**РОЗДІЛ 1**

**ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ**

**1.1. PPI**

PPI (protein-protein interaction) – це фізичний високо специфічний контакт між двома та більше білками. Данні контакти утворюються та підтримуються завдяки електростатичним силам, водневим місткам та гідрофобним ефектам.

РРІ відіграють значну роль у багатьох важливих процесах життєдіяльності організмів, таких як клітинний метаболізм, транспорт, передача сигналів, тощо. Прикладами таких взаємодій можуть служити mdm2 p53 (приймає участь у противопухлинному захисті), G-protein alpha/beta/gamma/RGS (сигнальнні каскади).

Також PPI характерезуються відсутнністю впадин. Ці взаємодії плоскі та широкі, що у купі значно згіршує можливість впливати лікарськими припаратами.

* 1. **mdm2 p53**

Активація білка p53 захищає від розмноження клітин, які переносять пошкоджену ДНК з потенційно онкогенними мутаціями. MDM2, р53-спецефічна убіквітінова лігаза, являється основним клітинним антагоністом p53, для пригнічення у клітинах, що не мають пошкоджень. У нормальних клітинах MDM2 постійно монубіхівітує p53 і, таким чином, є критичним етапом опосередкування його деградації ядерними та цитоплазматичними протеасомами. Взаємодія між p53 та MDM2 заснована на конформації і жорстко регулюється на декількох рівнях. Порушення комплексу p53-MDM2 є ключовим явищем для активації p53, що призводить до індукції p53 та його біологічної реакції. Оскільки взаємодія p53-MDM2 структурно та біологічно добре зрозуміла, конструкція невеликих ліпофільних молекул, які її руйнують або запобігають з’єднанню, стала важливою мішенню для терапії раку.

Супресор пухлини p53 є головним медіатором зупинки росту, старіння та апоптозу у відповідь на широкий спектр клітинного ураження. Швидка індукція високого рівня білка p53 різними типами стресу запобігає невідповідному розмноженню клітин, що несуть потенційно мутагенну пошкоджену ДНК. p53 може вбивати клітини через подвійну залежну від транскрипції та -незалежну функцію в ядрі та на мітохондріях. Напевно було продемонстровано, що рівень білка клітинного p53 є єдиним найважливішим визначальним фактором його функції. У нормальних не пошкоджених клітинах р53 є дуже нестабільним білком з періодом напіввиведення від 5 до 30 хв, який присутній на дуже низьких клітинних рівнях внаслідок постійної деградації, значною мірою опосередкованої MDM2. І навпаки, відмітною ознакою багатьох шляхів клітинного стресу, таких як пошкодження ДНК, гіпоксія, вкорочення теломерів та активація онкогенів, є швидка стабілізація p53 через блок його деградації. Протягом останнього десятиліття MDM2 став основним клітинним антагоністом p53, обмеживши функцію супресору пухлини p53.

**1.3 G – protein alpha/beta/gamma/RGS**

GPCR - це клас рецепторів, що містять сім трансмембранних спіралей. При активації ці рецептори сприяють вивільненню ГДФ, щоб дозволити зв'язування ГТФ з субодиницею Gα гетеротримерного комплексу G - protein. Цей нуклеотидний обмін призводить до дисоціації як α-, так і βγ-гетеродимерних субодиниць від рецептора, і кожен продовжує вражувати різні цілі нижче за течією. Припинення G-білкової сигналізації залежить від гідролізу ГТФ до ГДФ через внутрішню ГТФ-активність субодиниці Gα з подальшою повторною асоціацією субодиниць Gα та βγ.

Внутрішньоклітинні білки зазвичай не вважаються підходящими мішенями лікарських засобів через їх всюдисущу експресію. Навпаки, їхні схеми диференційованої експресії, селективність для специфічних рецепторів та специфіка для конкретних G-білків, хоча і не абсолютна, припускають можливість, що білки RGS можуть бути привабливими мішенями для лікування болю шляхом посилення сигналу, опосередкованого МОР, що веде до посилення антиноцицепції. Препарати, що інгібують активність RGS, можуть бути корисними кількома способами. По-перше, посилення дії морфіну та споріднених екзогенних опіоїдних препаратів призведе до опіоїдного щадного ефекту, що буде особливо вигідно, якщо різні РГС-білки контролюватимуть МОР-сигналізацію в тих нейронних системах, що призводять до антиноцицепції, порівняно з особами, відповідальними за побічні ефекти дихання, винагорода та запор. По-друге, інгібітори RGS можуть самостійно виробляти знеболення, посилюючи ендогенну опіоїдну пептидну активність навіть за відсутності екзогенних опіоїдних препаратів. Опіоїдні пептиди вивільняються у місцях спинального та надспинального відділів під час болю, а також на периферійних ділянках. Ці ендогенні пептиди обмежують захист від болю, але цей ефект сильно збільшується, якщо ферментативний розпад пептиду запобігається так званими “інгібіторами енкефалінази”. Посилення ендогенного опіоїдного пептиду, що сигналізує за течією МОР за рахунок пригнічення дії RGS, повинно підвищити аналгетичну ефективність пептидів. Більше того, цей підхід має перевагу в тому, що, на відміну від інгібіторів енкефалінази, які в глобальному масштабі підвищують рівень енкефаліну, просторове та часове вивільнення пептидів буде збережено, і тому інгібітори RGS будуть ефективними лише в тих областях, де пептиди вивільняються у відповідь на шкідливі стимули , але не в областях, відповідальних за інші дії пептидів. По-третє, це свідчить про те, що ефективне знеболююче дію агоністів МОР (та ендогенних опіоїдних пептидів) є продетосигналізацією пониження білків-протеїнів, тоді як. небажані наслідки респіраторної депресії та запорів можуть бути опосередковані шляхом β-аресталіну.

Оскільки білки RGS складають велике сімейство молекул, важко знати, з чого почати, оцінюючи їх здатність контролювати МОР-сигналізацію. Найпростіший спосіб - розробити систему, яка генетично знищує всю активність RGS GAP. Це можливо, оскільки заміна Gly в області «перемикача 3» білка Gα на Ser блокує взаємодію між областю RH протеїну RGS і G-субодиницею Gα, не впливаючи на інші властивості білка Gα, включаючи вивільнення ГДФ, гідроліз ГТФ, зв'язування Gβγ або взаємодію з рецептором. Таким чином, ця мутація запобігає всій активності GAP у конкретному Gα білку.

**1.3 фосфорилювання та дефосфорилювання**

Регуляція активності внутрішню клітиних ферментів у великій мірі здійснюється за допомогою універсальних механізмів регуляції пов’язаних з приєднання або відщепленням до білкових молекул залишку фосфорної кислоти (PO4). Ці процеси відповідно отримали назву фосфорилювання та дефосфорилювання.

Процесу фосфорилювання підлягає несмертна кількисть білкових структур і в результаті цього процесу їх активність збільшується або зменшується взалежності від природи. Так для зворотнього єфекту відбувається дефосфорилювання за участю фосфатази. Фосфорилювання білкових молекул невідміно відбувається за участю протеїнкіназ. Їх поділяються в залежності яким чином вони фосфорилюють білки. Цей процесс відбувається з залишками амінослот, які маються у своєму складі гідроксильну групу, зокрема це може бути приєднання до TYR за участі тирозин-протеінкінази, SER або TRE серин-треонін-протеїнкінази. Ці процеси відіграють дуже важливо роль, наприклад, в сигнальній транздукції, де можна знайти величезну кількість різних протеїнкіназних родин. Найпопулярніші з них протеїнкінази родини Src, MAP.