

Дорошкевич Е.С.

**ДИЗАЙН НОВЫХ АНАЛОГОВ ДЕЗОКСИНА И ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ
СТРУКТУРА-БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ IN SILICO
НА ОСНОВЕ РЕЦЕПТОРА 6Н1N**

*Научные руководители: канд. хим. наук, доц. Краецкая О.Ф.,
канд. биол. наук, доц. Удовенко Е.В.*

Кафедра биоорганической химии

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск,
Брянский государственный технический университет, г. Брянск*

Актуальность. Метамфетамин используется в медицинской практике под торговым наименованием «дезоксин» (англ. Desoxun), и применяется как медикамент второго ряда, при неэффективности амфетамин-содержащих лекарств первого ряда: «аддералла» (англ. Adderall) и «декседрина» (англ. Dexedrine, действующее вещество — дексамфетамин). Дезоксин одобрен для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и ожирения (краткосрочным курсом, наряду с низкокалорийной диетой) На данный момент разрабатываются новые лекарственные препараты, которые могут послужить заменителями дезоксина. 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, 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 аналогов дезоксина 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 дезоксин. В результате анализа были выявлены фрагменты, отвечающие за связывание с белковым рецептором. В рамках дизайна варьировался реакционный фрагмент, цикл, сопряжённый с бензойным, боковой радикал, его полярность и объем. Для предложенных структур изучена зависимость структура-биологическая активность *in silico* с использованием программы молекулярного докинга Dockingserver. Установлено, что соединения, в состав которых входят более объемные и полярные боковые радикалы, как правило, имеют большую энергию связывания, чем аналоги, содержащие неполярные и малые боковые радикалы. Наибольшая энергия связывания и наименьшая константа ингибирования показана для [(2S) -5 - [(2S) -3-амино-2- (метиламино) пропиол] -2H-1,3-бензодиоксол-2-ил] метанамин (-7,20 Kcal/mol; $K_i = 5.28$ мкМ).