

Байроченко Д.С.

ИЗУЧЕНИЕ СПЕЦИФИЧНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ИНГИБИТОРОВ УРОКИНАЗЫ

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

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Урокиназный активатор плазминогена (урокиназа) является внеклеточной сериновой протеазой, которая участвует в процессах перестройки и обновления межклеточного матрикса. При развитии ряда патологических процессов, прежде всего озлокачествления клеток, происходит оверэкспрессия гена, кодирующего данный белок. Это ведет к интенсификации процессов разрушения матрикса и, как следствие, активации метастатического процесса. Ранее нами было показано в исследовании *in silico*, что несколько производных Нафамостата могут рассматриваться как потенциальные ингибиторы ферментативной активности урокиназы. Из них были отобраны два лиганда, обладающие наибольшей аффинностью, а именно: 6-(N-метилкарбамидоил)нафталин-2-ил-4-гуанидилбензоата (MYG) и 6-карбомидоилнафталин-2-ил-4-(3,3-диметилгуанидино)бензоата (CYB). Поскольку сериновые протеиназы обеспечивают реализацию целого ряда физиологических и патологических реакций, большой интерес для изучения представляет возможность связывания MYG и CYB и с другими протеолитическими ферментами данного типа.

Цель: *in silico* исследование взаимодействия Нафамостата и его производных MYG и CYB с сериновыми протеиназами организма человека.

Материалы и методы. С целью установления белковых структур, с которыми могут взаимодействовать изучаемые молекулы, был использован онлайн-сервис для обратного докинга SwissTargetPrediction. Из числа предложенных программой белков для дальнейшего анализа были отобраны 9-ть наиболее вероятных мишеней: комплемент системы комплемента C1s, фурин, активатор фактора роста гепатоцитов (HGFA), калликреин 1, матриптаза, плазмин, тромбин, трипсин 1, гепсин. Все отобранные белки являются представителями класса сериновых протеаз и имеют типичный план строения каталитической триады, в которую входят аминокислоты Ser, His, Asp.

Третичные структуры были взяты из базы данных PDB. Для оценки стереохимического качества используемых структур были построены карты Рамачандрана с помощью сервиса Saves v6.0. Для изучения возможности неспецифического взаимодействия лигандов и получения численных характеристик (свободной энергии Гиббса, E_b) образующихся белок-лигандных взаимодействий был проведен слепой докинг с захватом области каталитического домена вышеназванных белков в программе AutoDock 4.2.6. Был использовался генетический алгоритм Ламарка с числом пробегов 50 и размером популяции 150. Был проанализирован ряд научных работ, посвященных особенностям строения данных ферментов, при этом для каждого белка были установлены координаты канонической триады. Для визуализации и более детального анализа полученных белок-лигандных комплексов была использована программа PyMOL и онлайн-сервис PLIP.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что Нафамостат обладает наибольшей аффинностью по отношению к фурину ($E_b = -11,56$ ккал/моль), урокиназа же находится на 2-ом месте со значением $E_b = -10,15$ ккал/моль. Он также взаимодействует с Ser и His каталитической триады калликреина 1; с His и Asp гепсина; только с His в триаде комплемента C1s, фурина, матриптазы, плазмينا, трипсина 1. Лиганды MYG и CYB проявляют наибольшее сродство к урокиназе (-13,88 и -13,47 ккал/моль соответственно). MYG взаимодействует с Ser и His триады калликреина 1, матриптазы и плазмينا; только с His комплемента C1s и плазмينا. CYB взаимодействует с Ser и His триады калликреина 1 и плазмينا; только с His комплемента C1s, матриптазы, тромбина и трипсина 1.

Выводы. Результаты позволяют предположить наибольшую специфичность взаимодействия с урокиназой у лиганда CYB. Получены предпосылки для проведения дальнейшего более детального изучения белок-лигандных взаимодействий посредством гибкого докинга.