

Т.И. Маджидов: У вас интересное теоретическо-практическое исследование. Хотел уточнить – синтез проводили вы сами?

А.А. Назарова: Я занималась исключительно синтезом целевых и промежуточных соединений. Работа, связанная с моделированием и биологическими исследованиями, была проведена моими соавторами.

Т.И. Маджидов: Предпринимались ли попытки вычислительного дизайна соединений? Скажем, нельзя ли было на основании докинга или иных вычислительных подходов предположить, что гибкий линкер между пиримидиновыми фрагментами снизит активность?

А.А. Назарова: Вычисления были проведёны моим соавтором Дмитрием Карловым, и получилось так, что одним из лучших линкеров был гидрохиноновый фрагмент. Оценка проводилась по результатам моделирования молекулярной динамики и расчетам энтальпии связывания методом MMPBSA для полученных в результате докинга поз. Также неплохо смотрелся этиленгликолевый и пропиленгликолевый линкеры (чуть-чуть хуже). В дальнейшем синтез и исследование таких соединений тоже планируется. Этилендиамин смотрелся хуже. [10.1080/07391102.2017.1360208](https://doi.org/10.1080/07391102.2017.1360208) - тут описание методики расчета.

Т.И. Маджидов: В чем причины резкого падения активности для изопропильного и циклопентильного замещенного 7с и 7е?

А.А. Назарова: Мы предполагаем, что такие различия в биоактивности соединений этой серии связаны с разными способами связывания лиганда с рецептором в зависимости от заместителя во втором положении. Для бис(пиримидинов) с ароматическим линкером результаты докинга качественно соотносятся с наблюдаемой активностью (слайд 8). У метильного производного (7а) наблюдается заполнение кармана связывания гидрофобным циклогексановым фрагментом, а метильный заместитель отвечает за минимизацию объёма гидрофобных группировок в растворителе (внутридоменном пространстве), это ведёт к улучшению связывания, а, следовательно, и высокой активности. Соединение 7d с объёмным трет-бутильным заместителем во втором положении иначе располагается в рецепторе - циклогексановый фрагмент находится во внутридоменном пространстве, а трет-бутил расположен в кармане связывания, но оставляет его как бы недозаполненным, что ведёт к уменьшению активности по сравнению с 7а. Соответственно соединения с изопропильными и циклопропильными заместителями, возможно, занимают промежуточную позицию. БОльший объём заместителей в положении 2 уже не даёт им располагаться в рецепторе так, как 7а, но и гидрофобные взаимодействия внутри кармана будут хуже для связывания, чем у 7d.