

VI-14

**ПОИСК МАЛЫХ МОЛЕКУЛ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АМИЛОИДОЗА СЕРДЦА ПУТЕМ
МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА В РЕЦЕПТОРЫ ЦЕЛЕВЫХ БЕЛКОВ****П. П. Снетков¹, М. Г. Петухов², С. Н. Морозкина¹, М. В. Успенская¹**¹Университет ИТМО, 197101, г. Санкт-Петербург, Кронверкский просп., 49, лит. А;²НИЦ «Курчатовский институт» – ПИЯФ,

188300, Ленинградская область, г. Гатчина, мкр. Орлова роща, 1

E-mail: ppsnetkov@itmo.ru

Кардиомиопатии являются тяжелыми заболеваниями, от которых ежегодно страдают 2,5 миллиона человек. Амилоидная кардиомиопатия, связанная с отложением аномального белка амилоида в сердечной мышце и окружающих тканях, в настоящее время является сложным заболеванием, приводящим к нарушению структуры и функции сердца, в результате чего развивается синдром сердечной недостаточности и наступает смерть [1].

Количество эффективных лекарственных препаратов для лечения сердечного амилоидоза в настоящее время ограничено, более того, все они обладают неселективным принципом действия и ярко выраженными побочными эффектами. Молекулярный докинг малых молекул в белки-мишени позволяет подобрать перспективные органические молекулы, потенциально применимые для эффективной терапии амилоидоза с минимальными побочными эффектами [2].

В работе представлены результаты скрининга, позволяющего идентифицировать наилучшие предсказанные лиганды, а также результаты молекулярного докинга 10 малых молекул в активные центры 136 белков. Кроме того, было оценено побочное связывание фармацевтических агентов, используемых в настоящее время в клинической практике, а также потенциальных препаратов с известной кардиопротекторной активностью, подтвержденной на животных моделях.

В качестве иллюстрации результатов докинга лигандов в активных центрах белков рецепторов на рисунке 1 показана трехмерная структура комплекса дифлунизала с самой низкой энергией (ICM-Score=-51,9) в активном центре тирозиновой протеинфосфатазы человека (PDB: 2NB1), которая имеет очень высокие константы связывания.

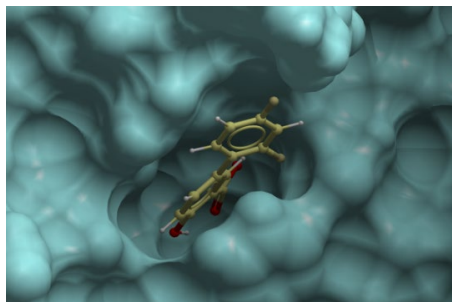


Рисунок 1. Трехмерная структура комплекса дифлунизала в активном центре тирозиновой протеинфосфатазы человека.

Ожидается, что данное исследование расширит знания о взаимодействии потенциальных для лечения амилоидоза малых молекул с целевыми рецепторами.

Библиографический список

1. Liao R. Amyloid Cardiomyopathy: Disease on the Rise / R., Liao, J. E., Ward // Circulation Research. – 2017. – Vol. 120, N. 12. – P. 1865-1867.
2. Pinzi L. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery / L., Pinzi, G. Rastelli // International Journal of Molecular Sciences. – 2019. – Vol. 20. – P. 4331.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, научный проект № 21-74-20093.