

*И. С. Карпец, В. И. Целуйко*

## **РАЗРАБОТКА МОДЕЛИ ДОКИНГА ДЛЯ СКРИНИНГА ТЕТРАГИДРОИНДАЗОЛОВ НА ОСНОВЕ ТРИКЕТОНОВ**

*Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Ф. Ф. Лахвич,*

*Кафедра биоорганической химии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Резюме.** В статье приведены результаты разработки модели докинга для скрининга тетрагидроиндазолов, синтезированных на основе трикетонов, а также показана зависимость биологической активности данных соединений от природы и взаимного расположения функциональных групп.

**Ключевые слова:** молекулярный докинг, тетрагидроиндазол, рецептор, энергия связывания.

**Resume.** The article presents the results of the development of docking models for the screening of tetrahydroindazoles based on triketones, and shows the biological activity of the compounds from the nature and the mutual arrangement of functional groups.

**Keywords:** molecular docking, tetrahydroindazole, receptor, binding energy.

**Актуальность.** Химиотерапия злокачественных новообразований включает использование лекарственных средств, которые тормозят развитие опухолевых клеток и/или необратимо повреждают их в результате лечения. Данный метод является одним из основных при лечении опухолей. Он применяется и отдельно, и в сочетании с хирургическими и лучевыми методами. При этом существенно повышаются процент полного излечения и медиана выживаемости некурабельных больных.

В настоящее время существует нехватка безопасных качественных и эффективных противоопухолевых средств. Поэтому поиск новых лекарственных средств среди представителей других классов соединений может повысить выживаемость и качество жизни некурабельных больных.

Ранее было установлено, что различно замещённые тетрагидроиндазолы обладают противоопухолевой активностью, в частности взаимодействуя с рецепторами стероидных гормонов, и широко используются как противоопухолевые лекарственные средства из-за их структурных особенностей [1]. Они ингибируют белок HSP-90 и регулируют митотическую моторику белка Eg5. Специфическое ингибирование предотвращает неконтролируемое деление опухолевых клеток [2].

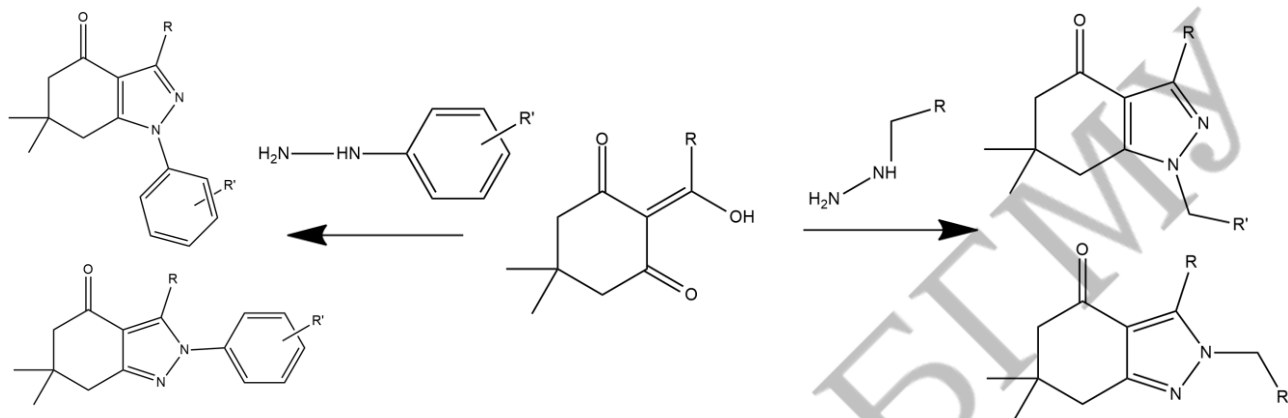


Рисунок 1 – Схема синтеза на основе трикетонов

Замещённые тетрагидроиндазолы могут быть региоселективно синтезированы в результате конденсации трикетонов с замещёнными гидразинами. Данный подход был модифицирован в рамках высокоэффективной стратегии твердофазного параллельного синтеза [1].

Исследуемые нами тетрагидроиндазолы были синтезированы в Институте биорганической химии НАН Беларуси на основе циклических трикетонов [2].

Классическая схема поиска веществ с потенциальной лекарственной активностью включает синтез и изучение биологической активности большого числа химических веществ с последующим проведением клинических испытаний. Сочетание традиционной схемы для ограниченного числа веществ с молекулярным докингом большого массива исследуемых лигандов является более эффективным. Следовательно, разработка модели докинга для последующего скрининга различно замещённых тетрагидроиндазолов является актуальным исследованием.

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

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

**Результаты и их обсуждение.** Ранее было сказано, что тетрагидроиндазолы обладают противоопухолевой активностью, в частности взаимодействуя со стероидными рецепторами. На основе анализа литературных данных [1] из банка данных 3-D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank нами были выбраны субстрат рецептора для анализа *in silico* тетрагидроиндазолов. Модель была разработана на основе конкретных тетрагидроиндазолов, синтезированных ранее на основе трикетонов [2].

Для изучения влияния строения на свойства (в том числе биологическую активность) варьировали природу функциональных групп, количество и характер соединения циклов, относительную конфигурацию заместителей.

Установлено, что биологическая активность зависит от природы функциональных групп и взаимного расположения всех заместителей.

Далее были предложены и проверены собственные структуры на основе полученных данных. Мы вводили *in silico* различные заместители к контрольной структуре и проверяли энергию связывания. Как контроль мы взяли тетрагидроиндазол с тремя неизменными заместителями.

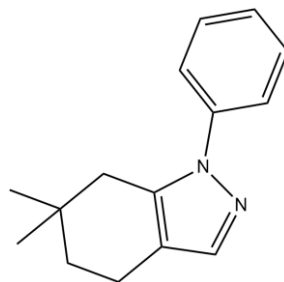


Рисунок 2 – Контроль

Анализ данных докинга по взаимодействию конкретных тетрагидраиндазолов показал, что более активными являются производные со фторидной, бромидной, аминной группами, так как повышают силу взаимодействия (более низкие отрицательные значения энергии связывания) лиганда (исследуемого вещества) с рецептором.

Мы предполагаем, что понижение/повышение силы взаимодействия коррелирует с возможностью образования системы сопряжения и влияния индуктивных и мезомерных эффектов заместителей.

Таблица 1. Влияние функциональных групп на энергию связывания

Функциональная группа	Энергия связывания, kcal/mol
Контроль	-6,95
ОН	-6,66
Карбонильная	-6,89
CF <sub>3</sub>	-7,03
F	-7,16
Br	-7,08
NH <sub>2</sub>	-7.18

### Выводы:

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

2 Установлено, что более активными являются производные со фторидной, бромидной, аминной группами, так как повышают силу взаимодействия лиганда с рецептором, что предположительно связано с образованием системы сопряжения.

3 Корреляция активности в проведенных нами опытах *in silico* с литературными

данными позволяет сделать вывод о том, что предложенная модель молекулярного докинга может быть использована для скрининга большого массива веществ ряда тетрагидроиндазолов для выявления соединений, которые могут быть синтезированы для испытаний на противоопухолевую активность.

*I. S. Karpets, V. I. Tseluika*

**DEVELOPMENT OF THE DOCKING MODEL FOR TETRAGYDROINDAZOLONS BASED ON TRICETONS**

*Tutor: associate professor F. F. Lakhvich,  
Department of Bioorganic chemistry,  
Belarusian State Medical University, Minsk*

**Литература**

1. Jonghoon Kim, Heebum Song, Seung Bum Park Solid-Phase Parallel Synthesis of a Tetrahydroindazolone Library Containing Three Unique Core Skeletons / Jonghoon Kim // CHEMISTRY AN ASIAN JOURNAL. – 2011. – № 10.1002. – С. 2063 – 2072.
2. T. S. Khlebnicova, V. G. Isakova, F. A. Lakhvich, P. V. Kurman Chem. Heterocycl. Compd. T. S. Khlebnicova // ELSEVIER. – 2016. – № 117. – С. 78 – 89.