

Е. С. Дорошкевич

**ДИЗАЙН НОВЫХ АНАЛОГОВ ДЕЗОКСИНА И ИЗУЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ
СТРУКТУРА-БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ
IN SILICO НА ОСНОВЕ РЕЦЕПТОРА 6H1N**

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

Кафедра биоорганической химии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск,

Брянский государственный технический университет, г. Брянск

E. S. Doroshkevich

**DESIGN OF NEW ANALOGUES OF DESOXIN AND STUDY OF DEPENDENCE
OF STRUCTURE-BIOLOGICAL ACTIVITY IN SILICO BASED ON THE 6H1N
RECEPTOR**

*Tutors: Ph.D. in Chemistry, Assoc. professor O. F. Kraetskaya,
Ph.D. in Biology, Assoc. professor E. V. Udovento*

Department of Bioorganic Chemistry,

Belarusian State Medical University, Minsk

BryanskStateTechnicalUniversity, Bryansk

Резюме. В данной работе изучена зависимость связывающей активности аналогов дезоксина по отношению к рецептору 6H1N при помощи молекулярного докинга.

Ключевые слова: докинг, энергия связывания, энергия ингибирования, заместители.

Resume. In this paper, the dependence of binding activity was studied Deoxin analogs for 6H1N receptor via molecular docking.

Key words: docking, binding energy, inhibition energy, substituents.

Актуальность. Метамфетамин используется в медицинской практике под торговым наименованием «Дезоксин» (англ. Desoxyn), 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 *invitro* 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 [1], существенно сужает число претендентов для синтеза и изучения биологической активности *invitro* и *invivo*. Это повышает эффективность исследований по поиску новых лекарственных средств (помогает ограничить количество структур для дальнейших доклинических и клинических испытаний, а также экономит материальные и временные ресурсы).

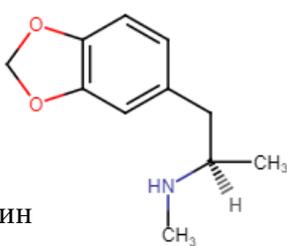
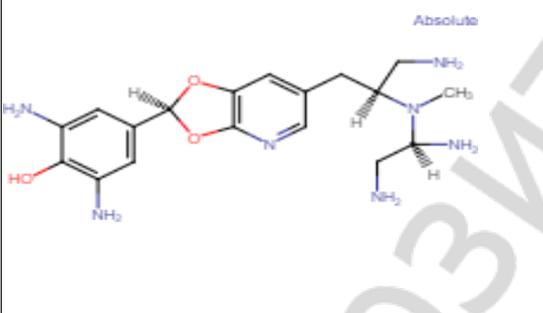
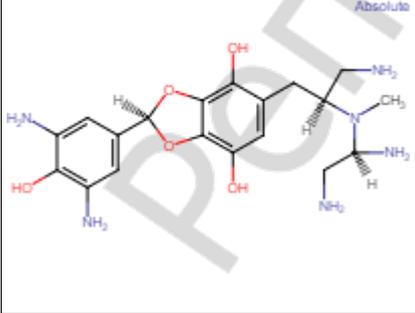
Цель: дизайн структуры новых аналогов дезоксина и изучение зависимости структура-биологическая активность на рецептор 6H1N *in silico*.

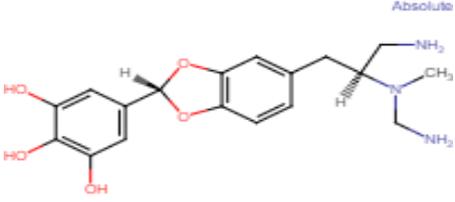
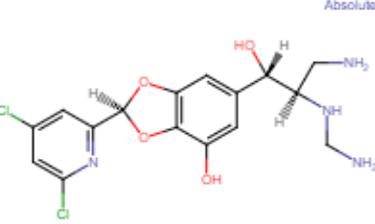
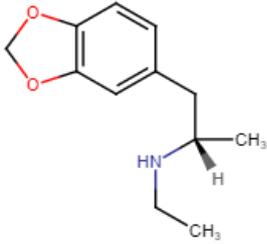
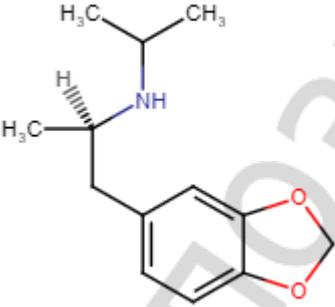
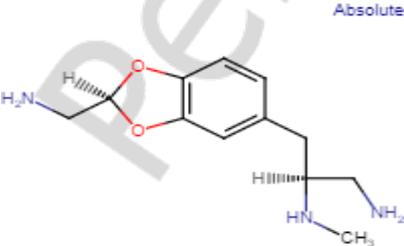
Задачи:

1. Предложить структуры новых аналогов дезоксина.
2. Изучить зависимость структура-биологическая активность *in silico*.

Материал 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 ProteinDataBank (PDB) [2]. Молекулярный докинг *in silico* осуществлен с помощью программы Dockingserver [3].

Результаты и их обсуждение. В ходе работы было смоделировано взаимодействие дезоксина с рецептором бНН. Было предложено 99 различных структур веществ для взаимодействия с рецептором. Результаты взаимодействия дезоксина и лучших структур приведены в таблице.

Вещество	Энергия связывания, ккал/моль	Константа ингибирования мкМ
1. Absolute  Дезоксин	-4.81	299.34
2. Absolute 	-5.95	43.70
3. Absolute 	-5.00	214.62

<p>4.</p> 	<p>-4.91</p>	<p>250.39</p>
<p>5.</p> 	<p>-5.21</p>	<p>152.44</p>
<p>6.</p> 	<p>-5.07</p>	<p>191.67</p>
<p>7.</p> 	<p>-5.39</p>	<p>111.87</p>
<p>8.</p> 	<p>-7.20</p>	<p>5.28</p>

Лучшие результаты показало вещество под № 8 при энергии связывания с рецептором -7,20 ккал/моль и константе ингибирования – 5,28 мкМ.

Сборник материалов международной научно-практической конференции студентов и молодых учёных, БГМУ, Минск (03.05-29.05)

Выводы:

- 1 Соединения, в состав которых входят шестичленные циклы, как правило, имеют большую энергию связывания с рецептором.
- 2 С увеличением энергии связывания, значение константы ингибирования уменьшается.
- 3 Введение электроноакцепторных заместителей снижает энергию связывания и увеличивает константу ингибирования.
- 4 Энергия связывания зависит от пространственной свободы молекулы соединения.

Литература

1. Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications / D.B. Kitchen, et al // Nature Reviews. Drug Discovery. – 2004. – №11. – P. 935–949.
2. ProteinDataBank [Электронный ресурс]. – Режим доступа к ресурсу: <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>.
3. DockingServer [Электронный ресурс].–Режим доступа к ресурсу:<http://www.dockingserver.244.com/web/>.

РЕПОЗИТОРИЙ