

СЕЛЕКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ СЕРИНОВЫХ ПРОТЕАЗ НАФАМОСТАТНОГО ТИПА

Д. С. Байроченко

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Сериновые протеазы – подкласс ферментов, которые необходимы для реализации целого ряда физиологических процессов. Особенно важная роль отводится урокиназе – ферменту с внеклеточной локализацией. При определенных типах онкологических заболеваний происходит сверхэкспрессия гена, кодирующего данный белок [1]. Вследствие этого интенсифицируются процессы разрушения межклеточного матрикса и адгезионных межклеточных контактов, что неуклонно ведет к прогрессированию опухолевого процесса и раковой инвазии.

Ранее в исследовании *in silico* [2] нами был сконструирован ряд производных Нафамостата, которые показали большую аффинность к урокиназе по сравнению с первоначальным соединением и могут рассматриваться как потенциальные ингибиторы данного фермента. При этом важным этапом разработки лекарственных средств является изучение селективности их действия по отношению к молекуле-мишени. В настоящей работе было проведено *in silico* исследование взаимодействия Нафамостата и его производных 6-(N-метилкарбамидоил)нафталин-2-ил-4-гуанидилбензоата (MYG) и 6-карбомидоилнафталин-2-ил-4-(3,3-диметилгуанидино)бензоата (СУВ) с сериновыми протеиназами организма человека.

С помощью онлайн-сервиса SwissTargetPrediction был проведен обратный докинг Нафамостата и двух его производных, в результате чего была создана библиотека из 50-ти потенциальных белков-мишеней. Из полученного списка было отобрано девять белков, для которых программой определена наибольшая вероятность взаимодействия с изучаемыми лигандами: активатор фактора роста гепатоцитов, гепсин, калликреин 1, компонент системы комплемента C1s, матриптаза, плазмин, трипсин 1, тромбин и фурин. Третичные структуры белков были получены из базы данных PDB. Докинг был выполнен в программе AutoDock 4.2.6 с использованием алгоритма Ламарка с числом пробегов 50 и размером популяции 150. Для изучения вероятности связывания лигандов не только в области каталитической триады белков, но и возникновения неспецифических взаимодействий мы придерживались тактики так называемого «слепого» докинга (с покрытием максимально возможной поверхности белка). Установлено, что Нафамостат проявляет наибольшую аффинность к фурину (-11,56 ккал/моль), урокиназа же находится на 2-ом месте со значением -10,15 ккал/моль. Лиганды MYG и СУВ проявляют наибольшее сродство к урокиназе (-13,88 и -13,47 ккал/моль соответственно). Вышеназванные лиганды также взаимодействуют с иными изучаемыми белками, однако, со значительно меньшим значением свободной энергии Гиббса.

Результаты позволяют предположить наибольшую специфичность взаимодействия с урокиназой у лиганда СУВ. Полученные данные являются предпосылкой для проведения дальнейшего более детального изучения белок-лигандных взаимодействий посредством гибкого докинга.

Библиографические ссылки

1. *Madunić J.* The urokinase plasminogen activator system in human cancers: an overview of its prognostic and predictive role // *Thromb Haemost.* 2018. Vol. 118, iss. 12. P. 2020–2036.

2. *Ринейская О. Н., Байроченко Д. С.* Дизайн производных гуанидилбензойной кислоты с потенциальной антиопухолевой активностью с использованием методов молекулярного докинга // *БГМУ в авангарде медицинской науки и практики.* 2023. Т. 1, № 13. С. 321–327.



БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФИЗИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ НАУК БЕЛАРУСИ
ИНСТИТУТ БИОФИЗИКИ И КЛЕТОЧНОЙ ИНЖЕНЕРИИ НАН БЕЛАРУСИ

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ, МЕМБРАННЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ОСНОВЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ БИОСИСТЕМ

**Тезисы докладов
16-й Международной научной конференции**

**Республика Беларусь
Минск, 25–27 июня 2024 г.**

Научное электронное издание

МИНСК, БГУ, 2024