

Карпец И. С., Целуйко В. И.
РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ДОКИНГА ДЛЯ СКРИНИНГА
ТЕТРАГИДРОИНДАЗОЛОНОВ НА ОСНОВЕ ТРИКЕТОНОВ
Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Лахвич Ф. Ф.
Кафедра биоорганической химии
Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Циклические трикетоны являются удобными предшественниками тетрагидроиндазолонов, которые обладают противоопухолевой активностью, в частности взаимодействуя со стероидными рецепторами. Варьирование химической природы функциональных групп оказывает влияние на характер связывания с рецептором и на степень выраженности биологической активности. Классическая схема поиска веществ с потенциальной лекарственной активностью лекарственных средств других классов соединений включает синтез и изучение биологической активности большого числа химических веществ с последующим проведением клинических испытаний. Сочетание традиционной схемы для ограниченного числа веществ с последующим молекулярным докингом большого массива исследуемых лигандов является более эффективным. Следовательно, разработка модели докинга для последующего скрининга тетрагидроиндазолонов является актуальным исследованием.

Цель: разработка модели докинга для поиска потенциальных противоопухолевых лекарственных средств ряда тетрагидроиндазолонов.

Материалы и методы. Целевые соединения для испытаний *in vitro* синтезированы на основе циклических трикетонов. В исследовании *in silico* также использованы тетрагидроиндазолонны других серий. Исследование *in silico* проводили с использованием компьютерных программ молекулярного докинга.

Результаты и их обсуждение. Ранее было показано, что тетрагидроиндазолонны обладают противоопухолевой активностью, в частности взаимодействуя со стероидными рецепторами. На основе анализа литературных данных из банка данных 3-D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank (PDB) нами были выбраны субстраты рецепторов для анализа *in silico* тетрагидроиндазолонов (лиганды), и в частности, синтезированных на основе циклических трикетонов. Модель была разработана на основе конкретных тетрагидроиндазолонов, синтезированных ранее на основе трикетонов. Для создания валидной модели были проанализированы данные исследования биологической активности *in vitro* и *in silico*. Для изучения влияния строения на свойства (в том числе биологическую активность) варьировали природу функциональных групп, количество и характер соединения циклов, относительную конфигурацию заместителей. Показано, что биологическая активность зависит от природы функциональных групп и взаимного расположения всех заместителей. При этом относительная активность веществ хорошо коррелирует в исследованиях *in vitro* и *in silico*. Использование данных методов в совокупности может быть эффективным для дизайна и разработки методов синтеза новых перспективных противоопухолевых лекарственных средств.

Выводы.

1. Исследование тетрагидроиндазолонов, полученных на основе трикетонов *in vitro* и *in silico* показало зависимость их биологической активности от природы и взаимного расположения функциональных групп.

2. Корреляция активности в опытах *in vitro* и *in silico* позволяет сделать заключение о том, что предложенная модель молекулярного докинга может быть использована для скрининга большого массива веществ ряда тетрагидроиндазолонов для выявления соединений, которые могут быть синтезированы для испытаний на противоопухолевую активность.