

Волченкова У.В., Дембский В.В.

**МОДУЛЯЦИЯ ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ-ИНГИБИТОРОВ АПОПТОЗА
КАК СПОСОБ ПРЕОДОЛЕНИЯ МНОЖЕСТВЕННОЙ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТИ РАКОВЫХ КЛЕТОК**

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

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Несмотря на прорывы в области противораковой терапии, современные препараты для лечения онкологических пациентов в ряде случаев оказываются неэффективными или же малоэффективными из-за приобретения злокачественными клетками множественной лекарственной устойчивости (МЛУ). В частности, сложности, связанные с МЛУ, часто встречаются при лечении пациентов с раком молочной железы, легких, предстательной железы и колоректальным раком. Одним из факторов МЛУ является нарушение регуляции апоптоза. Среди белков, задействованных в реализации этого механизма, – белки внутреннего пути запуска апоптоза, включающие суперсемейство белков Bcl-2 и белки-ингибиторы апоптоза (Inhibitors of Apoptosis, IAPs), а также регуляторы их экспрессии и функциональной активности. Учитывая негативное влияние МЛУ на исход лечения пациентов с онкологическими заболеваниями и преимущества разработки и применения методов, позволяющих преодолеть МЛУ, актуальным является изучение механизмов, лежащих в основе МЛУ, и новых способов подавления этой способности раковых клеток.

Цель: изучение апоптоза и роли его дисрегуляции в развитии МЛУ раковых клеток, поиск потенциальных мишеней и формирование стратегии ингибирования избегания апоптоза для преодоления МЛУ.

Материалы и методы. Данные научных исследований МЛУ. Базы данных ChEMBL, PDB и NCBI. Программное обеспечение AutoDoc Vina, DeepSite, Kdeep, PlexDoc, AceDock. Генератор химических графов Surge. Алгоритм Pocket2Mol, использующий графические нейронные сети для моделирования структуры молекул-лигандов.

Результаты и их обсуждение. В ходе изучения научных статей, посвященных проблеме МЛУ раковых клеток, обнаружено, что сверхэкспрессия IAPs наиболее часто коррелирует с резистентностью к химиотерапии. Это связано с тем, что IAPs способны связывать и ингибировать каспазы, «выключая» внутренний и внешний пути запуска апоптоза. В частности, к этому суперсемейству относятся такие белки, как сурвивин (Survivin), XIAP, c-IAP1, c-IAP2, BRUCE/Apollon, NAIP, ILP-2 и Livin. В качестве мишени для таргетной терапии был выбран сурвивин, так как его сверхэкспрессия в раковых клетках не только запускает пути избегания апоптоза, но и обеспечивает активацию путей «выживания» клетки. Кроме того, лабораторные и клинические испытания находящихся в разработке веществ, препятствующих функционированию сурвивина, оказались довольно успешны, хотя имеющиеся стратегии не лишены определенных недостатков. Среди белков-регуляторов синтеза сурвивина была выбрана гистоновая деацетилаза 1 (HDAC1), так как замечено, что ингибиторы различных классов HDAC нормализуют профиль ацетилирования гистонов, обладают выраженным противораковым и антипролиферативным действием, снижая экспрессию IAPs. При помощи веб-приложения DeepSite были найдены сайты связывания потенциальных ингибиторов с HDAC1, на основании чего с использованием алгоритма Pocket2Mol были сгенерированы молекулы, способные связываться с HDAC1 в предсказанном участке и ингибировать его активность.

Выводы: установлено, что нарушение апоптоза является одним из центральных механизмов формирования МЛУ раковых клеток. Сурвивин и регуляторы его экспрессии (в частности, HDAC1) – перспективные цели для разработки таргетной терапии МЛУ. На основании этого с помощью методов биоинформатики были подобраны молекулы, ингибирующие HDAC1 и способствующие подавлению экспрессии сурвивина, приводя к индукции апоптоза в раковых клетках с МЛУ.