

Харлан А. Ю.

**ДИЗАЙН НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ ДИГИДРОФОЛАТРЕДУКТАЗЫ И
ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ СТРУКТУРА-БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ IN
SILICO НА ОСНОВЕ ПЕМЕТРЕКСЕДА**

Научные руководители канд. хим. наук, доц. Лахвич Ф. Ф.

Кафедра биоорганической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Ингибиторы дигидрофолатредуктазы применяются при лечении злокачественных опухолей. На данный момент разрабатываются новые лекарственные препараты, которые являются антиметаболитами фолатов. Однако, синтез *in vitro* большого числа новых соединений с последующим исследованием их биологической активности на живых клетках является сложным, долгим и дорогостоящим процессом. Моделирование с помощью компьютерных программ, в частности молекулярного докинга, *in silico*, существенно сужает число претендентов для синтеза *in vitro* и изучения биологической активности *in vivo*. Это повышает эффективность исследований по поиску новых лекарственных средств.

Цель: Дизайн структуры новых ингибиторов дигидрофолатредуктазы и изучение зависимости структура-биологическая активность *in silico*.

Материалы и методы. Дизайн структур выполнен с помощью специализированных химических программ ChemOffice. Выбор белков-рецепторов проведен из банка данных 3-D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank (PDB). Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью программы Dockingserver.

Результаты и их обсуждение. Был проведен молекулярный дизайн соединений, химическая структура которых близка к лекарственному средству Пеметрекседу. В результате анализа были выявлены фрагменты, отвечающие за связывание с ферментов, а также реакционный фрагмент. В рамках дизайна варьировался реакционный фрагмент, цикл, сопряженный с пиримидиновым, «мостик» между пирролидиновым и пиперидиновым фрагментами. Для предложенных структур изучена зависимость структура-биологическая активность *in silico* с использованием программы молекулярного докинга Dockingserver. Установлено, что соединения, в состав которых входят сопряженные шестичленные циклы, как правило, имеют большую энергию связывания, чем аналоги, содержащие пятичленные или несопряженные циклы. Наибольшая энергия связывания и наименьшая константа ингибирования показана для (4-(8-амино-10-оксо-3,4,4а,5,6,7,10,10b-октагидро-2H-пирано [3,2-с] [1,8] нафтиридин-2-ил) бензоил) глутаминовая кислота (-11.64 Kcal/mol; $K_i = 2.95$ nM).

Выводы. Биологическая активность препарата зависит от природы и взаимного положения функциональных групп. Проведен дизайн синтеза перспективных ингибиторов дигидрофолатредуктазы. Рассмотренная серия аналогов представляет потенциальный интерес при разработке новых лекарственных препаратов.