

Зайцева П. П., Закарян В. Э.

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ СЕРДЕЧНЫХ ГЛИКОЗИДОВ НА РЕГЕНЕРАЦИЮ ТКАНЕЙ IN SILICO

Научный руководитель канд. хим. наук, доц. Лахвич Ф. Ф.

Кафедра биоорганической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Заболевания, связанные с нарушением целостности тканей (нарушение трофики, язвы различной этиологии и локализации и пр.) являются одной из основных причин временной нетрудоспособности, во многих случаях затрудняют и замедляют процесс реабилитации, в ряде случаев могут приводить к смерти пациентов. Традиционные схемы лечения данных патологий имеют ряд ограничений, не всегда эффективны. Поиск новых лекарственных средств требует больших материальных и финансовых затрат. Альтернативным является технология рационального моделирования лекарств (Rational Drug Design), которая включает проведение исследований *in silico*. Исходя из вышесказанного, предложенное в данной работе исследование сердечных гликозидов является альтернативной разработкой новых лекарственных средств, которые способствуют регенерации тканей *in silico*, что является актуальной и практически значимой задачей.

Цель. Рациональное моделирование молекулы и определение нетоксичной дозы дигитоксигенина *in silico* для поиска альтернативного ранозаживляющего средства на основе сердечных гликозидов (дигитоксина, конваллотоксина).

Материалы и методы. Исследование взаимодействия данного фермента с субстратом *in silico* (молекулярный докинг) проводилось при помощи сервиса Dockingserver. Выбор белка-фермента проведен из банка данных 3-D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank (PDB). Структура субстрата была создана при помощи специализированного химического программного обеспечения ChemOffice.

Результаты и их обсуждение. Усиление сокращений миокарда (положительное инотропное действие) связано с тем, что сердечные гликозиды ингибируют Na^+ , K^+ -АТФазу, которая способствует транспорту ионов Na^+ из клетки и ионов K^+ в клетку. Следовательно, при действии сердечных гликозидов содержание Na^+ в кардиомиоцитах повышается, а содержание K^+ снижается, что препятствует выходу из клетки ионов Ca^{2+} . Увеличивается выход Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума; уровень Ca^{2+} в цитоплазме повышается. Ионы Ca^{2+} связываются с тропонином С, который входит в состав комплекса тропонин-тропомиозин. В результате уменьшается тормозное влияние этого комплекса на взаимодействие актина и миозина. Также описано влияние сердечного гликозида конваллотоксина на протонную помпу. Мы предположили, что данные гликозиды могут влиять на регенерацию тканей. Из банка данных 3-D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank (PDB) нами был выбран субстрат рецептора для анализа *in silico* дигитоксигенина и его производные (лиганды). Для изучения влияния строения на свойства (в том числе биологическую активность) варьировали природу функциональных групп, количество и характер соединения циклов, относительную конфигурацию заместителей. Показано, что биологическая активность зависит от природы функциональных групп и взаимного расположения всех заместителей.

Выводы. Результаты показали, что дигитоксигенин активно связывается с предложенным субстратом. Применение дигитоксигенина для заживления ран может позволить использовать низкие дозы в месте раны при минимизации системного поглощения дигитоксигенина и, таким образом, предотвращение системных побочных эффектов. Использование методики рационального моделирования лекарств для изучения взаимодействия сердечных гликозидов с соответствующими субстратами может стать основой для разработки методов синтеза новых перспективных ранозаживляющих лекарственных средств.