

МОДИФИКАЦИЯ И *IN SILICO* ДИЗАЙН СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ФАРМАКОФОРА 1,4-N,N-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРАЗИНОВ

Научный руководитель – Унанян Лерник Суменович

Камарян В.С.¹, Попугаева Е.А.², Зернов Н.И.³, Макичян А.Т.⁴

1 - Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра биоинженерии, биоинформатики и молекулярной биологии, Ереван, Армения, *E-mail: vghamaryan@gmail.com*; 2 - Новосибирский государственный университет, Факультет естественных наук, Новосибирск, Россия, *E-mail: lena.popugaeva@gmail.com*; 3 - Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, Институт физики, нанотехнологий и телекоммуникаций, Санкт-Петербург, Россия, *E-mail: quakenbush97@gmail.com*; 4 - Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра общей и фармацевтической химии, Ереван, Армения, *E-mail: ani.makichyan@rau.am*

МОДИФИКАЦИЯ И *IN SILICO* ДИЗАЙН СОЕДИНЕНИЙ НА ОСНОВЕ ФАРМАКОФОРА 1,4-N,N-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРАЗИНОВ

Камарян В.С.¹, Макичян А.Т.¹, Унанян Л.С.¹, Попугаева Е.А.², Безпрозванный И.Б.², Зернов Н.И.²

Студент 4-ого курса Института биомедицины и фармации РАУ

¹Российско-Армянский Университет, Институт биомедицины и фармации, ЕРЕВАН, АРМЕНИЯ.

²Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, лаборатория молекулярной нейродегенерации САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, РОССИЯ.

viktor.ghamaryan@rau.am, lernik.hunanyan@rau.am, lena.popugaeva@gmail.com

Ранее было показано, что некоторые производные 1,4-N,N-дизамещенных пиперазинов являются потенциальными активаторами неселективных кальциевых каналов TRPC6, которые играют важную роль в патогенезе Болезни Альцгеймера [1]. Используя виртуальный скрининг из базы данных ZINC, на основе структурного подобия, нами были отобраны соединения производные 1,4-N,N-дизамещенных пиперазинов. Были получены физико-химические и фармакокинетические параметры исследуемых соединений, что дало возможность вторично отобрать топ 50 соединений, соответствующие критериям «подобия лекарства». Полученные значения биодоступности выявили, что соединения ZINC: 58158063, 20803768, 19797589, 20767275, 76397437, 05023775, 57292085, 4530525, 32542845, 22937365 могут рассматриваться в качестве кандидатов в «соединения лидеры». *in silico* предсказание мишеней выявил, что TRPC6 может являться мишенью для 4 исследуемых соединений ZINC: 58158063, 20803768, 22937365, 4530525. На основе фармакофора с использованием топ 4 соединений была проведена модификация структур с использованием основных «ключей» с дальнейшим получением «соединения лидера». Проведенный докинг анализ на основе программного пакета Autodock vina [2] выявил, что «соединения лидер» взаимодействует с активным центром TRPC6 (рис.1.). Были рассчитаны пространственно-энергетические параметры взаимодействия и построена конформационная карта комплексообразования, что дало возможность определить тип и характер взаимодействия, а также идентифицировать аминокислотные остатки, вовлеченные в процесс комплексообразования. Была рассчитана константа связывания при энергии $-7,6 \pm 0,38$ ккал/моль которая равна $3,7 \times 10^5$.

Источники и литература

- 1) Popugaeva E., Cherniuk D., Zhang H., et al. (2019) Mol. Pharmacology, mol.118.114348; DOI: doi.org/10.1124/mol.118.114348. Trott O. & Olson A. J. (2010), J Compute Chem. 31(2): 455–461. doi: 10.1002/jcc.21334

Иллюстрации

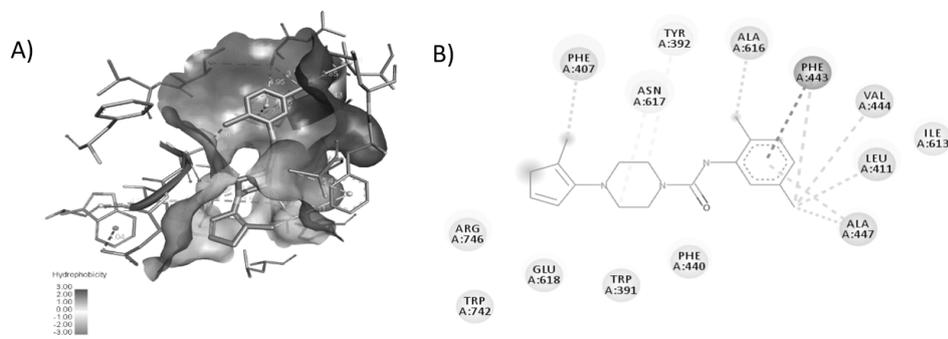


Рис. 1. Рис.1. А) расположение «соединения лидера» в активном центре TRPC6, В) конформационная карта комплексообразования.