

Неборская В.В., Синкевич М.Ю.

**АЛЬТЕРНАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ФЕНИЛКЕТОНУРИИ: КАТАЛИТИЧЕСКОЕ
РАСЩЕПЛЕНИЕ ФЕНИЛАЛАНИНА**

Научный руководитель: канд. мед. наук, ст. преп. Мурашко Д.И.

Кафедра биологической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. В Беларуси распространенность фенилкетонурии составляет 1 на 4,500–10,000 новорожденных. Существующие методы лечения, такие как диета и препараты вроде Kuvan, имеют ограничения, что делает поиск новых подходов актуальным. Исследование каталитического расщепления фенилаланина с использованием молекулярного докинга может предложить эффективные альтернативные методы лечения этого заболевания.

Цель: конструирование в молекулярном редакторе веществ, потенциально активирующих фенилаланингидроксилазу, и определение степени их сродства с ферментом с помощью молекулярного докинга.

Материалы и методы. Для исследования использовались молекулярный редактор Chemaxon и программа Autodock Vina для конструирования потенциального активатора фенилаланингидроксилазы.

Результаты и их обсуждение. В ходе работы с помощью молекулярного докинга были проанализированы следующие вещества: (6R)-2-amino-6-[(1R,2S)-1,2-dihydroxypropyl]-3,4,5,6,7,8-hexahydropteridin-4-onedihydrochloride, (6R)-2-amino-6-[(1R,2S)-1,2-dihydroxypropyl]-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pteridin-4-one, 3-(cyclopropylmethoxy)-N-(3,5-dichloropyridin-4-yl)-4-(difluoromethoxy)benzamide и (6R)-2-amino-6-[(1R,2S)-1,2-dihydroxypropyl]-6,7-dihydro-1H-pteridin-4-one., сконструированные, как потенциальные активаторы кофактора фенилаланин-гидроксилазы. На основе полученных данных был проведён молекулярный докинг для оценки взаимодействия этих соединений. Константа диссоциации (K_d) для этих соединений составила 13,7 нМ, 18,6 нМ, 53,1 нМ и 1,2 нМ соответственно. Относительная биологическая активность показала значения 67%, 100%, 337% и 10,4%. Также были рассчитаны значения свободной энергии связывания (ΔG), которые составили -10,4 ккал/моль, -11,6 ккал/моль, -8,2 ккал/моль и -17,6 ккал/моль. Эти результаты указывают на высокое сродство некоторых активаторов к кофактору фенилаланин-гидроксилазе, что делает их перспективными кандидатами для дальнейшего тестирования в условиях *in vitro*. Выявленные соединения с высокой биологической активностью и стабильными значениями ΔG представляют интерес для исследования в контексте терапии фенилкетонурии (ФКУ).

Выходы. Таким образом, наилучшим активатором оказался (6R)-2-amino-6-[(1R,2S)-1,2-dihydroxypropyl]-5,6,7,8-tetrahydro-3H-pteridin-4-one. В условиях растущего числа случаев ФКУ среди населения Республики Беларусь он представляется перспективной основой для дальнейших лабораторных исследований и разработки эффективных препаратов для лечения данного заболевания.