

Гадомский С.Я., Третьяков Б.А., Балакина А.А., Филатова Н.В., Мумятова В.А., Мищенко Д.В., Сашенкова Т.Е., Климанова Е.Н., Коковина Т.С., Терентьев А.А.

«Производные *N*-гидроксибутанамида: влияние на Zn-содержащие металлоферменты и противоопухолевый потенциал»

Аннотация

Матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство цинк-зависимых пептидаз, основной функцией которых является ремоделирование тканей в ходе эмбрионального развития, морфогенеза, восстановления тканей и поддержания тканевого гомеостаза. Помимо расщепления белков внеклеточного матрикса, ММП обеспечивают доступность и активность факторов роста, хемокинов и цитокинов, тем самым влияя на дифференцировку, миграцию, пролиферацию и гибель клеток.

Гистондеацетилазы (HDAC) – семейство белков, катализирующее деацетилирование ϵ -*N*-ацетил-лизиновых аминокислотных радикалов «хвостов» гистонов. HDAC участвуют в установлении транскрипционно неактивной конформации хроматина и «выключении» генов. Согласно многочисленным исследованиям, экспрессия и/или активность HDAC повышена во многих опухолях. Дерегуляция HDAC связана с основными свойствами злокачественных новообразований: анеуплоидией, повышенной пролиферацией, дедифференцировкой клеток, ангиогенезом и метастазированием.

ММП и HDAC рассматриваются в качестве терапевтических мишеней в онкологии в связи с их непосредственным участием в обеспечении доступности ростовых факторов, васкуляризации, роста и метастазирования опухолей. В клинической практике для терапии онкологических заболеваний в настоящее время применяются четыре препарата, действие которых основано на подавлении активности HDAC - Вориностат (SAHA), Ромидепсин, Белиностат и Панобиностат. Ингибиторы ММП к настоящему времени в качестве терапевтических средств не зарегистрированы.

Наиболее распространенным структурным типом ингибиторов ММП являются производные гидроксамовой кислоты (ГК), которые ингибируют различные металлоферменты и продемонстрировали широкий спектр биологической активности.

С использованием нового метода раскрытия цикла *N*-замещенных сукцинимидов нами синтезированы и исследованы новые производные ГК.

Анилиновые производные *N*-гидроксибутанамида проявили высокую ММП-ингибирующую активность в микромолярном и наномолярном диапазонах концентраций и отличались очень низкой цитотоксичностью. В то же время, эффективных ингибиторов HDAC среди производных *N*-гидроксибутанамида не выявлено.

Анизидиновое и диметил-4-аминопиридиновое производные N-гидроксипутанамида проявляют низкую токсичность и оказывают потенцирующее действие на противоопухолевую активность цисплатина на экспериментальной модели меланомы В16.

Простота получения, высокая ММР-ингибирующая активность, низкая токсичность и противоопухолевые свойства показывают потенциал новой структурной группы ГК для терапии опухолей.