

**В.В. Поройков:** Есть несколько разрешенных к медицинскому применению лекарственных препаратов, которые одновременно обладают противоопухолевым действием и ингибирующей Р-гликопротеин активностью (например, Paclitaxel, Everolimus, Cabozantinib, Intedanib, Idelalisib, Fostamatinib, Vismodegib). Почему Вы не использовали эти структуры для верификации молекулярного моделирования связывания с Р-гликопротеином? Это позволило бы существенно обогатить информацию, приведенную в табличке на слайде 11.

**Т.А. Григорьева:** 1) В данной работе мы не ставили перед собой задачу докинга широкого спектра соединений, но в ходе изучения мишени обнаружили интересную, на наш взгляд, тенденцию, которую и отразили в презентации.

Хотела бы отметить, что в случае Pgr наблюдается некоторая путаница субстрат-ингибитор. Вероятно это связано с трудностью оценки ингибиторного эффекта: зачастую клетки обрабатывают химиопрепаратом (субстратом Pgr) одновременно с изучаемым кандидатом и признают последний ингибитором, если наблюдают снижение IC50 химиопрепарата при сочетанной обработке по сравнению с индивидуальной. Аналогичная ситуация имела место с nutlin-3 (ингибитор Mdm2) – при подробном изучении было показано, что он является субстратом Pgr и выступает в роли исключительно конкурентного ингибитора (doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1856).

В частности, paclitaxel является чрезвычайно распространенным в статьях субстратом, именно его активно используют в качестве химиопрепарата-субстрата Pgr, vismodegib также отмечают как субстрат. Вероятно они конкурируют с другими препаратами за связывание с Pgr.

С другой стороны, мне приятно отметить, что в случае Cabozantinib способность ингибировать Pgr подтверждена *in vitro* (doi: 10.1111/liv.12524), а представленная в этой работе иллюстрация докинга подтверждает гипотезу «распорки» (показаны cabozantinib и vegaramil):



**В.В. Поройков:** Есть также несколько разрешенных к медицинскому применению лекарственных препаратов, которые обладают ингибирующей Р-гликопротеин активностью, но для которых противоопухолевое действие неизвестно (например, Lomerizine, Nifedipine). Почему бы не исследовать их противоопухолевое действие?

**Т.А. Григорьева:** Изучение в целом противораковой активности выходит за рамки наших исследований, поскольку мы занимаемся вопросами программируемой клеточной гибели, в первую очередь, p53-опосредованным апоптозом. Структура упомянутых соединений слабо соответствует существующей фармакофорной гипотезе ингибиторов Mdm2, так что активация p53-опосредованного апоптоза в этом случае маловероятна. С другой стороны, применение этих соединений в кардиологии практически исключает наличие сильного цитотоксического эффекта у этих структур.

**В.В. Поройков:** Поскольку в литературе накопилось довольно много данных по ингибиторам Р-гликопротеина, построены (Q)SAR модели, которые могут быть использованы для прогнозирования соответствующей активности для новых веществ (например, Григорьев, В. Ю., Солодова, С. Л., Полианчик, Д. Е., Раевский, О. А. (2016). Классификационные модели взаимосвязи структуры лекарственных соединений и их Р-гликопротеиновой активности. Биомедицинская химия, 62(2), 173-179.). Почему бы не использовать эти модели для дополнительной (по отношению к молекулярному моделированию) оценки возможного ингибирования Р-гликопротеина изучаемыми веществами?

**Т.А. Григорьева:** 3) Без сомнения QSAR модели в этой области исследований могут быть полезны. Некоторое время назад, начиная работу с Pgr, я использовала Way2Drug для анализа ряда структур, но, видимо, неудачно выбрала класс соединений. Поскольку они интересных результатов не показали, мы не стали развивать то направление. По ходу продвижения данного проекта (поддержан РФФИ) мы планируем использовать QSAR в дополнение к докингу и молекулярной динамике.

**В.В. Поройков:** Приведите, пожалуйста, ссылку на работу Ramsay, 2018, упомянутую на слайде 7.

**Т.А. Григорьева:** Ramsay, 2018 в открытом доступе на PubMed: PMC5770353, doi: 10.1186/s40169-017-0181-2.