

## ОЦЕНКА МУЛЬТИТАРГЕТНОСТИ СОЕДИНЕНИЙ-РЕГУЛЯТОРОВ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА

Новикова Д.С.<sup>1</sup>, Давидович П.Б.<sup>1</sup>, Трибулович В.Г.<sup>1,2</sup>, Барлев Н.А.<sup>1,3</sup>,  
Гарабаджиу А.В.<sup>1</sup>, Мелино Дж.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>СПбГТИ (ТУ), НИЛ «Молекулярная фармакология»,  
Россия, 190013, г. Санкт-Петербург, Московский пр. 26, dc.novikova@gmail.com  
<sup>2</sup>ФГБУ НИИ Гриппа, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. проф. Попова 15/17  
<sup>3</sup>ФГБУН ИНЦ РАН, 194064, Россия, г. Санкт-Петербург, Тихорецкий пр. 4

Нутлины – семейство цис-имидазолиновых производных, ингибирующих взаимодействие между MDM2 и онкосупрессором p53. Эти соединения были выявлены с помощью виртуального скрининга библиотеки синтетических химических соединений [1]. В настоящее время Нутлины находятся на стадии клинических испытаний в качестве противоопухолевых препаратов. Среди них Нутлин-3 – первый наиболее мощный и селективный ингибитор MDM2.

Последнее время появляются данные о том, что Нутлин-3 не только участвует в индукции p53-опосредованного апоптоза, но и действует по независимому от p53 пути, также вызывая апоптоз раковых клеток. Было также показано, что Нутлин-3 ингибирует белок Bcl-xL, относящийся к семейству белков-регуляторов апоптоза [2].

Мы предположили, что другие известные ингибиторы MDM2 также могут оказывать перекрестное воздействие. В наше исследование были включены Нутлины, ингибиторы серии MI (спиро-оксоиндольные производные), ингибиторы фирмы Pranaxon и миметики  $\alpha$ -спирали. В связи с перспективностью мультитаргетной терапии в качестве мишеней нами были выбраны белки MDM2, Bcl-xL, а также MDM4 как негативный регулятор p53, обладающий высокой степенью гомологичности к MDM2, и Bcl-2 в качестве гомолога Bcl-xL, также как и Bcl-xL обладающего антиапоптозным действием. С помощью докинга мы проверили ингибиторы MDM2 на взаимодействие с выбранными мишенями и сравнили их между собой. Основной целью данной работы было сравнение соединений, разработанных в нашей лаборатории, с уже известными лидерами с точки зрения способности ингибировать множественные мишени (MDM2, MDM4, Bcl-xL, Bcl-2). Проведенный компьютерный эксперимент показал, что разработанные нами соединения укладываются в концепцию мультитаргетности и способны успешно конкурировать с лучшими зарубежными образцами.

Работа выполнена при поддержке гранта Правительства РФ №11.G34.31.0069 от 21.10.2011.

### Литература

1. Vassilev L.T., Vu B.T., Graves B. In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2 // *Science* Vol. 303, 2004. Pp. 844–848.
2. Shin J.-S., Ha J.-H., He F. Structural insights into the dual-targeting mechanism of Nutlin-3 // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* Vol. 420, No 1, 2012. Pp. 48-53.