

*Карпенко Ю.В.*

**ПРОВЕДЕНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ, СВЯЗЫВАНИЕ  
СОЕДИНЕНИЙ ПРОИЗВОДНЫХ 10-АЗОЛИЛМЕТИЛАКРИДОНОВ  
С ДНК-ПОЛИМЕРАЗой**

*Научный руководитель: д-р фарм. наук, проф. Омеляничук Л.А.*

*Кафедра химии*

*Запорожский национальный университет, г. Запорожье*

**Актуальность.** Представители ряда производных акридона и акридина применяются в качестве противоопухолевых, противовирусных, антибактериальных, противомаларийных, противогрибковых и противовоспалительных средств. Согласно А. Альберта, производные акридона являются интеркаляторами ДНК и эффективно ингибируют матричные функции ДНК в условиях ПЦР, являются эффективными противовирусными и интерферониндуцирующими агентами. С другой стороны, многие производные 1,3,4-оксадиазолов пятичленных азотсодержащих гетероциклических соединений проявляют высокую биологическую активность: антибактериальную, фунгицидную, противовоспалительную, обезболивающую, противотуберкулезную и многие другие.

**Цель:** В связи с этим, в рамках рабочей гипотезы о потенциальной активности интеркаляторов относительно любых объектов – носителей доступной ДНК, было выдвинуто предположение о наличии у производных 10-азолилметилакридонов возможности связывания с ДНК-полимеразами.

**Материалы и методы.** Для проведения анализа связывания коллекции из более, чем 100 соединений было использовано рецептор-ориентированный виртуальный скрининг. Докинг проводился с ДНК-полимеразой (код базы данных RCSB **5KFG**, 1.55 Å) с помощью программы Autodock4.2. Взятые для докинга структура является трансферазой репликации ДНК в активном состоянии.

**Результаты и их обсуждение.** ДНК-полимераза — фермент, участвующий в репликации ДНК. Ферменты этого класса катализируют полимеризацию дезоксирибонуклеотидов вдоль цепочки ДНК-полимеразу считают холоферментом, поскольку для нормального функционирования она требует присутствия ионов Магния в качестве кофактора. В отсутствие ионов Магния о ней можно говорить как об апоферменте нуклеотидов ДНК, которую фермент «читает» и использует в качестве шаблона. Поэтому для исследования был выбран фермент в активном состоянии в комплексе с ионами Магния. Было установлено, что в данных молекулах важным компонентом структуры, как и ожидалось, является плоская трициклическая структура акридона и образование водородных,  $\pi$ -алкильных,  $\pi$ -анионных связей. Но наличие 1,3,4-оксадиазольного цикла усиливает взаимодействие с ферментом образование водородной связи с тирозиновым участком. Также немаловажную роль играет наличие метиленового мостика, который с участком ALA:112 взаимодействует за счёт Ван-дер-Ваальсовых взаимодействий.

**Выводы.** Было установлено, что присутствие 1,3,4-оксадиазола в структуре тестируемых соединений чрезвычайно необходимо для связывания по отношению к 5KFG. Согласно результатам *in silico* моделирования этот гетероцикл принимает участие в формировании водородных связей с тирозиновым участком, а плоская молекула акридона связывается с двумя активными сайтами связывания с Р участком данной полимеразы.