

## РАЦИОНАЛЬНЫЙ ДИЗАЙН НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ УПРАВЛЕНИЯ СИГНАЛЬНЫМИ КАСКАДАМИ

Гарабаджиу А.В., Трибулович В.Г.

*Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет),  
190013, Санкт-Петербург, Московский проспект, 26,  
e-mail: gar-54@mail.ru*

Управление активностью сигнальных каскадов, контролирующих различные аспекты жизнедеятельности клетки, является привлекательной мишенью при создании лекарственных препаратов.

Одним из наиболее перспективных объектов в таргетной терапии опухолевых заболеваний является белок-онкосупрессор p53, который за счет транскрипционной активности делает невозможной жизнедеятельность раковых клеток. Было показано, что в случае применения ингибиторов белок-белкового взаимодействия MDM2-p53 наблюдается появление резистентных субпопуляций опухолевых клеток. В такой ситуации основной функцией эффективного препарата является запуск наиболее агрессивных и селективных механизмов уничтожения раковых клеток. Нашей задачей является установление связи между структурой ингибиторов MDM2 и направлением транскрипционной активности сохраненного от протеолиза белка p53<sup>1</sup>.

Множественность ответов на воздействие низкомолекулярных соединений характерно и для сигнального каскада АМФК – ключевой киназы, поддерживающей энергетический гомеостаз. Повсеместная экспрессия, а также наличие механизмов прямой и непрямой активации определяет возможность энергетического контроля большого числа разнообразных процессов, протекающих в организме. Существование нескольких сайтов связывания низкомолекулярных соединений, а также двухступенчатый характер процесса активации АМФК позволяет варьировать степень активации в пределах двух порядков и добиваться различных эффектов<sup>2</sup>. В данном случае нашей задачей является установление связи между структурой активатора и интегральными эффектами активации АМФК.

#### Литература

1. O. Fedorova, V. Tribulovich, et al. Cell Cycle. 2018, 17, 1917.
2. D. Novikova, A. V. Garabadzhiu, et al. ChemMedChem. 2019, (in press).

*Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, проект № 16-13-10358.*