

А. А. Котлованов, Л. Л. Абржина,  
Уральский федеральный университет, Екатеринбург, Россия

## БЕЗОПАСНОСТЬ ПОИСКА БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ С ПОМОЩЬЮ КОМПЬЮТЕРНОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

The new method searching biologically active compounds. Two programs of molecular docking to help scientists. As a result, lowering the cost of tests.

В настоящее время актуальной проблемой является поиск биологически активных веществ. Количество синтезируемых соединений растет в геометрической прогрессии и проверить каждое из них на биологическую активность (БА), а также установить ее, представляет собой тяжелую задачу, которую практически невозможно осуществить.

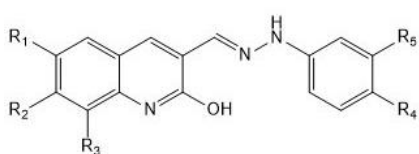
Кроме того, как известно, большое число синтетических физиологических активных веществ не находят практического применения из-за их высокой общей токсичности, слабой водной растворимости, мутагенности, терратогенности, вредного действия продуктов распада на организм и целого ряда других отрицательных факторов, что делает их экологически небезопасными. Поэтому актуальным представляется поиск путей целенаправленной химической модификации молекулярной структуры известных лекарственных препаратов и новых физиологически активных соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами [1].

На помощь ученым приходит компьютер. Для прогнозирования биологической активности органических веществ широко используются программы аналогового скрининга. Данный метод основан на сопоставлении структура-активность ранее описанных субстанций и вновь синтезированных соединений. Одной из таких программ является *PASS*, интерес к которой значительно вырос за последние 5 лет [2].

*PASS Online* предсказывает более 3500 видов биологической активности, в т. ч. фармакологических эффектов, механизмов действия, токсических и побочных эффектов, взаимодействия с метаболическими ферментами и

транспортеров, влияние на экспрессию генов и т. д. Прогноз основан на анализе структур и активности для более 250000 биологически активных веществ, в т. ч. лекарственных средств, потенциальных и токсичных соединений.

Программа *Schrodinger Maestro* позволяет произвести 3D визуализацию взаимодействия белка с лигандом (потенциально БА соединением). Именно с использованием *Maestro* и *Pass* можно достичь точных данных, узнав об интегрируемости соединения в белок, о прочности связывания лиганда с активным центром. В данной работе представлено исследование оснований Шиффа, синтезированных из хинолин-3-карбальдегид-2-ола и фенилгидразина.



a: R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = COOEt, R<sub>5</sub> = H  
 b: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OMe, R<sub>4</sub> = COOEt, R<sub>5</sub> = H  
 c: R<sub>1</sub> = OMe, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = COOEt, R<sub>5</sub> = H  
 d: R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = COOEt, R<sub>5</sub> = H  
 e: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> = COOEt, R<sub>5</sub> = H  
 f: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> = COOEt, R<sub>5</sub> = H

g: R<sub>1</sub> = CH<sub>3</sub>, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>  
 h: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = OMe, R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>  
 i: R<sub>1</sub> = OMe, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>  
 j: R<sub>1</sub> - R<sub>2</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>  
 k: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> = H, R<sub>3</sub> = H, R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>  
 l: R<sub>1</sub> = H, R<sub>2</sub> - R<sub>3</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>, R<sub>4</sub> - R<sub>5</sub> = C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>

С помощью программы аналогового скрининга *PASS* было обнаружено, что N-замещенные 3-метил-гидразино-хинолин-2-олы проявляют достаточно большой спектр биологической активности: усилитель эффективности *HMGCS2*, антагонист *Mcl-1*, ингибитор инсулиназы, фосфодиэстеразы (*cAMP*), аминопептидазы *Pfa-M1* [3]. По результатам сравнения данных лидером было выбрано *k*-соединение. С помощью белкового *Data*-банка (*PDB*) мы использовали чистые белковые структуры с интересующей нас биологической активностью для моделирования взаимодействия в программе *Maestro*.

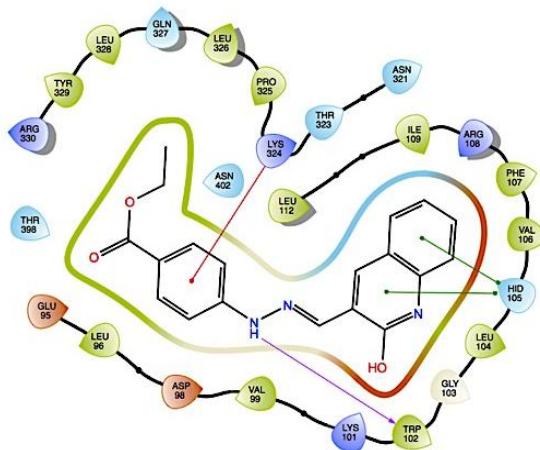
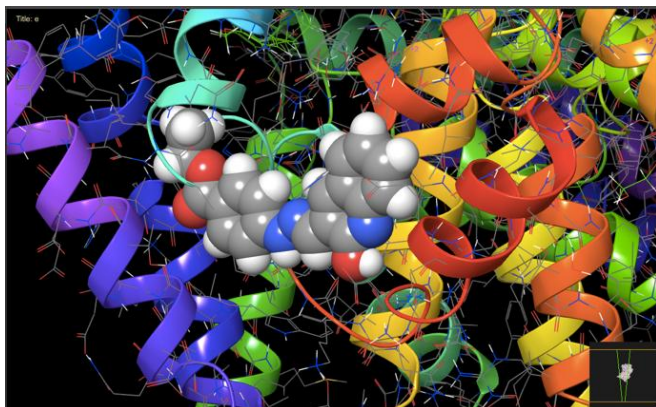


Рис. Интеграция соединения-*E* и аденозин 3',5'-циклофосфата (*cAMP*)

В результате исследования веществ было обнаружено, что *N*-замещенный 3-метил-гидразино-хинолин-2-ол не взаимодействует с кристаллической структурой митохондриального 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермента митохондриальной синтазы 2 (*HMGCS2*). Это можно объяснить тем, что вещество оказывает усиливающую функцию, а не ингибирующую, как в остальных случаях. Взаимодействие с другими белковыми структурами прошло успешно (рис.).

Таким образом, можно не только проверять уже синтезированные вещества на БА, но и заранее прогнозировать свойства еще полученных соединений.

Для исследования биологической активности обратились в ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. По предоставленным данным, цена испытания одного вещества на спектр биологической активности (заранее не указывают, что именно искать) может достигать 20–30 тысяч рублей, а для библиотеки веществ из 20 соединений может потребоваться 500 тысяч рублей. При использовании программ *Pass* и *Schrodinger Maestro* было установлено 10 активностей, стоимость проверки которых составляет 98 тысяч рублей. Программа *Pass* имеет свободный доступ после регистрации, стоимость *Maestro* не разглашают, но работы велись по академической лицензии, предоставленной компанией Schrodinger.

Таким образом, использование программ молекулярного моделирования дает возможность выявлять практически полезные свойства синтезированных соединений, значительно экономит средства и время ученых-синтетиков, что делает поиск биологически активных веществ безопасным и позволяет реализовывать принципы ресурсосбережения при исследованиях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Пулатова, З. М. Компьютерный прогноз биологической активности комплекса на основе пиридоксина, глицина и железа / З. М. Пулатова,

П. С. Лымарев, Г. Т. Осмоналиева, Р. К. Сарымзакова // Вестник КазНУ. Серия биологическая. – 2012, № 1 (53). – С. 27–28.

2. Pass Online [Электронный ресурс]. – URL: [www.way2drug.com/PASSOnline](http://www.way2drug.com/PASSOnline) (дата обращения 30.03.2018).

3. Котлованов, А. А. Прогнозирование биологической активности п-замещенных 3-метил-гидразино-хинолин-2-олов с применением программы pass / А. А. Котлованов, Д. В. Шатунова, Т. В. Глухарева, Ю. Ю. Моржерин // X международная конференция молодых ученых по химии «Менделеев-2017». – Санкт-Петербург, 2017. – С. 412. [Электронный ресурс]. – URL: [mendeleev.spbu.ru/](http://mendeleev.spbu.ru/) (дата обращения 30.03.2018).