

У.В. Волченкова, В.В. Дембский
**БЕЛОК СУРВИВИН: РОЛЬ В ПРЕОДОЛЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ РАКОВЫХ КЛЕТОК**

Научный руководитель: канд. биол. наук, доц. Т.Ю. Принькова

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

U.V. Volchenkova, V.V. Dembski
**SURVIVIN PROTEIN: ROLE IN OVERCOMING
MULTIDRUG RESISTANCE OF CANCER CELLS**

Tutor: PhD, associate professor T.Yu. Prinkova

Department of Biochemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. При помощи ряда современных биоинформатических платформ и программ был изучен феномен множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) раковых клеток, а также механизмы его возникновения. В качестве потенциальной мишени для таргетной терапии МЛУ был выбран белок сурвивин и его белки-регуляторы, в частности гистоновая деацетилаза HDAC1. Подобраны потенциальные молекулы-ингибиторы белка HDAC1.

Ключевые слова: апоптоз, множественная лекарственная устойчивость (МЛУ), рак, сурвивин, HDAC1.

Resume. With the help of a number of modern bioinformatics platforms and programs, the phenomenon of multidrug resistance (MDR) of cancer cells, as well as the mechanisms of its occurrence, was studied. The Survivin protein and its regulatory proteins, in particular histone deacetylase HDAC1, were chosen as a potential target for targeted therapy of MDR. Potential HDAC1 protein inhibitor molecules were selected.

Keywords: apoptosis, multidrug resistance (MDR), cancer, survivin, HDAC1.

Актуальность. Ежегодно онкологические заболевания становятся причиной около 10 млн летальных исходов, являясь одной из ведущих причин смерти в мире. В настоящее время в медицинской практике для лечения пациентов с онкологическими заболеваниями применяются различные хирургические вмешательства, гормональная и генная терапия, иммуно-, радио- и лазеротерапия, а также комбинированные подходы. Тем не менее, химиотерапия – все еще один из самых популярных и перспективных терапевтических методов. Несмотря на прорывы в области противораковой терапии, классические и современные препараты для лечения онкологических пациентов в ряде случаев оказываются неэффективными или же малоэффективными из-за приобретения клетками злокачественных опухолей множественной лекарственной устойчивости (МЛУ), что приводит к рецидиву опухолей и летальному исходу [1]. Лекарственная устойчивость раковых клеток была отмечена практически ко всем группам препаратов, используемых в химиотерапии при лечении наиболее агрессивных онкологических заболеваний [2]. В частности, сложности, обусловленные МЛУ, часто встречаются при лечении пациентов с раком молочной железы, легких, предстательной железы, а также с колоректальным раком [3].

PlexDoc, AceDock. Моделирование структуры молекул-лигандов производили с помощью алгоритма Rocket2Mol, использующего графические нейронные сети. Также использовали генератор химических графов Surge.

Результаты и их обсуждение. В ходе изучения научных статей, посвященных проблеме МЛУ у раковых клеток, было обнаружено, что повышенная экспрессия белков суперсемейства IAPs наиболее часто коррелирует с резистентностью к химиотерапии [1]. Это связано с тем, что IAPs способны связывать и ингибировать каспазы, «выключая» внутренний и внешний пути активации апоптоза. В частности, к данному суперсемейству относятся такие белки, как сурвивин (Survivin), XIAP, с-IAP1, с-IAP2, BRUCE/Apollon, NAIP, ILP-2 и Livin.

В качестве цели для разрабатываемого препарата был выбран сурвивин, так как, согласно данным научных исследований, его повышенная экспрессия в раковых клетках не только запускает пути избегания апоптоза, но и обеспечивает активацию путей «выживания» клетки [3]. Кроме того, лабораторные и клинические испытания находящихся в разработке веществ, препятствующих функционированию сурвивина, оказались довольно успешны, хотя имеющиеся стратегии не лишены определенных недостатков [1, 2, 3].

Среди белков-регуляторов синтеза сурвивина была выбрана гистоновая деацетилаза 1 (HDAC1), так как замечено, что ингибиторы различных классов HDAC нормализуют профиль ацетилирования гистонов, проявляют выраженный противораковый и антипролиферативный эффект, снижая экспрессию IAPs (Рис. 2).

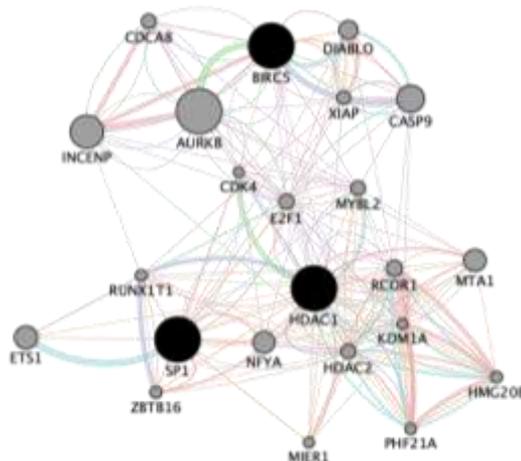


Рис. 2 – Визуализация взаимодействий сурвивина и некоторых его регуляторов (Cytoscape)

При помощи веб-приложения DeepSite были найдены сайты связывания потенциальных ингибиторов с HDAC1, на основании чего с использованием алгоритма Rocket2Mol были сгенерированы молекулы, способные связываться с HDAC1 в предсказанном участке и ингибировать его активность. Далее был проведен молекулярный докинг для молекулы белка HDAC1 и потенциальных молекул-ингибиторов с целью выявления потенциального препарата, обладающего наибольшей аффинностью (Docking Score) к целевому белку. Таким образом, была выбрана молекула пиримидина с молекулярной формулой $C_{23}H_{28}N_4O_4$ (Рис. 3).

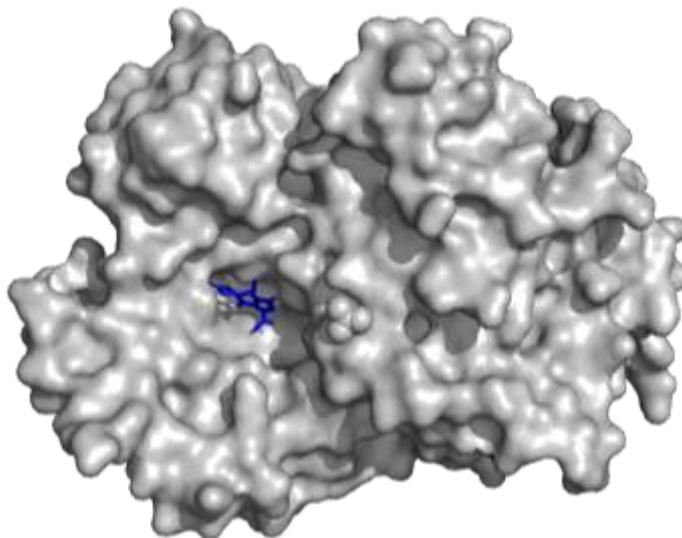


Рис. 3 – Визуализация взаимодействия HDAC1 и потенциального ингибитора $C_{23}H_{28}N_4O_4$

Таким образом, полученное потенциальное лекарственное вещество в перспективе можно использовать в качестве вспомогательного средства (элемент комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей). Препарат потенциально способен снизить вероятность развития МЛУ и, следовательно, повысить эффективность химиотерапии. В качестве наиболее эффективного способа доставки вещества в раковые клетки перспективным кажется использование липосом, поскольку это позволит повысить специфичность действия лекарственного средства, а также предотвратит его структурные изменения при контакте с другими веществами.

Выводы:

1. Обоснована роль нарушений в системе регуляции апоптоза как одного из важнейших механизмов формирования МЛУ у раковых клеток.
2. Сурвивин, а также регуляторы его экспрессии (в частности, HDAC1), – перспективные цели для разработки таргетной терапии МЛУ.
3. На основании информации о роли сурвивина и регулирующих его функциональную активность белков в контроле протекания программируемой клеточной гибели с помощью методов биоинформатики были подобраны молекулы, ингибирующие HDAC1 и способствующие подавлению экспрессии сурвивина, приводя к индукции апоптоза в раковых клетках с МЛУ.

Литература

1. Arnt, C. The saintly side of Smac/DIABLO: giving anticancer drug-induced apoptosis a boost / C. Arnt, S. Kaufmann // *Cell Death Differ.* – 2003. – Vol. 10. – P. 1118-1120.
2. Choi, E. A248, a novel synthetic HDAC inhibitor, induces apoptosis through the inhibition of specificity protein 1 and its downstream proteins in human prostate cancer cells / E. S. Choi, H. Gyoonee, H. Song-Kyu // *Molecular Medicine Reports.* – 2013. – Vol. 8. – P. 195-200.
3. Liston, P. The inhibitors of apoptosis: there is more to life than Bcl2 / P. Liston, W. G. Fong, R. G. Korneluk // *Oncogene.* – 2003. – Vol. 22, № 53. – P. 85-100.