

Воробей Т.С., Волотовская К.Л.

МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ ГЛИКОГЕНСИНТАЗЫ 3-БЕТА ДЛЯ ТАРГЕТНОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Научный руководитель: ст. преп. Клячэк В.С.

Кафедра биохимии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Болезнь Альцгеймера – это прогрессирующее, необратимое нейродегенеративное заболевание, характеризующееся комплексным нарушением структуры и функций головного мозга, что приводит к глобальному когнитивному, поведенческому и функциональному упадку. Являясь наиболее распространённой причиной деменции (60–80% случаев), заболевание затрагивает память, мышление, личность и способность к самостоятельной жизни. На данный момент не существует лечения, которое могло бы остановить развитие болезни, используемые лекарственные средства способны лишь смягчить симптомы развивающейся деменции.

Цели: разработка и усовершенствование моделей ингибиторов киназы гликогенсинтазы 3-бета, с целью повышения эффективности взаимодействия лиганда и мишени *in silico* (с использованием компьютерных методов и алгоритмов).

Материалы и методы. Компьютерные приложения PyMOL 3.0, Discovery Studio Visualizer 2021 и PLIP (Protein-Ligand Interaction Profiler) для визуализации белок-лигандных взаимодействий, приложения Autodock 4.0, MyPresto для проведения молекулярного докинга, ресурс Avogadro 1.2.0 для конструирования новых вариантов ингибитора, ресурс PDB (Protein Data Bank) для получения трехмерной модели белка GSK-3 β , сайты ExPASy, ProTox-3 для оценки фармакокинетики лигандов, приложение ChemMaster для обработки статистических данных.

Результаты и их обсуждение. В ходе работы был проведен молекулярный докинг производных 3-(1,3-тиазол-5-ил)-1,2,4-оксадиазола, 3-(1,3-тиазол-5-ил)-1Н-1,2,4-триазола, действующих как АТФ-конкурентные ингибиторы в АТФ-связывающем кармане киназы гликогенсинтазы 3-бета (GSK3- β). Установлена кристаллизованная трехмерная организация GSK3- β в комплексе с рядом ингибиторов. Таким образом, из банка данных RCSB были извлечены следующие модели PDB (Protein Data Bank): AF-P49841-F1, 8QJi, 9B3E, 3Q3B, 3QKK. Сокристаллизованные структуры ингибиторов были удалены из каждого идентификатора, структура белка была оптимизирована с помощью Discovery Studio Visualizer 2021. Вносились модификации, такие как использование производных норборнана и пиридина. Анализировались следующие свойства полученных производных: растворимость, всасываемость в желудочно-кишечном тракте, схожесть с лекарственными веществами, токсичность, а также энергия связывания и константа ингибирования при взаимодействии с белком-мишенью. Также проводился сравнительный анализ полученных молекул с аналогами, по приведенным выше критериям.

Выводы.

1. Отобраны и модифицированы на основе 3-(1,3-тиазол-5-ил)-оксадиазола и триазола ингибиторы киназы гликогенсинтазы 3-бета.

2. Эти ингибиторы демонстрируют более высокую энергию связывания с этим ферментом, растворимость в воде и безопасность.

3. Их обоснованно можно рекомендовать для дальнейших исследований в качестве средств таргетной терапии болезни Альцгеймера.