

Подберезкина А.Л.
**IN SILICO И DFT ИССЛЕДОВАНИЯ МОЛЕКУЛ,
ПРЕДОТВРАЩАЮЩИХ АГРЕГАЦИЮ ИНСУЛИНА
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА**

(Научный руководитель – д.х.н., проф. Шахаб С.Н.)

Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова
Белорусского государственного университета
Минск, Республика Беларусь

Введение. Агрегация инсулина в амилоидные фибриллы создает серьезную проблему при лечении диабета 2 типа, снижая эффективность инсулинотерапии. Амилоидные фибриллы не только нарушают функцию инсулина, но также участвуют в патогенезе нейродегенеративных расстройств. В настоящее время природные антиоксиданты становятся перспективными кандидатами в исследовании ингибирования образования амилоидных форм инсулина. Используя возможности квантово-химического моделирования, можно получить представление о взаимодействиях между молекулами, предложить оптимальные структуры перспективных высокоэффективных ингибиторов.

Цель. Квантово-химическое моделирование молекул, предотвращающих агрегацию инсулина при сахарном диабете 2 типа.

Материалы и методы. В работе использованы программные пакеты ChemBioOffice 2018 и Gaussian 09W для квантово-химических расчетов при нахож-

дении самых устойчивых конфермеров молекул, «Правило Липински» для предсказательного определения фармакокинетических возможностей соединений, у которых соблюдаются хотя бы два условия: 1. Молекулярная масса > 500. 2. Число акцепторов водородной связи > 10. 3. Число доноров водородной связи > 5. 4. Расчетное значение $\log P > 5$ (коэффициент распределения вещества в системе 1-октанол/вода). 5. Число нетерминальных (вращающихся) связей > 10.

Инструмент «Радар биодоступности» выявил характеристики лекарственного расщепления сокращенных молекул, уделяя особое внимание факторам: липофильность, полярность, растворимость, гибкость и насыщенность, определяющие пероральную биодоступность. С помощью веб-инструмента SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) обозначены лиганды с высокой биодоступностью. Программный пакет Autodock/Vina, включенный в Chimera 1.16, использован для проведения молекулярного докинга и визуализации результатов. Химическая структура белок (ID PDB: 1GAG, 1P14, 4IBM, 5HHW) взята из <https://www.rcsb.org/>.

Результаты. В ходе исследования осуществлена молекулярная стыковка 23 перспективных соединений. Важным аспектом являлись: хорошая проницаемость через мембрану, сопоставление 6 физико-химических параметров для пероральной биодоступности – размера, полярности, липофильности, растворимости, насыщенности и гибкости для структур с равнозначными отклонениями от правил Липински. Единственным веществом, которое не разрушает цитохромы и не взаимодействует с ними, является форбол. Молекулярная стыковка форбола с целевыми белками (ID PDB: 1GAG, 1P14, 4IBM, 5HHW) указывает на то, что выбранная структура формирует с мишенями термодинамически устойчивые комплексы с ΔG -8,0, -8,6, -9,0 и -9,6 ккал/моль. Константа Михаэлиса–Ментена (K_m), отражающая сродство фермента к субстрату, для комплексов равна 1,37, 0, 50, 0,25 и $9,16 \cdot 10^{-5}$ мкМ.

Выводы. Изучено влияние антиоксидантов и биологически активных веществ на агрегацию инсулина. Установлено, что форбол имеет $miLogP = 0,59$, $TPSA = 118,22$, $MW = 364,43$, $nHBA = 6$, $nHBD = 5$ и $nviolations = 0$. Липофильность форбола (консенсус $\log P_{o/w} = 0,59$) указывает на то, что молекула может быть исследована как активная при приеме внутрь. Форбол не взаимодействует ни с одной изоформой цитохрома P450, следовательно, эти изоформы могут не участвовать в биотрансформациях этой молекулы. Энергия связи форбола с целевыми белками (PDB ID: 1GAG, 1P14, 4IBM, 5HHW) составляет -8,0, -8,6, -9,0 и -9,6 ккал/моль при константе Михаэлиса–Ментена 1,37, 0,50, 0,25 и $9,16 \cdot 10^{-5}$ мкМ соответственно. Установлено, что форбол позволяет предотвратить разрушение белка инсулина и тем самым бороться с проблемой диабета 2 типа.

**Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский
университет имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОМЕДИЦИНЫ – 2025

**МАТЕРИАЛЫ
XXXI ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

20-21 марта 2025 года



**Санкт-Петербург
РИЦ ПСПбГМУ
2025**