

ФЕДОРОВА Е.В., ПАЦ К.М.

ООО «ВВС ЛАБ», Санкт-Петербург, Россия

## **РАЗРАБОТКА ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗЫ MST1 – ПРЯМОГО РЕГУЛЯТОРА АПОПТОЗА $\beta$ -КЛЕТОК ПРИ ДИАБЕТЕ 1 И 2 ТИПОВ**

**Цель:** Разработка обладающих новым механизмом действия антидиабетических препаратов - высоко аффинных и селективных соединений – ингибиторов протеинкиназы MST1, исходя из структуры белка-мишени и его активных сайтов связывания (ATP, Veclin1 и Pdx1) методами компьютерного моделирования.

**Материалы и методы:** Компьютерное выявление активных структур органических молекул в отношении протеинкиназы MST1 проведено с использованием методов, основанных на структуре макромолекулы-мишени TBDD (Target-Based Drug Design), и методов, основанных на структуре лигандов LBDD (Ligand-Based Drug Design). Прогнозирование профиля биологической активности и оценка нежелательных эффектов химических соединений выполнена с помощью компьютерной программы PASS Refined 2014. Количественный прогноз ингибирующей активности на мишень MST1 проведен в программе GUSAR. С целью оценки селективности отобранных соединений на родственные киназы (PAK1, PAK4, PIM1, GSK3-beta) проведен молекулярный докинг органических соединений, отобранных в процессе обработки результатов прогноза, в активный центр белка-мишени с помощью AutoDock Vina.

**Результаты:** С помощью компьютерных методов, применяющихся для дизайна биологически активных соединений и лекарственных средств, осуществлен поиск потенциальных ингибиторов протеинкиназы MST1. На базе программ PASS и GUSAR выполнен прогноз качественной и количественной активности исследуемых соединений. Выявлены активные структуры, способные эффективно ингибировать MST1, не проявляя при этом нежелательных эффектов. Активность выявленных активных структур органических молекул методами компьютерного моделирования подтверждена результатами *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo*.

**Выводы:** Разработанные ингибиторы MST1 могут быть использованы как фармакологические диагностические агенты (радиофармпрепараты) в позитронно-эмиссионной томографии и как терапевтические препараты для лечения диабета 1-го и 2-го типов.