

Применение виртуального скрининга для поиска новых синтетических ингибиторов тромбина

Жукова Нина Викторовна
студентка

Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова, фармацевтический факультет,
Москва, Россия

E-mail: linker_n@mail.ru

Лечение и профилактика тромботических осложнений - актуальная задача современной медицины. Для ее решения можно использовать новые низкомолекулярные конкурентные ингибиторы тромбина. Процедура виртуального скрининга позволяет значительно сократить затраты и длительность первичных стадий поиска таких ингибиторов, так как резко уменьшает количество соединений, которые необходимо испытывать экспериментально. Поиск новых конкурентных ингибиторов тромбина производился с использованием процедуры докинга, реализованной в программном пакете SOL. Процедура докинга, представляющая собой процесс глобальной минимизации энергии потенциального ингибитора в поле белка-мишени, реализована на основе генетического алгоритма. Учет эффектов растворителя осуществлялся при помощи модифицированной Обобщенной Борновской модели. В процессе докинга потенциальные ингибиторы рассматривались как гибкие молекулы, способные к изменению торсионных углов вращения. Оценка энергии торсионных конформеров, а также Ван-дер-Ваальсового и электростатического взаимодействия как внутри молекулы-ингибитора, так и между ингибитором и тромбином производилась в рамках модели силового поля MMFF94. Отобранные в результате виртуального скрининга соединения были затем синтезированы в ИОХ РАН и их способность ингибировать тромбин была испытана *in vitro* в ГУ ГНЦ РАМН несколькими методами: по влиянию на скорость гидролиза тромбин-специфичного хромогенного субстрата, по способности снижать тромбиновый потенциал, удлинять тромбиновое время свертывания и замедлять процесс роста сгустка в пространстве в плазме без перемешивания. Выявлено, что 15-20% веществ, отобранных в результате виртуального скрининга, действительно ингибирует тромбин в тесте гидролиза хромогенного субстрата (с величиной IC_{50} около 5 мкМ). Однако только часть этих соединений проявляет антикоагулянтные свойства в условиях плазмы в тестах генерации тромбина, тромбинового времени свертывания и роста сгустка в пространстве.

Выводы. 1. Подтверждена возможность использования процедуры виртуального скрининга для отбора соединений из виртуальных библиотек, составленных с учетом особенностей связывания малых молекул с активным центром тромбина и благоприятных фармакокинетических свойств.

2. При создании ингибитора тромбина с антикоагулянтными свойствами необходимо учитывать: механизм действия ингибитора, эффективность ингибирования, неспецифическое связывание с другими белками плазмы, длительность его существования в крови, растворимость в водной среде и т.д.

Литература.

1. Juan Alvarez, Brian Shoichet. Virtual Screening in Drug Discovery. Taylor and Francis Group. 2005.
2. Thomas A. Halgren. Merch Molecular Force Field. I. Basis, Form, Scope, Parameterization, and Perfomance of MMFF94. J. of Comp. Chem. 1996; 17: 490-519.
3. Jorg Hauptmann, Jorg Sturzebecher. Synthetic Inhibitors of Thrombin and Factor Xa: From Bench to Bedside. Thrombosis Research 1999, 93: 203-241.

Автор выражает признательность к.х.н. Синауридзе Е.И. и к.ф.-м.н. Романову А.Н. за помощь в подготовке тезисов и экспериментальной работе.