

*Ларицкий Л.А., Воробей Т.С.*

## **ПОПЫТКА РАЗРАБОТКИ НОВОГО СЕЛЕКТИВНОГО БЛОКАТОРА Ca<sub>v</sub>1.2 НА ОСНОВЕ МОДИФИЦИРОВАННОЙ СТРУКТУРЫ ДИЛТИАЗЕМА IN SILICO**

*Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Прихожий С.С.*

*Кафедра фармакологии*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Актуальность.** Кальциевые каналы L-типа (Ca<sub>v</sub>1.2) играют ключевую роль в регуляции сердечно-сосудистой и нейромышечной систем. Несмотря на применение блокаторов кальциевых каналов, таких как дилтиазем, их терапевтическая эффективность ограничена низкой селективностью и побочными эффектами, включая гепатотоксичность и кардиотоксичность.

**Цель:** попытка создать аналог дилтиазема с повышенной селективностью к Ca<sub>v</sub>1.2 и улучшенным токсикологическим профилем с использованием компьютерных методов и алгоритмов (in silico)

**Материалы и методы.** Молекулярное моделирование проведено в программе AutoDock Vina с использованием структуры Ca<sub>v</sub>1.2 (Protein Data Bank: 6JPA, инактивированное состояние). Геометрия лиганда оптимизирована в Avogadro (метод Parametric Method 7), а токсикологический профиль оценен на платформах ProTox-II, SwissADME и pkCSM.

**Результаты и их обсуждение.** Кальциевые каналы L-типа (Ca<sub>v</sub>1) – трансмембранные белки, регулирующие сокращение кардиомиоцитов. Состоят из основной α1-субъединицы (4 домена, каждый содержит 6 трансмембранных сегментов: S1–S6) и вспомогательных субъединиц (α2δ, β, γ). Сегменты S5–S6 формируют ионную пору, S4 – потенциал-чувствительный сенсор. Сайт связывания бензотиазепинов (например, дилтиазема) расположен между доменами III и IV, где ключевые остатки (Tyr1365, Ala1369, Ile1372) обеспечивают гидрофобные и полярные взаимодействия.

Дилтиазем как основа селективного блокатора выбран благодаря избирательному действию на кальциевые каналы АВ-узла, эффективному при наджелудочковых аритмиях. Он минимально влияет на сократимость миокарда, снижая риск декомпенсации при сердечной недостаточности, безопасен в комбинациях (слабое взаимодействие с CYP450) и экономичен в производстве.

Замена семичленного цикла на тропинон обеспечила плоскую геометрию, усилив гидрофобные взаимодействия (Phe1376, Ile1373, Val1061) через ван-дер-ваальсовы силы и стэкинг. Две эфирные группы повысили липофильность, оптимизируя связывание с гидрофобным карманом Ca<sub>v</sub>1.2. Замена эфирной группы на пиразол ввела полярные атомы азота, формирующие водородные связи с Ser334 и Asn327. Добавление азота в бензольное кольцо создало гетероциклическую систему, усилив электронную плотность и стабилизировав π-стэкинг с Phe1376.

Эти изменения привели к повышению аффинности (энергия связывания аналога -7.83 ккал/моль, у дилтиазема -6.83 ккал/моль). Селективность к Ca<sub>v</sub>1.2 сохраняется благодаря стерическим различиям с другими подтипами (например, Ca<sub>v</sub>1.3, где Phe1376, Ile1373 заменены на менее объёмные Leu и Val), не уступая исходному соединению.

Согласно данным, полученным на платформах ProTox-II, SwissADME и pkCSM: вероятность гепатотоксичности снижена до 0.45 (против 0.65 у дилтиазема), риск кожной сенсибилизации – до 30%, LD<sub>50</sub> (500 мг/кг), биодоступность достигла 55% (однако эти данные требуют практических подтверждений).

**Выводы.** Разработанный аналог дилтиазема с серией структурных модификаций демонстрирует улучшенные фармакологические свойства: in silico модифицированный аналог превосходит дилтиазем по аффинности и не уступает ему по селективности. Улучшенный токсикологический профиль делает его перспективным для доклинических исследований.