

## РАЗРАБОТКА ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ, СПОСОБНЫХ ПРЕПЯТСТВОВАТЬ ФИБРИЛЛООБРАЗОВАНИЮ В-АМИЛОИДНОГО ПЕПТИДА

Шевелёва М.П., Дерюшева Е.И., Доценко В.В.<sup>1</sup>, Долганов А.А.<sup>1</sup>, Аликова В.Д.,  
Пермяков С.Е., Литус Е.А.

Институт биологического приборостроения с опытным производством РАН  
–обособленное подразделение ФИЦ ПНЦБИ РАН,

<sup>1</sup>Россия, 142290, Московская область, г.о. Серпухов, г. Пущино, ул. Институтская, д.7,  
Тел.: +7 (4967) 33-0522, E-mail: ealitus@gmail.com

<sup>2</sup>Кафедра органической химии и технологий, Кубанский государственный университет,  
Россия, 350040 Краснодар, Ставропольская улица, д.149

Низкомолекулярные гетероциклические соединения в доклинических исследованиях показали наличие терапевтического потенциала в отношении болезни Альцгеймера (БА) благодаря их способности ингибировать ранние стадии агрегации  $\beta$ -амилоидного пептида (А $\beta$ ). Наша работа посвящена поиску оригинальных производных никотинонитрила для разработки новых средств терапии и профилактики БА за счет препятствования мультимеризации А $\beta$ . Оценки методом молекулярного докинга свободных энергий взаимодействия двух родоначальных молекулярных каркасов этого класса соединений, пиридо-1,2,4-триазина (П124) и пиридо-1,3,5-триазина (П135), с мономерной формой А $\beta$  составили –6,4 и –6,3, а с протофибриллярной –8,2 и –8,4 ккал/моль, соответственно. В результате подбора заместителей различной природы, зарекомендовавших себя в рациональном дизайне низкомолекулярных лекарственных препаратов в качестве функционально перспективных и низкотоксичных (алкильные, гидроксильные, эфирные, ароматические, атомы галогенов, алкиламины), составлена панель кандидатных соединений, состоящая из 20 производных П124 и П135 (Der). Проведена оптимизация их геометрии в силовом поле MM2, вычислены молекулярные и физико-химические характеристики кандидатов. Методом молекулярного докинга оценены свободные энергии образования комплексов Der с мономерной и протофибриллярной формами А $\beta$ . Установлено, что введение некоторых заместителей снижает свободную энергию комплексов с мономерной формой А $\beta$  по сравнению с родоначальными молекулярными каркасами вплоть до –9 ккал/моль. Предсказано, что свободные энергии взаимодействия Der с протофибриллярным А $\beta$  на 2–3 ккал/моль ниже энергий связывания этих же кандидатов с мономерным А $\beta$ . При этом наблюдается корреляция энергий взаимодействия с такими структурными параметрами кандидатов, как объем молекулы, ее гибкость и растворимость в воде. Наиболее перспективные кандидатные соединения подлежат дальнейшей экспериментальной проверке их способности ингибировать мультимеризацию А $\beta$  в условиях *in vitro*.