

1. Liu J., Jennings S.F., Tong W., Hong H. Next generation sequencing for profiling expression of miRNAs: technical progress and applications in drug development. *J. Biomedical Science and Engineering*, 2011, Vol.4, P.666-676.

2. Grimson A., Fahr K.K., Johnston W.K., Garrett-Engele P., Lim L.P., Bartel D.P. MicroRNA targeting specificity in mammals: determinants beyond seed pairing. *Mol. Cell.*, 2007. Vol.27. P. 91-105

3. Lee I., Ajay S., Yook J. et al. New class of microRNA targets containing simultaneous 5'-UTR and 3'-UTR interaction sites. *Genome Research*, 2009, Vol.19, P.1175-1183.

4. Tay Y., Zhang J., Thompson A., Lim B. et al. MicroRNAs to Nanog, Oct4 and Sox2 coding regions modulate embryonic stem cell differentiation. *Nature*, 2008, Vol.455, P.1124-1128.

5. Tsai N.-P. et al., MicroRNA mir-346 targets the 5'UTR of RIP140 mRNA and up-regulates its protein expression. *Biochem J.*, 2009, Vol.424, P.411-418.

6. Shirdel E.A., Xie W., Mak T.W., Jurisica I. NAViGaTing the micronome—using multiple microRNA prediction databases to identify signaling pathway-associated microRNAs. *PLoS ONE*, 2011, Vol.6 (2): e17429. doi:10.1371/journal.pone.0017429.

7. Lewis B.P., Burge C.B., Bartel D.P. Conserved seed pairing, often flanked by adenosines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets. *Cell*, 2005, Vol.120, P.15–20.

8. Kowarsch A., Marr C., Schmid D., Ruepp A., Theis F.J. Tissue-specific target analysis of disease-associated microRNAs in human signaling pathways. *PLoS ONE*, 2010, Vol.5(6): e11154. doi:10.1371/journal.pone.0011154.

9. Patel N., Sauter E.R. Body fluid micro(mi)RNAs as biomarkers for human cancer. *J.Nucl.Acids Investigation*, 2011, Vol.2, e1.

10. Sakamaki J., Daitoku H., Ueno K., Yamagata K., Fukamizu A. Arginine methylation of BCL-2 antagonist of cell death (BAD) counteracts its phosphorylation and inactivation by Akt. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, Vol.108(15), P.6085-6090.

\*\*\*

784 генаралық, 686 интронды miRNA мен 49 экзонды miRNA-ның 54 онкогенезде қатысатын генмен байланысуы зерттелді. miRNA-ның әрбір геннің mRNA-ның 5'UTR, CDS және 3'UTR-мен байланысу ерекшеліктері анықталды. miRNA-лар mRNA-ның 5'UTR-мен, CDS пен 3'UTR салыстырғанда байланысу қабілеті жоғарырақ екені көрсетілді. Зерттелген гендердің mRNA сайттардың орналасу тығыздығы мен байланысатын miRNA саны бойынша бір-бірінен өзгешеленеді. miRNA мен mRNA байланысындағы энергиясын құрауда miRNA-ның орталық бөлігі немесе 5'- мен 3'-бөлігі негізгі үлес алуы мүмкін. Алынған нәтижелер онкогенезге қатысатын гендердің экспрессиясының miRNA-мен реттелу мүмкіндіктерін көрсетеді.

\*\*\*

Interaction of 784 intergenic miRNAs, 686 intronic and 49 exonic miRNAs with mRNA of 54 genes involving in oncogenesis were investigated. Interaction features of miRNAs with 5'UTR, CDS, 3'UTR of mRNA of each gene were revealed. High ability of miRNA to bind to 5'UTR in comparison with CDS and 3'UTR of mRNA. mRNA of studied genes are significantly different according to the number of binding miRNAs and location density of sites. Nucleotide of central part, 5'- or 3'-part of mRNA may contribute to main role in interaction energy with miRNA. Obtained results demonstrate ability of miRNA in gene expression regulation of genes involving in oncogenesis.

**Д. Қазыкен<sup>1</sup>, Р.І. Берсімбай<sup>1</sup>, Д.Д. Сарбасов<sup>2</sup>**

**mTOR СИГНАЛ ЖОЛЫНЫҢ ЖОҒАРҒЫ АҒЫНДЫҚ РЕТТЕУШІЛЕРІ**

<sup>1</sup>Л.Н. Гумилев атындағы Еуразия ұлттық университеті, Астана, Қазақстан,

<sup>2</sup>Молекулалық және жасушалық онкология департаменті,

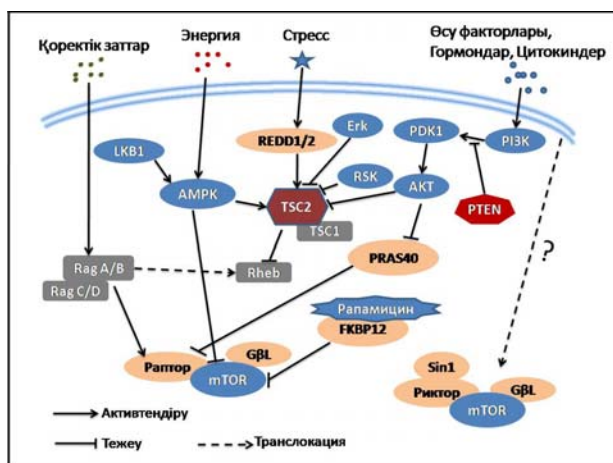
Техас университеті М.Д. Андерсон қатерлі ісік орталығы, Техас, АҚШ)

*mTOR – фосфатидилинозитолкиназаға қатысты киназалар (PIKK) тобына жататын ақуыз киназасы. mTOR екі түрлі бір-біріне ұқсамайтын комплексте болады: mTORC1 және mTORC2. Олардың ақуыздық құрамы және құрылымының өзгеше болуына байланысты, mTOR комплекстерінің рапамицинге сезімталдығы, жинақтайтын жоғары ағындақ сигналдары, реттейтін субстраттары және контрольдайтын биологиялық процестері де бір-біріне ұқсамайды. Жасушаның өсуі және көбею өсу факторлары, қоректік заттар, гормондар, жасушаның іші-сыртындағы энергия статусы, стрестік жағдайлар қатарлы жасушаны қоршаған ортаның әсер етуші факторларына сигнал жүйелерінің ұйымдасқан жауабы ретінде реттеледі, mTOR сигналы жолы осы көбею, өсу, дифференциация және жасушаның тіршілігін сақтауы қатарлы маңызды жасушалық процестердің ішіндегі әртүрлі бағыттардың негізгі реттеуші сигнал жолдарының бірі болып табылады. TOR ақуыз киназасы осы сигнал жүйелерінің ішінде эволюциялық жақсы сақталған реттеуші. mTOR-дың PI3K/PTEN/Akt/TSC сигнал жолына байланыстылығы себепті әртүрлі қатерлі ісік ауруларымен қатар басқа да аурулардың негізгі тудырушысы болады.*

Жануарлардағы TOR, mTOR – атипикалы церин/треониндік протеинкиназа, ол болжамалы молекулалық массасы 290 кДа фосфатидилинозитолкиназаға қатысты киназалар (PIKK) тобына жатады [1, 2]. Жасушадағы mTOR-дың сигналдау функциялары кем дегенде екі түрлі mTOR ақуыз комплексі арқылы өтеді: mTORC1 және mTORC2 [3]. mTORC1 комплексі гомодимер, оның mTOR киназасынан басқа төрт компоненті

бар: раптор (raptor, regulatory-associated protein of mTOR), mLST8 (сүтқоректілер үшін леталды Sec13 protein 8, және GβL деген атпен де белгілі), PRAS40 (пролинге бай АКТ субстрат) және Deptor (DEP-домені бар mTOR-мен әрекеттесетін ақуыз) [4, 5]. Кең көлемді жоғарғы ағындық сигналдарға жауап ретінде mTORC1 комплексі макромолекулалар синтезі мен қоректік заттардың сақталуы секілді анаболикалы процестер және автофагия секілді

және сақталған энергияны пайдалану секілді катаболикалы процестердің арасындағы үйлесімді балансты сақтау арқылы өсуді реттеп отырады [6]. mTORC2 рапамицинге сезімтал емес мултимерлі суперкомплекс, mTORC2 комплексі mTOR, Риктор (Rictor, Rapamycin-independent component of TOR), mLST8 және кейіннен белгілі болған mSin1 мен protor секілді ақуыздардан тұрады [7, 8]. Жақында ғана Protor-1 (*protein observed with Rictor-1*) және Protor-2 деп аталатын екі Rictor-ға байланысушы



**Сурет** - Өсу факторлары, қоректік заттар, энергия, стресс қатарлыларды қамтыған жоғарғы ағындық сигналдар mTOR-дың активтілігін реттейді. mTORC1-ге қарағанда, mTORC2-нің жоғары ағындық реттелуіне қатысатын молекулалар мен олардың механизмі жөніндегі мәлімет өте аз

**Өсу факторлары** – mTOR өзінің реттеуші қызметін жасушаның ішінде өзінен жоғары орналасқан әртүрлі сигнал жолдары арқылы жіберілетін активтеуші немесе тежеуші сигналдарға жауап ретінде іске асырады. Бұл сигнал жолдары VEGFs (тамырдың эндотелиялық өсу факторы), PDGF (тромбоциттік өсу факторы), EGF (эпидермалық өсу факторы), IGF-1 (инсулин тәрізді өсу факторы 1) секілді әртүрлі өсу факторлары және эстроген, прогестрон сияқты гормондар арқылы активтенеді. Инсулин секілді көптеген өсу факторлары өздерінің жасушаішілік сигнал беруші қатарының қызметін жасуша беткейіндегі рецепторлары немесе тіреуші адапторлармен әрекеттесу жолымен фосфатидил-3-киназаны активтеу арқылы бастайды [13].

PI3K-ның активтенуінен кейін, бұл өзара әрекеттесулер PI3K-ді оның субстраты PtdIns(4,5)P<sub>2</sub> (PIP<sub>2</sub>)–мен байланыстырып, липидтік екінші массенжер PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>

ақуыздар анықталды [9]. Қазірге дейін mTORC2-нің төменгі ағындық сигнал процессі негіз етіліп зерттелді де, оның жоғарғы ағындық реттеушілері толықтай зерттелмеген күйінде қалып отыр [10]. Оның негізгі қызметі жасушаның өсуіндегі кеңістіктік аспектілерін реттеу деп саналады. mTOR организмнің және жасушаның тепе-теңдігін қоректік зат, өсу факторлары, энергия, оттегімен қамту қатарлылармен анаболды және катаболды процестерді теңестіру арқылы реттейді [11, 12]. (PIP<sub>3</sub>)-дің түзілуіне мүмкіндік береді. (PIP<sub>3</sub>)-дің жиналуын липидтік фосфатаза PTEN тежейді. PtdIns(3,4,5)P<sub>3</sub>–мен ассоциациясы арқылы Akt және PDK1 кейін плазма мембранасын толықтырады [14].

**Қоректік заттар** – mTOR-дың (рапамициннің жануарлардағы нысанасы)/S6K1 (S6 kinase 1) сигналдық жолы арнайы қоректік заттар арқылы активтенеді және жасушаның өсуі мен көбеюін реттеуге қатысады. Дақылданудағы жасушаларды төмен қоректік жағдайда өсіру S6K және 4EBP1-дің фосфорлануының күрт төмендеуіне алып келетіні бірнеше жылдардан бері белгілі, бұл нәтиже mTORC1-комплексінің трансляцияны реттеудегі рөліне сәйкес келеді [15, 16]. TOR-дың қоректік заттарға сезімтал функциясы - өсімдіктерді, ашытқыларды, шыбын-шіркелерді қатарында қамтитын барлық зерттелген эукариотты организмдерде өте берік сақталғандығын көрсетті. Қоректік заттардың mTOR-ды TSC1/2-ға тәуелді және TSC1/2-ға тәуелсіз екі түрлі жолмен де активтендіре алады деп болжануда. Кейбір зерттеулер Rheb-дің қоректік заттарға сезімталдықта аса маңызды екенін көрсетіп отыр, Rheb-дің асыра экспрессиялануы арқылы mTOR-ға қоректік заттардың тапшылығынан келетін тежеуші сигналдың орнын активтендіруші сигнал басады, ал қоректік заттардың тапшылығынан келетін тежеуші сигнал Rheb-дің mTOR-ға байланысуын төмендетуі мүмкін. Жақындағы зерттеулер PI3K-ның III класына жататын hVPS34 амин қышқылдарының mTORC1-ге жеткіліктілігі туралы сигналды TSC1-TSC2/Rheb-ке тәуелсіз түрде береді [17]. Инсулин немесе басқа да өсу факторлары болмаған жағдайда амин қышқылдарын қосу, mTOR-дың екі субстраты болып табылатын рибосомалық ақуыз S6K1 және инициация факторы 4E-BP1-дің жедел әрі жылдам фосфорлануына алып келеді. Амин қышқылдарының S6-ны фосфорлануын стимулдауын рапамицин толығымен тоқтататындықтан, S6K1-дің mTOR-ға тәуелді түрде активтенуі S6-ның амин қышқылдары

арқылы фосфорлануына жауап беретін болуы керек. Ал күшті класс I PI3K-ның ингибиторы төменгі нысана – уортманнин mTOR-сигналы арқылы S6K1-дің амин қышқылдарының қатысуымен активтенуіне кедергі болады [18].

**Энергия** – жасушаның өсуі (жасуша массасының жиналуы) ақуыздың жоғары жылдамдықпен синтезделуіне тәуелді, сондықтан ол жасушалық энергияның жоғары деңгейін қажет етеді [19]. mTORC1 жасушадағы энергияның күйін АМФ-активтейтін протеинкиназа (АМПК) арқылы сезеді. АМПК төмен жасушалық энергияға жауап ретінде активтенеді (жоғары АМФ/АТФ арақатынасы). Активтенген АМПК ақуыз синтезі сияқты энергия қажет ететін процестерді баяулатып, май қышқылының тотығуы секілді АТФ-түзуші процестерге дем береді. АМПК-дің АМФ-дің аналогы болып табылатын АICAR арқылы активтенуі mTORC1-ға тәуелді S6K1 және 4E-BP1-дің фосфорлануын тежейді. Активтенген АМПК тікелей TSC2-ді фосфорлап, сөйтіп GAP-дің жұмысын күшейтеді, оның нәтижесінде mTORC1 сигналы тежеледі. LKB1 ісік супрессоры АМПК-дің жоғары ағындық киназасы екендігі анықталды, ол LKB1 TSC-mTORC1 сигнал жолына байланысты екенін көрсетеді. Шынында да, *LKB1* мутант жасушалар mTORC1-сигналының гиперактивтігін көрсетеді. Сонымен, энергия тапшы жағдайда LKB1 АМФ-мен бірлесе отырып АМПК-ді активтендіреді, ол өз кезегінде TSC2-ні фосфорлайды әрі активтендіреді, оның нәтижесінде mTORC1 тежеледі. Жасушалық энергиямен қамтамасыз етуді реттеу mTORC1-ді активтендірудің бір механизмі болуы да мүмкін. Hahn-Windgassen және әріптестері Akt mTORC1-ді тек қана TSC2-ні тікелей фосфорлау арқылы емес, сонымен қатар жасушалық энергияны реттеу арқылы да активтендіреді. Осы модель бойынша, Akt жоғары АТФ-тің деңгейін сақтайды, яғни АМФ/АТФ қатынасын төмендетеді, ол өз кезегінде АМПК арқылы жүретін TSC2-ні фосфорлауды және активтеуді тежейді. Жоғары энергия деңгейін Akt-ның ұстап тұратын жолы кем дегенде қоректік затты сіңіруді қамтиды [20].

**Стресс** – жасушаның гипоксия немесе төменгі энергия сияқты қоршаған ортаның стрестеріне энергияны қажет ететін процестерді тежеу және өсуді тоқтату арқылы жауап береді. TOR-дың стрестерге жауап беруде рөл атқаратыны дәлелденген. Гипоксия кезінде TOR сигналы тежеледі де, соған байланысты ақуыз синтезі баяуланады. Гипоксия mTORC1-ға екі гомологты ақуыз REDD1 және REDD2 арқылы

тасымалданады. Гипоксия кезінде REDD-дің экспрессиясы HIF1 транскрипция факторы арқылы жоғарылайды. mTORC1-дің сигналын тежеу үшін REDD Akt-ті төмендетеді, ал TSC1-TSC2-ні күшейтеді. Оның үстіне mTORC1-ді төмендеті реттеу үшін REDD LKB1-АМПК сигнал жолының тармағына тәуелсіз түрде әрекет жасайды. Алайда гипоксия мен LKB1-АМПК жолы өзара қатынаста болатын тәрізді, ұзаққа созылған гипоксия АТФ-дің таусуына және АМПК-нің активтенуіне алып келеді [21].

mTOR сигналын төмендететін басқа стресс сигналдарына ДНҚ-ның бұзылуы және тотықсыздану жағдайлары жатады. ДНҚ-ның бұзылуына байланысты активтенген p53 ақуызы mTOR-дың активтілігін АМПК-TSC2 сигналдау жолы арқылы тежейді. Тотықсыздандырушы орта mTORC1-ді mTOR-дың FATC доменіндегі редокс сенсоры арқылы тежеуі мүмкін. Өсу факторлары алынған жағдайда жасушаның амин қышқылдарын алу жолы, төмен тығыздықты липопротейн түйіршігі түріндегі холестерол және темірді тасушы трансферриннің мөлшері тасымалдаушылар мен рецепторлардың төмендеті реттелуіне байланысты азаяды. Өсу факторының сигналдау рөліне сәйкес, активтенген Akt-дің экспрессиясы жасуша беткейіндегі осы ақуыздардың деңгейінің төмендеуін баяулатады. Активтенген Akt-дің қоректік заттарды тасымалдаушы және рецептор ақуыздардың жасуша беткейіндегі экспрессиясын қорғау әсері төменгі ағындық киназа mTOR-дың арнайы ингибиторы рапамицинге сезімтал болды.

Қоректің жеткіліктілігі, жасушаның солуы және аман шығуының арасындағы арақатынастың бар екені тек тасымалдаушылар мен рецепторлардың экспрессиясының рапамицинге кері әсерімен ғана емес, сонымен қатар өсу факторын аулақтату кезінде активтенген Akt-ді экспрессиялайтын жасушалардың көлемінің, аман шығуының және митохондрияның мембранасының потенциясының төмендеуімен дәлелденеді. Бәрін бірге қарастырғанда, бұл нәтижелер жасушаның сыртқы ортасынан қоректі сіңіруді реттеу арқылы жасушаның өсуі мен аман қалуын өсу факторлары бақылайтынын растайды.

ДНҚ-ның зақымдалуы жасушалардың өзіне-өзі репарациялауға немесе бағдарламаланған өлуге мүмкіндік беретін жауаптарды туғызады. Қазір mTORC1-дің тежегіштігі ДНҚ-ның зақымдалуына берілетін жауаптың маңызды бөлігі болып табылады және TSC1 немесе TSC2-дің жетіспеуінен туындайтын mTORC1-дің өте күшті активтелуі жасушаларды ДНҚ-

ның зақымдалуына сезімтал етеді. Ісік супрессоры p53 ДНҚ-ның зақымдалуына жауаптарды үйлестірудегі орталық «ойыншы» болып табылады. ДНҚ-ның зақымдалуына жауап ретінде mTORC1-ді p53 қалай тежейтіні туралы көптеген механизмдер болжанған. Ертеректе талқыланғандай, mTORC1-ге тежеуші әсер ететін PTEN-нің, TSC2-нің және Redd1-дің транскрипциясын p53 индукциялайды. TSC1/TSC2 комплексінің АМПК-қа тәуелді реттелуі арқылы mTORC1-ді тоқтататын Sestrin1 және Sestrin 2-ні де p53 активтейді [22].

TSC1/TSC2 (TSC1/2) комплексі mTOR-дың негізгі жоғары ағындық тежегіш реттеушісі деп табылған. Реостат секілді қызмет атқаратын TSC1/2 стресс жағдайында жасушаның өсуін шектеу үшін mTOR-дың активтігін басады, ал өсу үшін қолайлы жағдай қайта туғанда тежеуді тоқтатады. TSC синдромы байқалған науқастарда TSC-дің мутациясы (mTOR-дың тежеуінің жоғалуы) mTOR-дың гиперактивтенуіне, жасушаның шексіз өсуіне және ісіктің пайда болуына алып келеді. Бір қызығы, mTOR-дың жоғарылаған активтігі басқа гамартома синдромдарынан да байқалған. Жинақтай айтқанда, бұл нәтижелер әртүрлі қатері жоқ ісік синдромдарының ықтимал ортақ себебін көрсетті және mTOR-ды ісікке қарсы дәрілердің нысаналарының біріне айналдырды. Табиғи тұрғыдан өзінің mTOR-ға аса күшті арнайылығы және оны күшті тежеуші қасиетіне байланысты рапамицин бірден TSC-синдромын емдеу үшін таптырмас құрал болып шығады. Шынында да, рапамициннің үш аналогы CCI-779, RAD001 және AP23573 ісікті емдеу үшін қазір сынақтан өтуде [23].

1. Sarbassov, D.D., Ali, S.M., Sabatini, D.M. Growing roles for the mTOR pathway. *Current Opinion in Cell Biology* (2005); 17: 596-603.

2. Guertin, D.A., and Sabatini, D.M. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell* (2007); 12: 9-22.

3. Берсимбай Р.И., Булгакова О.В., Омаров Р.Т., Сарбасов Д. Роль mTOR сигнальной системы в регуляции клеточных функций. Доклады НАН РК (2010); 5, с. 82-90.

4. Bulgakova O.V., Shaikenov T., Bersimbay R.I., Sarbassov D.D. Purification of the mTOR complexes by affinity chromatography. Reports of the international conference: III Humboldt-Kolleg, Astana, Kazakhstan (2010); 45-46.

5. Булгакова О.В., Берсимбаев Р.И., Сарбасов Д.С. Регуляция mTOR сигнального пути. Материалы 15 международного курса Александра Холлендера: Взаимодействие генома и окружающей среды, генетическая токсикология (2009); с. 69-70.

6. Eric, J.B., Mark, W.A., et al. A mammalian protein targeted by G1-arresting rapamycin-receptor complex. *Nature* (1994); 369: 756 - 758.

7. Kunz, J., Henriquez, R., et al. Target of rapamycin in yeast, TOR2, is an essential phosphatidylinositol kinase homolog required for G1 progression. *Cell* (1993); 73: 585-596

8. Chiu, M.I., Katz, H., Berlin, V. RAPT1, a mammalian homolog of yeast Tor, interacts with the FKBP12/rapamycin complex. *Proc Natl Acad Sci USA* (1994); 91:12574-12578.

9. Guertin, D.A., Sabatini, D.M. The pharmacology of mTOR inhibition. *Science Signaling* (2009); 2: pe24.

10. Feldman, M.E., Apsel, B., Uotila, A., et al. Active-site inhibitors of mTOR target rapamycin-resistant outputs of mTORC1 and mTORC2. *PLoS Biol* (2009); 7(2): 0371-0383.

11. Yip, C.K., Murata, K., et al. Structure of the human mTOR complex I and its implications for rapamycin inhibition. *Molecular Cell* (2010); 38: 768-774.

12. Sengupta, S., Peterson, T.R., Sabatini, D.M. Regulation of the mTOR Complex I Pathway by Nutrients, Growth Factors, and Stress. *Molecular Cell* (2010); 40(2): 310-322.

13. Sarbassov, D.D. and Sabatini, D.M. Redox regulation of the nutrient-sensitive Raptor-mTOR pathway complex. *J. Biol. Chem.* (2005); 280:39505-39509.

14. Kim, D.H., Sarbassov, D.D., Ali, S.M., et al. mTOR interacts with raptor to form a nutrient-sensitive complex that signals to the growth machinery. *Cell* (2002); 110: 163-175.

15. Simon, J.C., Simon, J.M. Nutrient-responsive mTOR signalling grows on Sterile ground. *Biochem. J.* (2007); 403: e1-e3.

16. Kim, E. Mechanisms of amino acid sensing in mTOR signaling pathway. *Nutrition Research and Practice* (2009); 3(1): 64-71.

17. Sancak, Y., Bar-Peled, L., et al. Ragulator-Rag Complex Targets mTORC1 to the Lysosomal Surface and Is Necessary for Its Activation by Amino Acids. *Cell* (2010); 141: 290-303.

18. Sancak, Y., Peterson, T.R., Shaul, Y.D., et al. The Rag GTPases bind raptor and mediate amino acid signaling to mTORC1. *Science* (2008); 320: 1496-1501.

19. Kalaany, N.Y., Sabatini, D.M. Tumours with PI3K activation are resistant to dietary restriction. *Nature* (2009); 458: 725-731.

20. Inoki, K., Ouyang, H., Zhu, T., et al. TSC2 integrates Wnt and energy signals via a coordinated phosphorylation by AMPK and GSK3 to regulate cell growth. *Cell* (2006); 126: 955-968.

21. Reiling, J. H., Sabatini, D. M., *Increased mTORC1 signaling UPRegulates stress*. *Mol. Cell* (2008); 29: 533-535.

22. Miriam S., Dana, L. TOR Complex 2 Controls Gene Silencing, Telomere Length Maintenance, and Survival under DNA-Damaging Conditions. *Mol. and Cell. Biol.*, (2009); 4584-4594.

23. Leif, W. E. Growth Control Under Stress: mTOR Regulation through the REDD1-TSC Pathway. *Cell Cycle* (2005); 4(11): 1500-1502.

\*\*\*

mTOR is a protein kinase belongs to the family of phosphoinositide-3-kinase (PI3K)-related kinases (PIKKs). mTOR exists in two distinct complexes called complex 1 (mTORC1) and complex 2 (mTORC2). Due to their different protein compositions, the mTOR complexes have important differences in their sensitivities to rapamycin, in the upstream signals they integrate, in the substrates they regulate, and in the biological processes they control. Cell growth and proliferation are orchestrated by signaling networks in response to environmental cues such as nutrients, growth factors, hormones, intracellular and extracellular energy status, and stress conditions. mTOR signaling pathway is a central regulator in a diverse array of vital cellular processes, including proliferation, growth, differentiation, and survival. TOR (target of rapamycin) protein kinase is an evolutionarily conserved regulator in these signaling networks. Because of the mTOR is

linked to the PI3K/PTEN/Akt/TSC signaling pathway, it is the main cause for development of a wide variety of cancers and other diseases.

\*\*\*

m-TOR – фосфатидилинозитолкиназа зависимая протеин киназа. mTOR состоит из двух разных комплексов, называемых комплекс 1 (mTORC1) и комплекс 2 (mTORC2). Из-за их различного состава белков, mTOR комплексы имеют существенные различия в их чувствительности к рапамицину, в способах интегрирования верхних сигналов, в субстратах, которые их регулируют, а также в биологических процессах,

находящиеся под их контролем. Рост и пролиферация клеток контролируется сигнальными сетями в ответ на сигналы окружающей среды, такие, как питательные вещества, факторы роста, гормоны, внутри- и внеклеточный энергетический статус и стрессовые условия. Протеинкиназа TOR (мишень для рапамицина) является эволюционно консервативным регулятором в этих сигнальных сетях. mTOR связан с путем сигнализации PI3K/PTEN/Akt/TSC, это является основной причиной развития рака и других заболеваний.

**З.М. Пулатова, П.С. Лымарев, Г.Т. Осмоналиева, Р.К. Сарымзакова**  
**КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСА НА**  
**ОСНОВЕ ПИРИДОКСИНА, ГЛИЦИНА И ЖЕЛЕЗА**

(Кыргызский Национальный Университет им. Ж. Баласагына, Бишкек, Кыргызстан)

*С помощью компьютерной программы Pass (Prediction of Activity Spectra for Substances) проведен прогноз спектра биологической активности комплекса на основе пиридоксина, глицина и железа. Показано, что данная компьютерная программа проявляет замечательную прогностическую способность, что подтверждено экспериментально.*

Как известно, большое число синтетических физиологических активных веществ не входят в клиническую практику из-за их высокой общей токсичности, слабой водной растворимости, мутагенности, терратогенности, вредного действия продуктов распада на организм и целого ряда других отрицательных факторов. Сложилась традиция, поиск новых лекарственных средств осуществляют путем скрининга больших массивов вновь синтезируемых соединений, отбирая для углубленных медико-биологических исследований лишь наиболее эффективные по целевому назначению и наименее неблагоприятные по их побочному воздействию на организм.

При этом значительная часть новых соединений выходит из поля зрения фармакологов и попадает в разряд неперспективных для медицины и ветеринарии, как правило, к ним затем не возвращаются. Поэтому актуальным представляется поиск путей целенаправленной химической модификации молекулярной структуры известных лекарственных препаратов и новых физиологически активных соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами [1-4].

В последние годы при прогнозировании свойств физиологически активных веществ все более широкое применение находит использование математических методов и компьютерных технологий в решении проблемы установления связи между структурой вещества

и прогнозированием свойств (физиологических, фармакологических) новых синтезированных соединений [5]. Примером таких новых синтезированных соединений могут послужить комплексы на основе пиридоксина, аминокислот и железа.

Несмотря на то, что смешаннолигандные комплексы с аминокислотами и витаминами хорошо изучены, остается много вопросов, связанных с их структурными особенностями и физико-химическими характеристиками, которые могут играть существенную роль в их активности. Структурные особенности молекул можно оценить с помощью расчетных программ по исследованию биологической активности органических соединений, основанных на разнообразных методах квантовой химии представленных в таблице 1.

В последнее время и физико-химические свойства становятся возможными оценить непосредственно из структурной формулы соединения с помощью, так называемых дескрипторов. Сравнение структурных и физико-химических параметров синтезированных соединений, полученных из расчетов, может помочь оценить вклад той или иной физико-химической характеристики в проявляемую активность и глубже понять механизм действия препарата.

Из всех представленных в таблице 1 компьютерных программ, наиболее используемой и способной предсказать большое количество биоактивностей с точностью до 98% является программа PASS [6].