

МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОКАТАЛИТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ

И.В. Свитанько, М.Г. Медведев, Ф.Н. Новиков, В.С. Стройлов, Г.Г. Чилов

*Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Ленинский пр., 47,
Москва, 119991, Россия, e-mail: svitanko@mail.ru*

Рассмотрена ретроспектива прогресса авторских исследований в области моделирования связи структура–активность как при направленном синтезе биологически активных соединений с заданными свойствами, так и в каталитическом синтезе.

Как и все работы в этой области, наши исследования делятся на две категории – а) статистический анализ (классический QSAR, мишень неизвестна) и б) разновидности расчетов энергии связывания лиганда и мишени с известной структурой (докинг, элементарный акт биокатализа).

Исследования начинались с теории запахов, поскольку, как оказалось, классификация и отнесение к группам душистых веществ проводится на практике значительно проще, чем четкая классификация других видов биологической активности, включая терапевтическую. Методами 3D-QSAR (авторскими, поскольку на тот момент других не существовало) получены модели амбрового и мускусного запахов, проведено отнесение неизвестных структур [1]. Тем же методом проведено моделирование структур для направленного синтеза психотропных соединений ряда гликольурилов [2]. Комплементарные терапевтические мишени для данного типа активности не выявлены.

Методы докинга связаны с известными объектами ингибирования – PARP[3], Syk[4] и Abl-киназами [5] и делятся на 2 части по сложности и, соотв., точности расчета – дискретную, где общая энергия связывания является арифметической суммой отдельных связей между функциональными группами лиганда и мишени, и более точную – интегральную, а именно, динамическое изменение полной энергии компонентов (FEP, free energy perturbation) и позволяющую учитывать, помимо прочих факторов, растворитель. FEP, использующий фундаментальные физико-химические параметры, может быть применен к самым разным каталитическим системам. Что мы и сделали для прогнозирования конфигурации продуктов асимметрического синтеза в присутствии индуктора [6], а также в расчетах механизма реакции Сузуки [7].

Также, с использованием квантовохимических методов [8], нам удалось найти все возможные переходные состояния в катализируемой ферментом SpnF реакции Дильса-Альдера и установить, что эта реакция предпочтительно идет через бис-перициклические переходные состояния [9].

Список литературы:

1. I.V. Svitanko, M.A. Kumskov e.a. *Mendeleev Commun.*, 2007, **17**, 90-91
2. G.A. Gazieva, I.V. Svitanko e.a. *Mendeleev Commun.*, 2013, **23**, 1-3.
3. T.V.Rakitina, A.A.Zeifman, F.N.Novikov, O.V.Stroganov, V.S.Stroylov, I.V.Svitanko, A. Frank-Kamenetskii, G.G.Chilov. *Mendeleev Commun.*, 2015, **25**, 364-366.
4. T.V.Rakitina, A.A.Zeifman, I.Yu.Titov, I.V.Svitanko, A.V.Lipkin, V.S.Stroylov, O.V.Stroganov, F.N.Novikov, G.G.Chilov. *Mendeleev Commun.*, 2012, **22**, 287-289.
5. A.A.Mian, F.N.Novikov, G.G.Chilov e.a. *Leukemia*, 2015, **29**, 1104-1114.
6. A.A.Zeifman, V.S.Stroylov, F.N.Novikov e.a. *Mendeleev Commun.*, 2015, **25**, 269-270.
7. A. Zeifman, F. Novikov, I. Svitanko e.a. *Dalton Trans.*, 2015, **44**, 17795.
8. M.G. Medvedev, I.S. Bushmarinov, J. Sun, J.P. Perdew, K.A. Lyssenko. *Science*, 2017, **355**, (6320), 49-52.
9. M.G. Medvedev, A.A.Zeifman, F.N.Novikov, I.S.Bushmarinov, O.V.Stroganov, I.Yu.Titov, G.G.Chilov, I.V. Svitanko. *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 3942-3945.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, грант № 17-13-01526