

Исследование цитотоксических эффектов ингибиторов ZMPSTE24

Научный руководитель – Киреев Игорь Игоревич

Осипова Вероника Романовна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: osipova.veronika.2003@mail.ru

Цинковая металлопротеиназа ZMPSTE24 отвечает за конечную стадию созревания ламина А - отщепление фарнезильного остатка на С-конце преламина А. При ингибировании ZMPSTE24 происходит сохранение фарнезильного хвоста и ламин А заякоривается в ядерной мембране, делая ее более жесткой. То есть нарушение созревания ламина А приводит к увеличению жесткости ядерной оболочки. Это, в свою очередь, снижает миграционную активность опухолевых клеток в ограниченном пространстве при метастазировании, так как ядро является лимитирующим фактором в процессе миграции. Данное свойство можно использовать в противоопухолевой терапии для снижения метастазирования.

Пул возможных ингибиторов металлопротеиназы ZMPSTE24 был получен биоинформатическими методами, основываясь на структуре лекарственного препарата лопинавира - ингибитора протеазы ретровирусов - и его возможных связываниях с каталитическим центром фермента. В нашей работе были проведены тесты на цитотоксичность новых ингибиторов ZMPSTE24: (2R)-3-([1,1'-бифенил]-4-илсульфонамидо)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоновой кислоты, (2S)-3-([1,1'-бифенил]-4-илсульфонамидо)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоновой кислоты и 2-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-илсульфонамидо)-3-метилбутановой кислоты.

В данной работе была использована клеточная линия фибросаркомы человека HT1080. Клетки были обработаны ингибиторами в различных концентрациях (от 0 до 200 мкМ), после чего был проведен резазуриновый тест на анализ жизнеспособности клеток с помощью набора CellTiter-Blue. Измерения сопровождалось несколькими техническими и биологическими повторами. Статистический анализ данных был проведен в программном обеспечении GraphPad Prism.

Результатом нашей работы являются значения средней летальной концентрации (LD50) для (2R)-3-([1,1'-бифенил]-4-илсульфонамидо)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоновой кислоты, (2S)-3-([1,1'-бифенил]-4-илсульфонамидо)-1,2,3,4-тетрагидронафталин-2-карбоновой кислоты и 2-(4'-метокси-[1,1'-бифенил]-4-илсульфонамидо)-3-метилбутановой кислоты. Полученные данные позволяют установить диапазон эффективных концентраций для каждого из исследованных ингибиторов. Это необходимо для дальнейшего изучения эффективности их работы.