

РАЗРАБОТКА НОВЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ ТИРОЗИНКИНАЗЫ НА ОСНОВЕ АМИДОВ АРИЛАМИНО- ПИРИМИДИНОВОГО РЯДА МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Королева Е.В.,^б Корноушенко Ю.В.,^а Андрианов А.М.,^а Игнатович Ж.В.^б

^а *Институт биоорганической химии НАН Беларуси,
220141, Минск, ул. Купревича, 5, Беларусь*

^б *Институт химии новых материалов НАН Беларуси 220141, Минск, ул. Ф.Скорины, 36, Беларусь,
e-mail: evk@ichnm.basnet.by*

Открытие природы ингибирования опухолевых процессов низкомолекулярными органическими соединениями принципиально изменило подход к созданию новых лекарств для противоопухолевой терапии. Современная методология их разработки использует конструирование структур-кандидатов фармацевтических препаратов методами молекулярного моделирования с последующей оценкой их потенциальной биологической активности *in silico* и отбором соединений, перспективных для органического синтеза и биохимического тестирования.

В последние годы на основе производных 2-ариламинопиримидина созданы терапевтические препараты, блокирующие патогенетические механизмы неконтролируемого опухолевого роста, такие как иматиниб и его аналоги, применяемые в терапии хронического миелолейкоза, опухолей легких, мозга, желудочно-кишечного тракта и др. В настоящей работе осуществлен компьютерный дизайн высокоаффинных ингибиторов тирозинкиназы на основе амидов 2-ариламинопиримидинового ряда. Методами молекулярного докинга и квантовой химии проведена оценка потенциальной противоопухолевой активности сконструированных соединений. В результате идентифицированы соединения-лидеры, эффективно взаимодействующие с активным центром тирозинкиназ. Анализ предсказанных методами молекулярного моделирования структурных комплексов сконструированных соединений с тирозинкиназой свидетельствует о наличии специфических межмолекулярных взаимодействий, приводящих к блокаде функционально важных элементов структуры фермента. Согласно данным квантово-химических расчетов, комплексы этих соединений с тирозинкиназой энергетически стабильны, что подтверждается низкими значениями энергии связывания и констант диссоциации. Полученные результаты показывают, что сконструированные производные 2-ариламинопиримидина представляют собой перспективные базовые структуры для разработки новых лекарственных препаратов для противоопухолевой терапии.