



Міністерство охорони здоров'я України
Тернопільський національний медичний
університет імені І. Я. Горбачевського
Міністерства охорони здоров'я України

**Матеріали X науково-практичної
конференції з міжнародною участю**

**НАУКОВО-ТЕХНІЧНИЙ ПРОГРЕС І
ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕХНОЛОГІЧНИХ
ПРОЦЕСІВ СТВОРЕННЯ
ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ**

**присвячена пам'яті завідувача кафедри
управління та економіки фармації з
технологією ліків, доктора
фармацевтичних наук, професора
Тараса Андрійовича Грошового**

17-18 жовтня 2024 року

ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗВ'ЯЗУВАННЯ ПОХІДНИХ АКРИДИНУ З АДЕНІН МЕТИЛТРАНСФЕРАЗОЮ ДНК

Шкляр Т., Мельник Д.

Івано-Франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ, Україна
shkliartetiana@gmail.com

Актуальність. Пошук нових речовин здатних ефективно протидіяти *Klebsiella pneumoniae* є актуальним з огляду на те, що даний мікроорганізм призводить до виникнення тяжких інфекцій та множинної резистентності до антибіотиків. Тому для нових терапевтичних стратегій потрібні нові речовини пошук яких можна прискорити з використанням комп'ютерних програм.

Мета роботи. Визначити нові речовини класу акридинів, що проявляють протимікробні властивості і порівняти їх ефективність з препаратами груп карбапенемів та поліміксинів за допомогою комп'ютерного молекулярного докінгу.

Матеріали та методи. Дослідження проводились на моделі білку аденін метилтрансфераза ДНК (Dam) з бази Protein Data Bank (PDB ID: 4RTL), який є критично важливим ферментом у *Klebsiella pneumoniae*. Її роль у метилуванні ДНК забезпечує бактеріям можливість ефективно відповідати на зміни в середовищі та підтримувати свою життєздатність. Ефективність зв'язування визначалось за допомогою комп'ютерного докінгу програмою Autodock Vina.

Результати. Комп'ютерний докінг похідних акридину, які володіють протимікробною активністю показав, що найефективніше в активному сайті білка зв'язуються молекули з мінімальною кількістю замісників, а їх похідні з феніл гідразиниовим замісником не поміщаються в активний центр Dam та мають меншу енергію зв'язування ніж відомі препарати.

Висновки. Серед досліджуваних похідних акридину лише незначна їх кількість може поміститись в активний цент Dam, тому механізм їх протимікробної дії не пов'язаний з її інгібуванням.

MOLECULAR DOCKING OF 8'-HALOGEN SUBSTITUTED SPIRO DERIVATIVES OF TETRAZOLO[1,5-*c*]QUINAZOLINE TO 11-BETA- HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE 1

Antypenko O.¹, Mesdud S.¹, Brytanova T.¹, Antypenko L.²

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University,
Zaporizhzhia, Ukraine
antypenkoan@gmail.com

²Scientific freelance,
Zaporizhzhia, Ukraine

Introduction. An investigation into the potential biological activity profiles of 8'-halogen substituted 6'*H*-spiro-[cycloalkane-1(2),5'-tetrazolo[1,5-*c*]quinazolines] was conducted utilizing the SuperPred3 platform [1]. Among the identified targets, 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 (11 β -HSD1, PDB ID: 4BB5) found to be as a particularly promising candidate, exhibiting one of the highest confidence scores.

The aim of the work. To elucidate the binding affinity and molecular interactions of potential ligands with 11 β -HSD1, we employed molecular docking as a computational approach. This *in silico* technique is used for exploration of conformational space and the identification of compounds exhibiting high binding affinity for this specific enzymatic target, thereby enhancing the predictive power of structure-based drug design strategy.

Materials and Methods. Research was conducted using: MarvinSketch 20.20.0 (mol), HyperChem 8.0.8 (MM-MD optimization, mol), Open Babel GUI 2.3.2 (mol to pdb), AutoDockTools-1.5.6 (pdb to pdbqt), AutoDock Vina 1.1.2 (molecular docking [2], center_x = 28.706, center_y = -8.047, center_z = -34.821, size_x = 14, size_y = 14 size_z = 14), Discovery Studio v 19.1.0.18287 (protein preparation and visualization). As a biological target 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 (PDB ID: 4BB5) was used, and 4-cyclopentyl-*N*-[(1*S*,3*R*)-5-oxidanyl-2-adamantyl]-2-[[*(3S)*-oxolan-3-yl]amino]pyrimidine-5-carboxamide (carb.) – as a reference [3].

Results. 11 β -HSD1 revealed to be a point of intensive pharmaceutical research due to its therapeutic potential in addressing type II diabetes and associated metabolic syndrome components. Our molecular docking studies, as illustrated in Figure 1, reveal a notable structure-activity relationship among the investigated compounds. Namely, adamantane derivative (**10**), 8-iodo-6'*H*-spiro[adamantane-2,5'-tetrazolo[1,5-*c*]quinazoline], exhibited superior binding affinity (-10.8 kcal/mol), predominantly through a combination of hydrogen bonds and diverse hydrophobic interactions, surpassing even the reference compound (-10.4 kcal/mol).

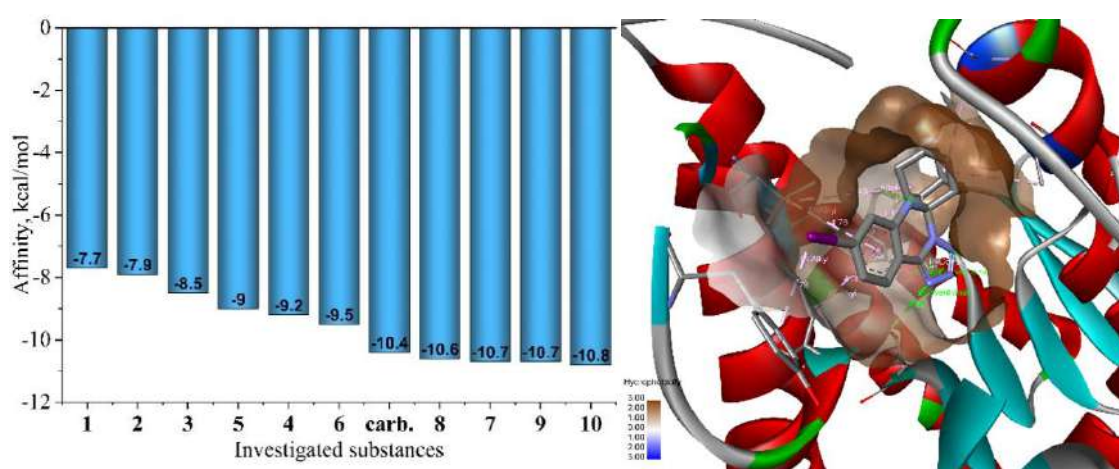


Figure 1. Calculated affinity of tested substances (**1-10**) and reference compound (**carb.**) towards 11 β -HSD1 (PDB ID: 4BB5), and visualization of **10** into its active site.

Also, fluoro (**7**) and bromo (**9**) analogues demonstrated comparable high affinities with -10.7 kcal/mol, and chloro derivative (**8**) with -10.6 kcal/mol, correspondingly.

Conclusions. The *in silico* results suggest, that 8'-halogen substituted 6'*H*-spiro[adamantane-2,5'-tetrazolo[1,5-*c*]quinazoline] may effectively modulate 11 β -HSD1 activity, a key enzyme implicated in glucocorticoid metabolism and insulin sensitivity, which provides a solid foundation for the rational design and development of novel potential antidiabetic agents.

References:

1. Nickel J., Gohlke B.O., Erehman J., Banerjee P., Rong W.W., Goede A., Dunkel M., Preissner R. SuperPred: update on drug classification and target prediction. *Nucleic Acids Res.* 2014. Vol. 42, P. W26-31.
2. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading. *J. Comput. Chem.* 2010. Vol. 31, P. 455-461.
3. Goldberg F.W., Leach A.G., Scott J. S., *et al.* Free-Wilson and Structural Approaches to Co-optimizing Human and Rodent Isoform Potency for 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 (11 β -HSD1) Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2012. Vol. 5, P. 10652–10661.

<i>Кутова О., Сагайдак-Нікітюк Р.</i> МЕТОДИ МАТЕМАТИЧНОЇ СТАТИСТИКИ ТА ТЕОРІЯ БАГАТОКРИТЕРІАЛЬНОЇ ОПТИМІЗАЦІЇ ЯК ІНСТРУМЕНТ ТЕХНОЛОГІЧНИХ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ З КІЛЬКІСНИМИ ФАКТОРАМИ	18
<i>Лішкович А., Гриновець І.</i> РОЗРОБКА СКЛАДУ, ТЕХНОЛОГІЯ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ЗУБНОГО ПОРОШКУ З КОМПОНЕНТАМИ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ	19
<i>Оліщук Ю., Мосула Л.</i> ВІРТУАЛЬНИЙ СКРИНІНГ ТА <i>IN SILICO</i> ДОСЛІДЖЕННЯ ПОТЕНЦІАЛУ ДЕЯКИХ 5- ІЗАТИНІЛІДЕНЗАМІЩЕНИХ ПОХІДНИХ <i>N</i> -(4-ОКСО-2-ТІОКСОТІАЗОЛІДІН-3-ІЛ)- 2-(2-ОКСОБЕНЗО[<i>d</i>]ТІАЗОЛ-3(2 <i>H</i>)-ІЛ)АЦЕТАМІДУ	20
<i>Скорий М., Щербина Р.</i> ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ КОМП'ЮТЕРНОГО ПРОГНОЗУВАННЯ ТОКСИЧНОСТІ НОВИХ ПОХІДНИХ 1,2,4-ТРИАЗОЛУ В ПРОЦЕСІ ПОШУКУ ПОТЕНЦІЙНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ	22
<i>Сторожинська М., Гриновець І., Шостак Т.</i> РОЗРОБКА ОПОЛІСКУВАЧА ДЛЯ ПОРОЖНИНИ РОТА З ЦИНКУ СУЛЬФАТОМ	23
<i>Чудінович К., Мосула Л.</i> <i>IN SILICO</i> ПРОГНОЗУВАННЯ АDME ПАРАМЕТРІВ РЯДУ 5-АРИЛІДЕНПОХІДНИХ 5- АРИЛІДЕНПОХІДНИХ 3-(БЕНЗО[<i>d</i>]ТІАЗОЛ-2-ІЛАМІНО)-2-ТІОКСОТІАЗОЛІДІН-4- ОНУ	24
<i>Шкляр Т., Мельник Д.</i> ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗВ'ЯЗУВАННЯ ПОХІДНИХ АКРИДИНУ З АДЕНІН МЕТИЛТРАНСФЕРАЗОЮ ДНК	26
<i>Antypenko O., Mesdud S., Brytanova T., Antypenko L.</i> MOLECULAR DOCKING OF 8'-HALOGEN SUBSTITUTED SPIRO DERIVATIVES OF TETRAZOLO[1,5- <i>c</i>]QUINAZOLINE TO 11-BETA-HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE 1	26
<i>Venhryn N., Krychkovska A., Parashchyn Zh., Plesh N., Khomenko O.</i> DEVELOPMENT OF A COMPUTER PROGRAM FOR FORMING A LIST OF MEDICINES FOR IMPORT SUBSTITUTION UNDER MARTIAL LAW	28
 РОЗДІЛ 3. ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКАРСЬКОГО ОБСЛУГОВУВАННЯ АМБУЛАТОРНИХ І СТАЦІОНАРНИХ ХВОРИХ	
<i>Баліцька О., Балінська М., Злагода В.</i> АВС-АНАЛІЗ ЛІКАРСЬКИХ ПРИЗНАЧЕНЬ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ДВНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ В УМОВАХ СТАЦІОНАРУ	29
<i>Білан О., Новикова Л., Андрєєва Т.</i> ДИСТАНЦІЙНИЙ МОНІТОРИНГ СТАНУ ЗДОРОВ'Я ПАЦІЄНТІВ	30
<i>Бойко А.</i> СУЧАСНІ НАПРЯМИ РОЗВИТКУ ДИДАКТИКИ НАУКОВОЇ ДИСЦИПЛІНИ «ФАРМАЦЕВТИЧНА ІНФОРМАТИКА» У РЕАЛІЗОВАНІЙ ПРОГРАМІ ТЕМАТИЧНОГО УДОСКОНАЛЕННЯ СПЕЦІАЛІСТІВ З АКЦЕНТУВАННЯМ УВАГИ ДО СОЦІАЛЬНО ВАЖЛИВОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ	31
<i>Дарзулі Н., Заліська О.</i> СУЧАСНІ ПІДХОДИ З ВИКОРИСТАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ТА ЛІКУВАЛЬНОЇ КОСМЕТИКИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ДЕРМАТОЗІВ ШКІРИ ГОЛОВИ	32