

Синтез простагландинов (регуляторов воспаления, иммунного ответа и многих других физиологических процессов) осуществляется в результате циклооксигеназного окисления арахидоновой кислоты (АА), катализируемого гомодимерным ферментом простагландин-Н-синтазой (PGHS). Фермент является фармакологической мишенью для всех нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Ранее в литературе приводились экспериментальные данные, свидетельствующие о возможном взаимодействии между мономерами в составе димера PGHS. Однако механизм этого взаимодействия до сих пор не установлен.

В настоящем исследовании показано, что взаимодействие PGHS с ингибиторами ибупрофеном и толметином не описывается в рамках обычно используемых схем, но может быть описано с учётом отрицательной кооперативности при связывании ингибитора, когда первая молекула ингибитора образует более прочный комплекс, чем вторая (для ибупрофена $K_1 = 0.74$ мкМ, $K_2 = 11$ мкМ, для толметина $K_1 = 0.12$ мкМ, $K_2 = 1.3$ мкМ). Аналогичные результаты ранее были показаны для напроксена ($K_1 = 0.1$ мкМ, $K_2 = 9.2$ мкМ). Продемонстрировано, что взаимодействие фермента с арахидоновой кислотой также может быть описано моделью, учитывающей отрицательную кооперативность (сродство фермента к первой молекуле субстрата 14 мкМ, ко второй — 1 мМ).

Полученные результаты следует учитывать в ходе исследования синтеза простагландинов и фармакологических эффектов НПВП *in vivo*.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-04-01150а с использованием оборудования, приобретенного за счет средств Программы развития Московского университета, и оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова.

Л.В. Крылова, Н.Н. Пескова, А.Б. Воловецкий, С.Ю. Пронина, В.Ф. Отвагин, Н.С. Кузьмина, А.Ю. Федоров, И.В. Балалаева

ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТИ КОНЬЮГАТА ХЛОРИНА Е6 С ВАНДЕТАНИБОМ КАК АГЕНТА ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ

Университет Лобачевского, Нижний Новгород, Россия

L.V. Krylova, N.N. Peskova, A.B. Volovetsky, S.Yu. Pronina, V.F. Otvagin, N.S. Kuzmina, A.Yu. Fedorov, I.V. Balalaeva

STUDY OF THE ANTITUMOR ACTIVITY OF THE CHLORINE E6 AND VANDETANIB CONJUGATE AS AN AGENT FOR COMBINED PHOTODYNAMIC AND TARGETED THERAPY

Lobachevsky University, Nizhny Novgorod, Russia

lu.krylova@mail.ru

Концепция создания гибридных противоопухолевых препаратов заключается в объединении нескольких терапевтических агентов с различным механизмом действия с целью повышения эффективности препаратов и преодоления резистентности опухоли к терапии. Ранее

нами был получен конъюгат цинкового комплекса хлорина е6 с вандетанибом и дигалактозиллом (ZnChI-Vd) [1], в качестве противоопухолевого агента для комбинированной фотодинамической (ФДТ) и таргетной терапии. Под действием света хлорин запускает фотохимические реакции в клетке-мишени. Вандетаниб представляет собой ингибитор тирозинкиназной активности рецепторов ростовых факторов EGFR и VEGFR. Целью данной работы явилось исследование противоопухолевой активности ZnChI-Vd на клеточных культурах *in vitro* и экспериментальных ксенографтных опухолях *in vivo*.

Зарегистрированы фотофизические свойства и определен квантовый выход флуоресценции ZnChI-Vd и ZnChI. Исследования внутриклеточного распределения и определение цитотоксичности проводили *in vitro* на культурах клеток эпидермоидной карциномы человека А-431 (EGFR+), и клеток яичника китайского хомячка CHO (EGFR-, VEGFR-). Специфичность накопления и противоопухолевую активность ZnChI-Vd *in vivo* исследовали на иммунодефицитных мышцах с подкожно привитой опухолью А-431.

Исследованные соединения характеризуются интенсивным поглощением и флуоресценцией в красной области спектра, квантовый выход не превышает 10%. Установлено быстрое накопление ZnChI-Vd и ZnChI в клетках А-431 с локализацией в лизосомах, везикулах и аппарате Гольджи. Показан выраженный цитотоксический эффект ZnChI-Vd в отношении А-431. В исследованиях *in vivo* продемонстрирована высокая селективность накопления ZnChI-Vd в опухоли и показана его противоопухолевая активность, как в условиях локального облучения, так и в темноте, что свидетельствует о двух механизмах воздействия на опухоль.

Полученные данные свидетельствуют о противоопухолевой активности исследуемого соединения и позволяют рассматривать его в качестве потенциального агента для ФДТ с комбинированным действием.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-33-20041)

Литература:

- Otvagin V.F. et al. Water-Soluble Chlorin/ Arylaminoquinazoline Conjugate for Photodynamic and Targeted Therapy // J. Med. Chem. 2019; 62, 11182–11193.

А.Е. Кулешова, Л.В. Пурвиньш, Е.Е. Буркова, С.Е. Седых, Г.А. Невинский

ИЗУЧЕНИЕ НУКЛЕИНОВЫХ КИСЛОТ ЭКЗОСОМ МОЛОКА

Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск, Россия

A.E. Kuleshova, L.V. Purvinsh, E.E. Burkova, S.E. Sedyh, G.A. Nevinsky

STUDY OF MILK EXOSOMES NUCLEIC ACIDS

Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia

aekuleshova25@gmail.com

Экзосомы — нановезикулы диаметром 40–100 нм, содержащиеся в различных биологических жидкостях. Показано наличие белков, ДНК, мРНК и микроРНК в экзосомах. Присутствие микроРНК в экзосомах свидетельствует об их вовлеченности в межклеточную коммуникацию, что делает экзосомы перспективным объектом