

МОЛЕКУЛЯРНИЙ ДОКІНГ ДЛЯ ЕКСПРЕС ІДЕНТИФІКАЦІЇ ПОТЕНЦІЙНИХ ПСИХОАКТИВНИХ РЕЧОВИН

*Ткаченко І. Г.¹, Коваленко С. В.¹, Ткаченко В. В.²*¹ДНУ НТК «Інститут монокристалів» НАН України, Харків, Україна²Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна, Харків, Україна
irulitka@gmail.com

Синтетичні канабіноїди, подібні за хімічною будовою до вже заборонених речовин, але з невеликими змінами в хімічній структурі, на законодавчому рівні не визнаються як наркотичні засоби (психотропні речовини). Частково цю проблему могло б розв'язати унормування поняття «похідні наркотичні засоби», під яке потраплятимуть речовини, які мають близьку до вже заборонених структуру але не містяться в переліку у вигляді самостійних позицій. Проте, не можна однозначно стверджувати, що сполуки з подібною структурою відтворюватимуть схожу фізіологічну (наркотичну чи психотропну) дію. Тому для підтвердження цього необхідні біологічні дослідження методами *in vivo* та *in vitro*, які потребують витрат часу, великих коштів і людських ресурсів. Наявність щільних кореляцій між показниками спорідненості і наркогенним потенціалом синтетичних канабіноїдів, дозволяє використовувати молекулярний докінг із застосуванням комп'ютерного моделювання як новий підхід до віднесення нових синтетичних канабіноїдів до особливо небезпечних наркотичних засобів.

У межах цього дослідження було розраховано енергії зв'язування деяких відомих агоністів та антагоністів канабіноїдного рецептору CB1 методом молекулярного докінгу. Агоністами та антагоністами, використані як ліганди, обрано сполуки, що на тепер не внесено до переліку наркотичних засобів, психотропних речовин, їх аналогів і прекурсорів, а також речовини, які до цього переліку вже внесені (рис. 1). Прогноз зв'язування лігандів з рецепторами CB1 зроблено з використанням програмного пакету MOE 2014-0901. Застосування методу Induced Fit Docking дозволило оптимізувати амінокислотні залишки в межах 5.0 Å з додатковою точністю.

Проведення молекулярного докінгу для скринінгу потенційних лікоподібних сполук є ще однією сферою для його застосування. Сіртуїни – білки у різних типах клітин з відмінною особливістю (використання НАД⁺ як кофактору у реакції деацетилювання), є цікавими об'єктами для вивчення, адже виступають сенсорами стану клітини та впливають на найважливіші процеси функціонування клітини.

Найбільш вивченим та відомим на сьогодні сіртуїном є сіртуїн-1 (SIRT1), який як і його гістонові та не гістонові мішені, залучений у велику кількість біологічних процесів, включаючи розвиток метаболічних хвороб, хвороб пов'язаних із віком, вірусних інфекцій, запалення, ріст пухлин та метастазування. Тому в останні роки пошук модуляторів активності SIRT1 серед малих органічних молекул є актуальним завданням. Із застосуванням програми AutoDock 4 було проведено скринінг сполук з ряду ацилгідрозонів та виявлено перспективні N-ацилгідрозони як потенційні інгібітори SIRT1 (із визначенням геометрії комплексу ліганд-рецептор і оцінкою вільної енергії зв'язування ліганду з активним центром мішені).

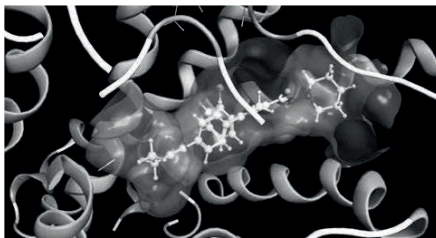


Рис. 1. Розміщення антагоніста AM6538 у кишені рецептора CB1