

Байроченко Д.С.

ВЫСОКОАФФИННЫЕ ИНГИБИТОРЫ УРОКИНАЗЫ КАК СРЕДСТВО БОРЬБЫ С МЕТАСТАЗИРОВАНИЕМ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Ринейская О.Н.

Кафедра биоорганической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Урокиназа (uPA) – это внеклеточная сериновая протеаза, кодируемая геном PLAУ, которая вовлечена в различные патологические и физиологические процессы. Ее физиологическая функция заключается в участии в процессе фибринолиза путем активации пламиногена, в способности самостоятельно гидролизовать некоторые компоненты внеклеточного матрикса, а также активировать внеклеточные эндопептидазы – металлопротеиназы, осуществляющие деградацию большинства белков внеклеточного матрикса. При ряде патологических состояний (определенные виды онкологических заболеваний) экспрессия гена PLAУ значительно увеличивается, что ведет к повышению концентрации uPA. Следовательно, усиливаются разрушения внеклеточного матрикса и межклеточных контактов, что способствует метастазированию и прогрессированию опухолей. Часто высокий уровень uPA связан с плохим прогнозом течения заболевания и коррелирует с высокой частотой рецидивов. Перспективным направлением является поиск лекарственного средства, способного связываться с активным центром uPA и тем самым инактивировать урокиназу, значительно сдерживая метастазирование и дальнейшее развитие опухоли.

Цель: *in silico* исследование аффинности производных гуанидинбензойной кислоты к урокиназе для выявления наиболее успешных образцов, способных препятствовать процессу метастазирования.

Материалы и методы. Информация о трехмерной структуре фермента uPA была получена из свободной базы данных Protein Data Bank. Для молекулярного докинга *in silico* использовался ряд высокоспециализированных программ: ChemDraw 16.0, Chem3D 16.0, OpenBabelGUI, программный пакет AutoDockTools 1.5.7. Для визуализации и анализа полученных белок-лигандных комплексов была использована программа PyMOL 2.5.4 и онлайн-сервис Protein-Plus. С помощью ChemDraw и Chem3D были созданы структурные формулы потенциальных лекарственных средств в 2D и 3D вариантах соответственно. Расчет энергии связывания в системе белок-лиганд производился посредством AutoDockTools. Для анализа использовался генетический алгоритм Ламарка с числом прогонов 50 и размером популяции 150.

Результаты и их обсуждение. Для существующего лекарственного средства Нафамостат (6-карбамидоилнафталин-2-ил-4-гуанидинобензоат по номенклатуре IUPAC) был проведен слепой докинг с целью получения белок-лигандного комплекса с наилучшим значением энергии связывания и для дальнейшего моделирования и анализа центра связывания в PyMOL и нахождения его координат. При проведении исследования был выполнен молекулярный докинг и расчет энергии связывания для 20 структур, полученных путем введения или удаления функциональных групп: метильных, гидроксильных, карбоксильных, тиольных и аминогрупп. Для сравнения полученных результатов за референсное значение было взято лучшее значение энергии связывания Нафамостата, равное -9,83 ккал/моль. Был найден ряд соединений, обладающих большей аффинностью, чем Нафамостат. Соединением-лидером стал лиганд 6-(N-метилкарбамидоил) нафталин-2-ил-4-гуанидилбензоат с энергией связывания -13,88 ккал/моль, а значит проявляющий более высокую аффинность к uPA.

Выводы: полученные результаты дают основание прогнозировать более высокую терапевтическую активность в отношении торможения метастазирования злокачественных клеток и позволяют планировать дальнейшие исследования данного образца *in vitro*.