у природного АМРК-активатора – АМФ ($E_b = -4,0 - -4,5$ ккал/моль). Два производных метформина (хлор- и фторзамещённые) показали результаты докинга близкие к РТ-1 ($E_b = -6,06 - -6,39$ ккал/моль).

Выводы: на основании полученных данных удалось спрогнозировать противоопухолевый эффект метформина и его производных, связанный с активацией ими АМРК. Наличие возможной ангиогенности у метформина и его производных результаты докинга не подтверждают.