

ДИЗАЙН И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО ЯНТАРНОЙ КИСЛОТЫ С ФАРМАКОФОРНЫМ ФРАГМЕНТОМ N-МЕТИЛПИПЕРАЗИНА

Лазаренко* Г. Е., Григоренко А. С., Ермолинская А. Л.
Научный руководитель: д-р хим. наук, проф. Шахаб* С. Н.

Лаборатория оптических многофункциональных плёнок
ГНУ Институт химии новых материалов НАН Беларуси, г. Минск
*Международный государственный экологический университет
им. А.Д. Сахарова БГУ г. Минск

Резюме. В данной работе представлено *in silico* и DFT исследование нового производного N-метилпиперазина и природной кислоты. Выполнено фармакокинетическое прогнозирование исследуемой субстанции и доказана эффективность связывания с целевым белком SHIP1 ptase-c2(ID:8UM5). В ходе синтеза получена экспериментальная субстанция для дальнейших *in vivo* исследований.

Ключевые слова: квантово-химическое моделирование, молекулярный докинг, 8UM5

Актуальность. Поиск новых доступных органических соединений для потенциальной терапии нейродегенеративных заболеваний, в частности, болезни Альцгеймера.

Цель: выполнить дизайн и фармакокинетическое исследование нового производного янтарной кислоты с фармакофорным фрагментом N-метилпиперазина.

Задачи:

1. Провести полное квантово-химическое моделирование молекулы.
2. Подобрать целевой белок и выполнить молекулярный докинг.
3. Выполнить дизайн и разработать схему синтеза нового соединения

Материалы и методы. Для анализа фармакокинетических характеристик лиганда использованы интернет-ресурсы <http://www.swissadme.ch/> и <https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsml/>.

Предварительная оптимизация соединения проведена методом MM2 программного пакета ChemBioOfficeProfessional 2018. Полная оптимизация выполнена в программном пакете Gaussian 09W полуэмпирическим методом AM1. Химическая структура белка ID:8UM5 взята из базы данных 3D структур белков: <https://www.rcsb.org/> с разрешением 1.86 Å. Структура белка очищена от низкомолекулярных компонентов и оптимизирована методом молекулярной механики AMBER ff14SB в программе UCSF Chimera 1.16. Молекулярный докинг проведен методом AutoDock Vina. Визуализация результатов молекулярного докинга выполнена с использованием программных пакетов Molegro Molecular Viewer 2.5 и BIOVIA Discovery Studio 2021 [1].

Результаты и их обсуждение. В работе выполнен дизайн нового

производного соединения на основе янтарной кислоты, включающий фрагмент N-метилпиперазина. Представленная молекула является гибридом двух фармакофоров, для которых установлено обезболивающее и противоопухолевое действие. Это позволило достичь усиленного и расширенного спектра терапевтического действия. Для исследуемой молекулы определены следующие электронные свойства: потенциал ионизации (IP) составил 0,311 эВ, сродство к электронам (EA) составило 0,021 эВ, глобальная жесткость (η) равна 0,144 эВ,

химическая мягкость (S) равна 3,478 эВ, электроотрицательность (μ) составила -0,164 эВ, электрофильный индекс (ω) соответствует значению 0,094 эВ [2]. Таким образом, соединение является сильным нуклеофилом. Значение ширины запрещенной зоны (E_g) составило 0,288 эВ, это указывает на высокую антиоксидантную активность соединения, так как $E_g < 7$ эВ [3]. Полная энергия системы равна 0,159 Хартри. Изучаемая молекула проходит через гематоэнцефалический барьер, что свидетельствует о ее прямом воздействии на головной мозг.

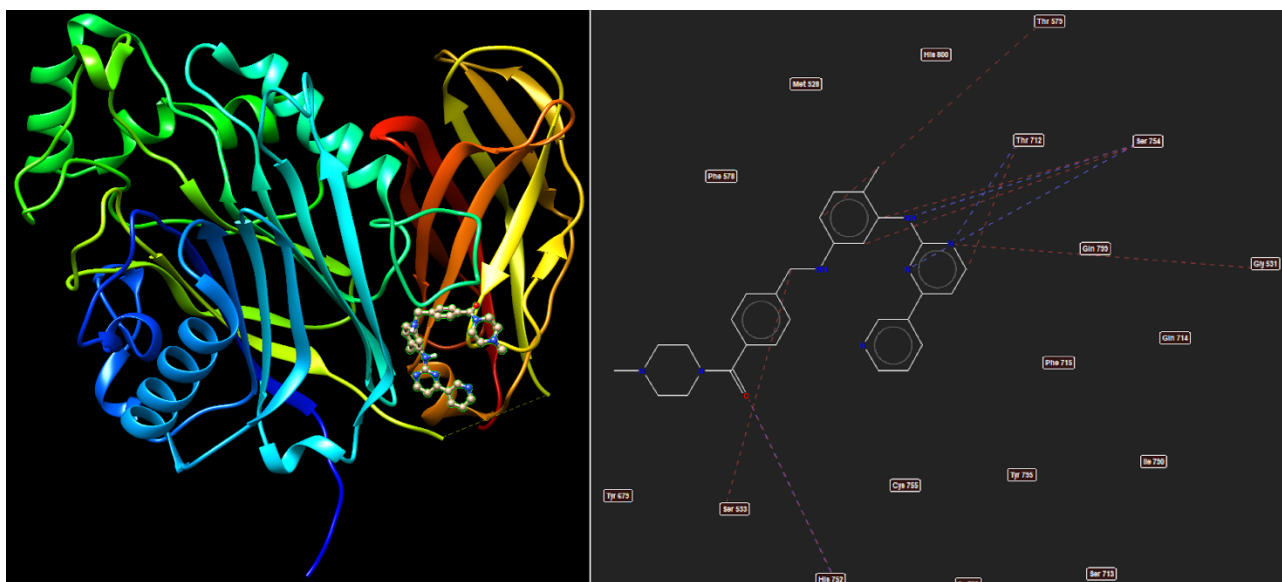


Рис. 1 – Комплекс белок-лиганд нового производного (4-(((4-метил-3-((4-(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)амино)метил)фенил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон гидрохлорида и межмолекулярные взаимодействия

Соединение является субстратом для цитохромов CYP1A2 и CYP2C9, принадлежащих к суперсемейству P450 [4]. Подбран целевой белок SHIP1 ptase-c2(ID:8UM5). Ингибирование SHIP-1 увеличивает способность микроглии устранять патогенный материал, предотвращая повреждение нервных

клеток и улучшая состояние пациента при терапии болезни Альцгеймера [5]. В результате, проведенного докинга, комплекс белок с лигандом показал значение Score -10.5, а общая энергия комплекса равна -170.588 ккал/моль. Разработана 6-стадийная схема синтеза (4-(((4-метил-3-((4-

(пиридин-3-ил)пиримидин-2-ил)амино)фенил)амино)метил)фенил)(4-метилпиперазин-1-ил)метанон гидрохлорида. Синтезирован экспериментальный образец соединения и передан для проверки антиноцицептивного действия в *in vivo* опытах в Институт физиологии НАН Беларуси.

Работы выполнены при поддержке БРФФИ (договор № X25B-007 от 06.02.2025 г.)

Выводы:

1. Проведено квантово-химическое моделирование полуэмпирическим методом AM1.

2. Подобран целевой белок (ID:8UM5) и выполнен молекулярный докинг, по результатам которого получен комплекс белок-лиганд.

3. Выполнен дизайн нового производного янтарной кислоты с фрагментом N-метилпиперазина и разработана схема 6-стадийного синтеза.

Литература

1. Лазаренко, Г. Е. Квантово-химическое моделирование модифицированного Розиглитазона с PPAR γ (ID 6ZLY) диабета второго типа / Г. Е. Лазаренко, А. Е. Стефанович, С. Н. Шахаб // Фармация: опыт и перспективы развития: сборник статей Всерос. научно-практ. конф., 21 мар. 2025 г., г. Красноярск / Крас. гос. мед. ун-т; редкол.: Е. Е. Савельева (гл. ред.) [и др.]. – Красноярск, 2025. – С. 57-62.

2. Shahab, S. Dft calculations and in silico study of chlorogenic, ellagic and quiscalic acids as potential inhibitors of sars-cov-2 main protease Mpro / Shahab S. [et. al.] // Biointerface Research in Applied Chemistry. - 2022. - V. 12. - P. 61-73.

3. Characterization and density functional theory study of the antioxidant activity of quercetin and its sugar-containing analogues / W. Cai [et al.] // European Food Research and Technology. 2014. Vol. 238. P. 121-128.

4. Kaviani S., Shahab S., Sheikhi M. Adsorption of alprazolam drug on the B12N12 and Al12N12 nano-cages for biological applications: A DFT study // Physica E: Low-dimensional Systems and Nanostructures. 2021. Vol. 126. Article number: 114473. DOI: 10.1016/j.physe.2020.114473

5. Discovery and evaluation of novel SHIP-1 inhibitors / J. Miao, J. Lin, J. Dong [et al.] // Bioorganic & Medicinal Chemistry. - 2024. - Vol. 114. - P. 1179 - 1196.

DESIGN AND QUANTUM-CHEMICAL MODELING OF A NEW SUCCINIC ACID DERIVATIVE WITH A PHARMACOPHORE FRAGMENT OF N-METHYLPYPERAZINE

Lazarenko G. E., Grigorenko A. S., Ermolinskaya A. L.*

Tutor: professor Shahab S. N.*

Laboratory of Optical Multifunctional Films

*Institute of Chemistry of New Materials of the National Academy of Sciences
of Belarus, Minsk, Republic of Belarus*

** International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University,
Minsk*

Resume. This article presents *in silico* and DFT study of a new derivative of a natural acid. Pharmacokinetic prediction of the test substance was performed, and its binding efficiency to the target protein SHIP1 ptase-c2 (ID: 8UM5) was demonstrated. During the synthesis, an experimental substance for further *in vivo* studies was obtained.

Keywords: quantum-chemical modeling, molecular docking, 8UM5.