

## Изучение биологической активности алкоксиарилпроизводных имидазолина как потенциальных ингибиторов белок-белкового взаимодействия p53-MDM2

Научный руководитель – Копейна Гелина Сергеевна

*Первушин Н.В.<sup>1</sup>, Базанов Д.Р.<sup>2</sup>*

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия, *E-mail: rhododendron.nick@mail.ru*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия, *E-mail: daniil\_bazanov@mail.ru*

Белок p53 выполняет функцию онкосупрессора, который активируется под действием различных стрессовых стимулов и является важнейшим регулятором клеточного цикла, старения и апоптоза. В нормальных условиях концентрация p53 в клетке очень низкая за счет его постоянной протеосомной деградации под действием убиквитин-лигазы MDM2. Соединения, препятствующие взаимодействию MDM2 с p53 и ведущие к стабилизации последнего, являются перспективным направлением в терапии опухолевых заболеваний, поскольку усиливают гибель раковых клеток, содержащих p53 дикого типа [2]. К таким соединениям относятся нутлины, представляющие собой имидазолиновые производные и обеспечивающие эффективное блокирование взаимодействия p53 с MDM2 [1].

В настоящей работе была исследована биологическая активность алкоксиарилпроизводных имидазолина в сравнении с фрагментом молекулы нутлина (4-Cl арилпроизводное). Согласно результатам компьютерного моделирования (molecular docking simulations) производные с алкокси-заместителями бензольного кольца (4-MeO, 2,4-diMeO, 4-EtO) могут эффективно связываться с белком MDM2 в сайте, отвечающим за взаимодействие с p53. Исследование биологической активности производных проводилось на клеточной линии аденокарциномы легкого A549 с помощью методов Вестерн-блот анализа и проточной цитофлуориметрии. Было показано, что наиболее эффективно действует 2,4-diMeO в концентрации 20 мкМ, увеличивая уровень p53 в 3.4 раза по сравнению с контролем. Остальные производные также показали максимальную эффективность в накоплении p53 при концентрации 20 мкМ (увеличение уровня белка составляло 1.6 - 2.4 раза). Анализ клеточной гибели показал, что 4-MeO и 2,4-diMeO практически не индуцировали апоптоз в концентрациях вплоть до 80 мкМ. Нужно заметить, что нутлин-3 не вызывает апоптоз сам по себе в клетках A549, для индукции смерти необходима его комбинация с ДНК-повреждающими агентами, например, с цисплатином [1]. Однако, использование 4-EtO и 4-Cl в концентрациях свыше 20 мкМ приводило к значительной гибели клеток. С помощью проточной цитофлуориметрии было выявлено, что высокие концентрации этих соединений ведут к некротической гибели, что говорит об их неспецифической токсичности.

Таким образом, наличие биологической активности даже у неполных фрагментов аналогов нутлина свидетельствует о перспективности этих соединений. В дальнейших исследованиях будет изучена биологическая активность полных молекул этих аналогов в сравнении с нутлином-3.

Работа поддержана грантом РФФИ (17-75-20102).

### Источники и литература

- 1) Deben C., et al. The MDM2-inhibitor Nutlin-3 synergizes with cisplatin to induce p53 dependent tumor cell apoptosis in non-small cell lung cancer // *Oncotarget*. 2015. V. 6, N. 26. P. 22666-79.

- 2) Zhao, Y., et al. Small-molecule inhibitors of the MDM2-p53 protein-protein interaction (MDM2 Inhibitors) in clinical trials for cancer treatment // J Med Chem. 2015. V. 58, N. 3. P. 1038-52.