

# ПОИСК НОВЫХ ПЕРСПЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ТРОМБИНА ПРИ ПОМОЩИ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Шульга Д.А., Чупахин В.И., Кудрявцев К.В.

*Химический факультет МГУ, Москва, Россия*

Одной из основных причин смертности в России и других развитых странах являются сердечно-сосудистые заболевания, часто сопровождающиеся образованием кровяных тромбов. На биомолекулярном уровне причина в нарушении нормальной деятельности тромбообразующей системы, отвечающей за свертываемость крови. Ключевыми ферментами, регулирующими уровень свертываемости в живых организмах, являются тромбин и фактор Ха из семейства сериновых протеаз [1]. Несмотря на значительные потребности рынка, фармацевтические препараты, являющиеся прямыми низкомолекулярными ингибиторами тромбина, представлены лишь несколькими структурами. Разработка таких препаратов лежит в курсе стратегии «Фарма-2020».

Поскольку в области связывания тромбина существует карман, предназначенный для селективного связывания положительно заряженного остатка аргинина субстрата, то основная масса разработок была до недавнего времени сосредоточена на использовании основных остатков, способных приобретать положительный заряд при физиологических рН. К сожалению, такие вещества имеют плохую биодоступность и сильно связываются с белками плазмы крови. Недавние исследования показали возможность обеспечения хорошего связывания с карманом селективности на основе фенилгалогенидных фрагментов структур, где ключевой движущей силой оказалось выгодное Hal- $\pi$  взаимодействие [2].

В рамках проведенного исследования разработана методика оценки связывания новых неосновных потенциальных ингибиторов тромбина на основе процедур молекулярного докинга, проведен химический синтез новых химических соединений и измерена их *in vitro* активность. Получены микромолярные активности. Намечены пути оптимизации активности структур, а также масштабирования исследования и разработки.

## Литература

1. Franchini M., Mannucci P.M. // Eur. J. Internal Medicine. 2009, **20**, 562-568.
2. Baum B., Mohamed M., et al // J. Mol. Biol. 2009, **390**, 56-69.