

Горид У.П.

ИЗУЧЕНИЕ IN SILICO ГИДРОКСИЦИТРАТА И АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЙ ГЛИКОЛИЗА И VEGF-A

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

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. В последнее время в научной литературе появилась информация о том, что различные комбинации гидроксидтрата и альфа-липоевой кислоты могут быть использованы при лечении рака четвёртой стадии карциномы лёгких, карциномы толстой кишки, карциномы яичников, саркомы матки и холангиокарциномы. Биологическое обоснование такого эффекта многие авторы связывают с влиянием гидроксидтрата и альфа-липоевой кислоты на метаболизм глюкозы в раковых клетках (так называемым эффектом Вербурга - склонности раковых клеток производить энергию преимущественно с помощью очень активного гликолиза с образованием молочной кислоты, а не с помощью медленного гликолиза и окисления пирувата в митохондриях с использованием кислорода, как в большинстве нормальных клеток). Также в некоторых работах рассматривается возможность изучения гидроксидтрата и альфа-липоевой кислоты как ингибиторов VEGF (vascular endothelium growth factor) — фактора (сигнального белка), увеличивающего сосудистую проницаемость опухолей (так, солидные раковые опухоли не могут вырасти крупнее некоторого ограниченного размера, не получив адекватного кровоснабжения, опухоли же, способные экспрессировать VEGF, могут расти и метастазировать. Наиболее важную роль в организме человека играет белок семейства VEGF, VEGF-a.

Цель: изучить in silico гидроксидтрата и альфа-липоевой кислоты в качестве ингибиторов различных стадий гликолиза в клетке и VEGF-a.

Материалы и методы. Выбор белков-ферментов гликолиза (гексакиназы, фосфогексоизомеразы, фосфофруктокиназы-1, альдолазы, фруктозо-1,6-бисфосфатаальдолазы) и VEGF-a был проведен из банка данных 3D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank (PDB). 3D-структуры гидроксидтрата и липоевой кислоты были созданы с помощью ChemOffice. Молекулярный докинг осуществлён с помощью программы dockingserver.

Результаты и их обсуждение. В ходе проведённого исследования было установлено, что ведущая роль в ингибировании различных ферментов гликолиза принадлежит альфа-липоевой кислоте. Энергия связывания её с большинством ферментов отрицательна и составляет -6...-4 ккал/моль, по сравнению с гидроксидтрата, для которого аналогичные показатели лежат в пределах -3...-1 ккал/моль (кроме альдолазы, $E_{св.} = -5,49$ ккал/моль). Аналогичный эффект наблюдается и при связывании in silico альфа-липоевой кислоты и гидроксидтрата с VEGF-a. Для альфа-липоевой кислоты показатели аффинности отрицательны ($E_{св.} = -3,79$ ккал/моль), тогда как для гидроксидтрата энергия связывания составляет положительное значение $E_{св.} = +0,09$ ккал/моль) и свидетельствует об отсутствии аффинности к VEGF-a.

Вывод. Альфа-липоевая кислота показывает более высокое сродство in silico в качестве ингибитора различных ферментов гликолиза клетки и VEGF-a по сравнению с гидроксидтрата. Это открывает возможность изучения данных альтернативных механизмов действия альфа-липоевой кислоты на противоопухолевую активность in vitro.