

*Дерявко А. В., Лишай А. В.*  
**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ**

**КОМПЬЮТЕРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ НПВС**

*Научный руководитель магистр фарм. наук, ст. преп. Лишай А. В.*

*Кафедра фармацевтической химии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Актуальность.** На данный момент методы компьютерного моделирования находят широкое применение, что объясняется увеличением вычислительных мощностей персональных компьютеров, коммерческой доступностью и разнообразием программ, применяемых при разработке лекарственных средств (ЛС). В разработке ЛС крайне важно снизить количество неудачных исследований и QSAR метод с последующим докингом способствуют рациональному отбору соединений для дальнейшего скрининга *in vitro*. Также важно на ранних этапах исключить из исследования токсичные соединения, что тоже возможно с помощью методов компьютерного моделирования. Выбор нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) для исследования в данной работе обусловлен высоким уровнем их потреблением и достаточно длительной историей применения, что позволяет использовать НПВС как контрольные соединения и на их основе сделать выводы о достоинствах и недостатках методов компьютерного моделирования.

**Цель:** проведение молекулярного докинга НПВС.

**Задачи:**

1. Изучить спектр активностей, предсказанных для НПВС программой Pass Online.
2. Провести компьютерное моделирование в программе AutoDock для НПВС.
3. Оценить токсичность для НПВС в программе GUSAR.

**Материалы и методы.** В работе использованы программа Pass Online, основанная на методе QSAR, и программа для молекулярного докинга AutoDock. Структуры лигандов взяты из базы данных DrugBank, рецепторов – из Protein Data Bank (PDB). Для оценки токсичности использована программа GUSAR. Анализ проводился для соединений группы НПВС (метамизол натрия, ацетилсалициловая кислота, феназон, ибупрофен, кетопрофен).

**Результаты и их обсуждение.** Программа Pass Online для всех НПВС предсказывает активность на рецепторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2 вместе, но с различных сторон (противовоспалительная, жаропонижающая, анальгетическая и другие). Для анализа из всего спектра предсказываемых активностей взята одна с максимальным показателем  $P_a$  (вероятность быть активным) и минимальным –  $P_i$  (вероятность быть не активным). Наибольшая вероятность предсказана для метамизола натрия (0,995), наименьшая – для ибупрофена (0,903). Далее для этих соединений был проведен докинг в программе AutoDock отдельно для рецептора ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Минимальная энергия связывания из всех соединения получена для кетопрофена (ЦОГ-1 – -6,91 ккал/моль, ЦОГ-2 – -7,28 ккал/моль), максимальная – для феназона (ЦОГ-1 – -4,07 ккал/моль, ЦОГ-2 – -4,63 ккал/моль). Для соединения с самой большой вероятностью активности (кетопрофена) предсказана высокая по сравнению с другими соединениями токсичность, а минимальная токсичность смоделирована для метамизола натрия. При этом, стоит отметить, что доказанная токсичность для кетопрофена значительно выше, а для метамизола натрия наоборот ниже предсказанной.

**Выводы.** Программа Pass Online позволяет предсказать наличие активности у соединения с достаточно высокой точностью, но не дает возможности сделать выводы о её уровне. Используя возможности GUSAR можно примерно оценить токсичность соединения, но данные имеют достаточно низкую сходимость и могут быть использованы лишь как ориентировочные. С помощью программы AutoDock можно оценить силу связывания лиганда с рецептором, а следовательно, сделать выводы о выраженности эффекта.