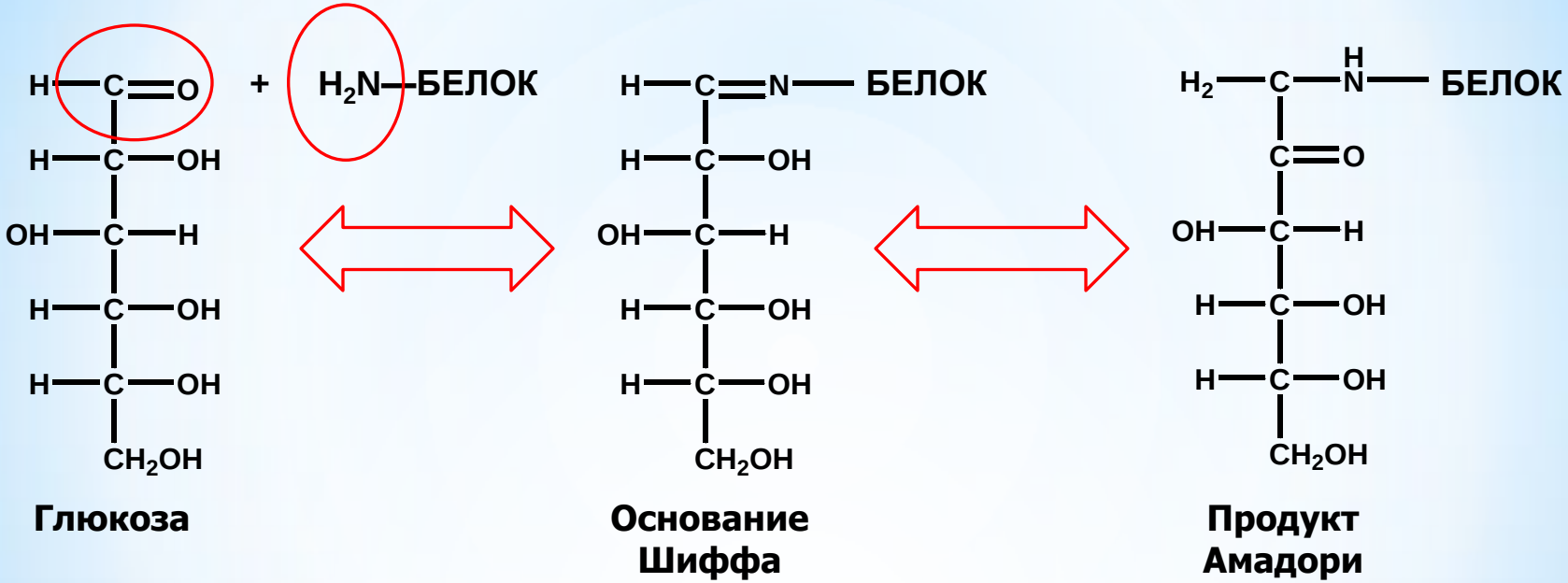
Волгоградский государственный медицинский университет

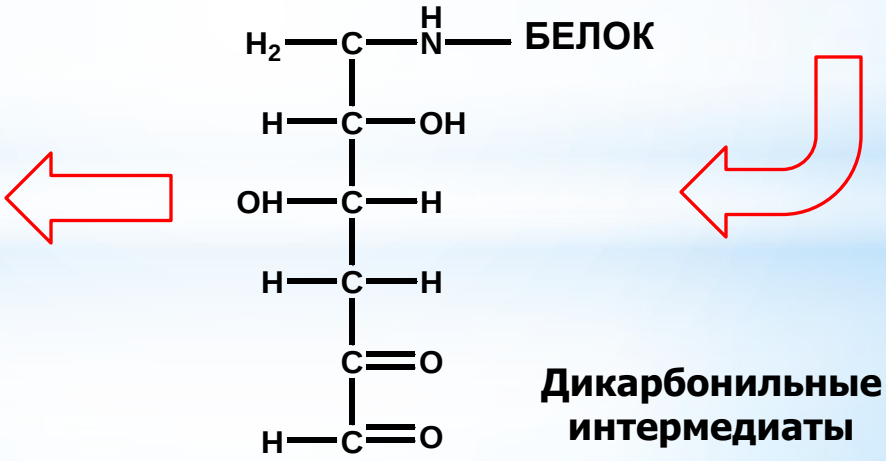
ПОИСК ИНГИБИТОРОВ РЕАКЦИИ МАЙЯРА МЕТОДОМ КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОГО QSAR-МОДЕЛИРОВАНИЯ

ВОРФОЛОМЕЕВА В.В., ВАСИЛЬЕВ П.М., СПАСОВ А.А., КУЗНЕЦОВА В.А., КОВАЛЕВА А.И., ЯНАЛИЕВА Л.Р., БУТОВ Г.М., БУРМИСТРОВ В.В., ЛЫСЫХ Б.А.

Волгоград 2016

Реакция Майяра





КПГ—БЕЛОК

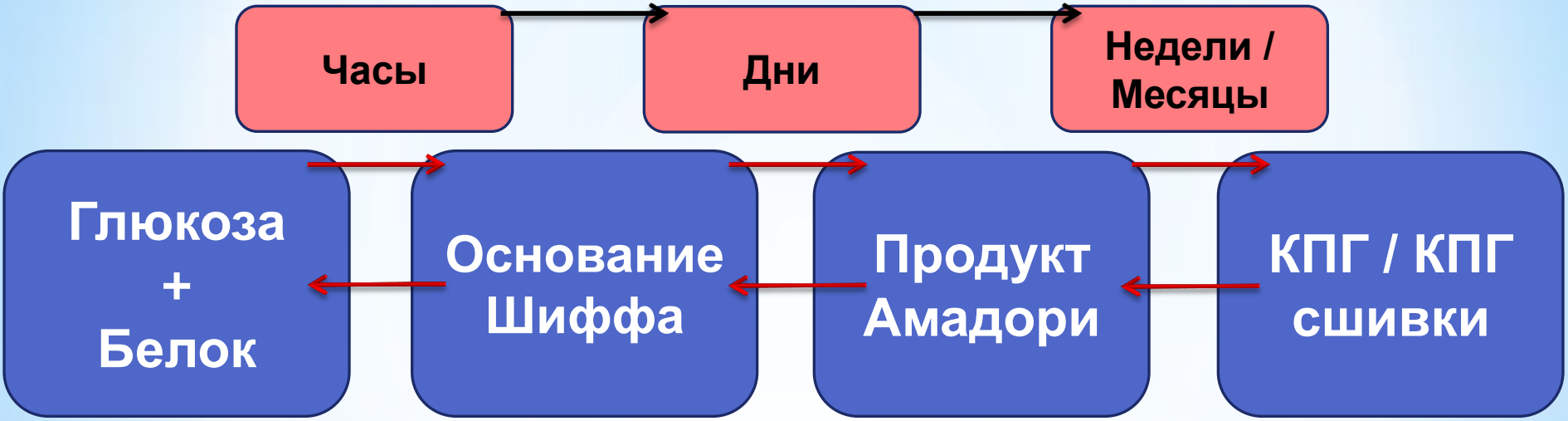
и / или

БЕЛОК—КПГ—БЕЛОК

Конечные Продукты Гликирования (КПГ)

Дикарбонильные интермедиаты

Временные рамки реакции Майяра



и ее последствия:

1. Атеросклероз.
2. Катаракта.
3. Гломерулосклероз.
4. Старение.
5. Воспаление.
6. Болезнь Альцгеймера.
7. Ухудшение деформируемости эритроцитов.
8. Осложнения сахарного диабета.

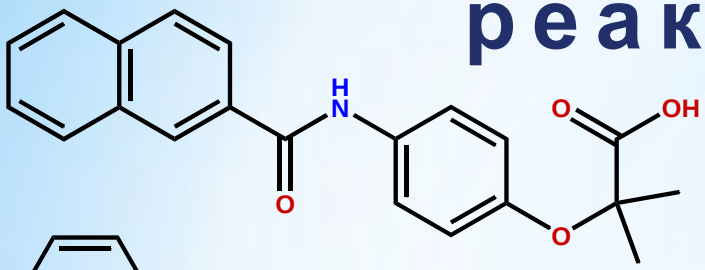
Цель:

поиск методом квантово-химического QSAR-моделирования ингибиторов реакции Майяра среди новых производных адамантана и имидазола

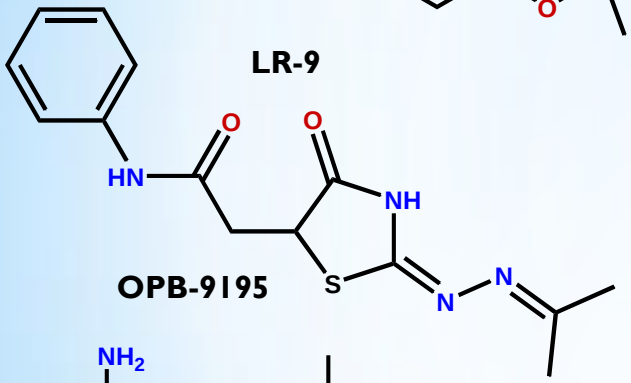
З а д а ч и

- Выбор референсных веществ с достоверным количественным значением антигликирующей активности
- Выбор модельной реакции
- Построение 3D-моделей референсных соединений и их продуктов реакции
- Расчет квантово-химических параметров
- Пошаговый регрессионный анализ
- Расчет граничных значений активности
- 3D-моделирование и расчет квантово-химических параметров новых соединений и их продуктов реакции
- Прогноз активности новых соединений
- Перевод рассчитанных значений в индексы перспективности
- Экспериментальное тестирование перспективных соединений

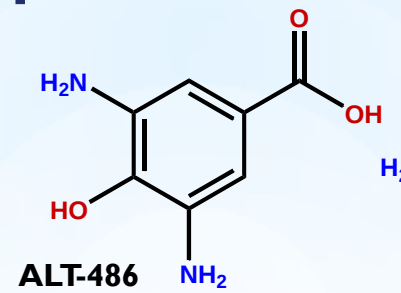
Референсные ингибиторы реакции Майяра



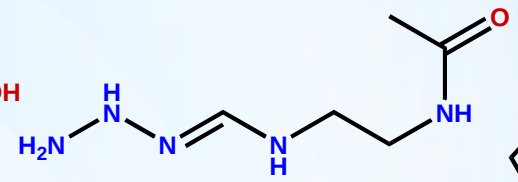
LR-9



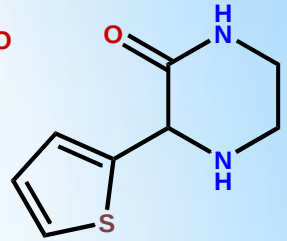
OPB-9195



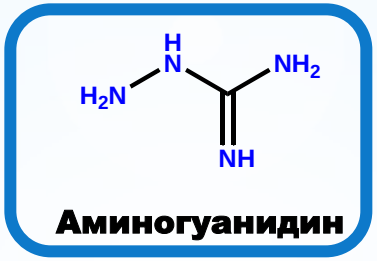
ALT-486



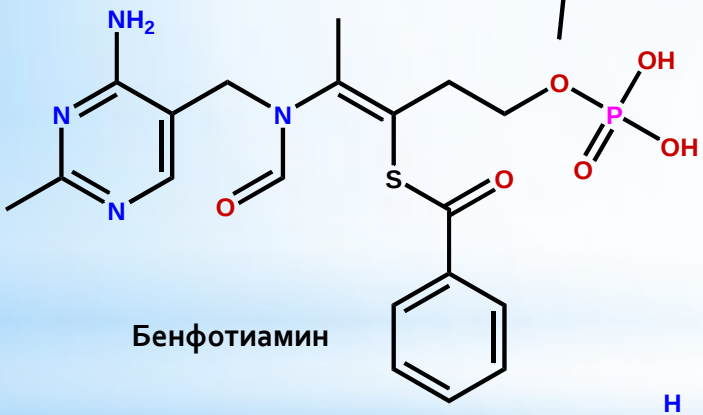
ALT-496



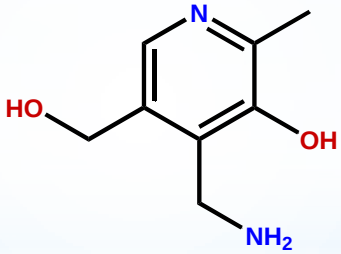
Тенилсетам



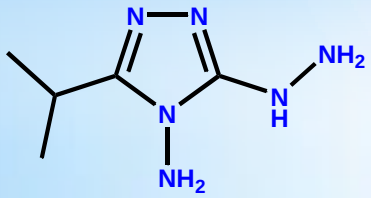
Аминогуанидин



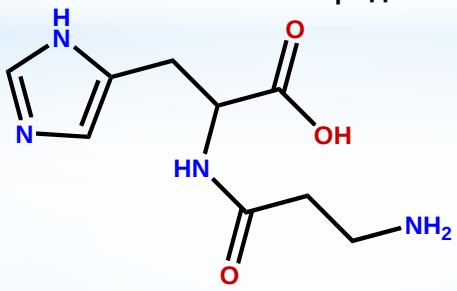
Бенфотиамин



Пиридоксамин



ALT-462



Карнозин

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2015620157

Ингибиторы реакции Мейларда

Правообладатель: *Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)*

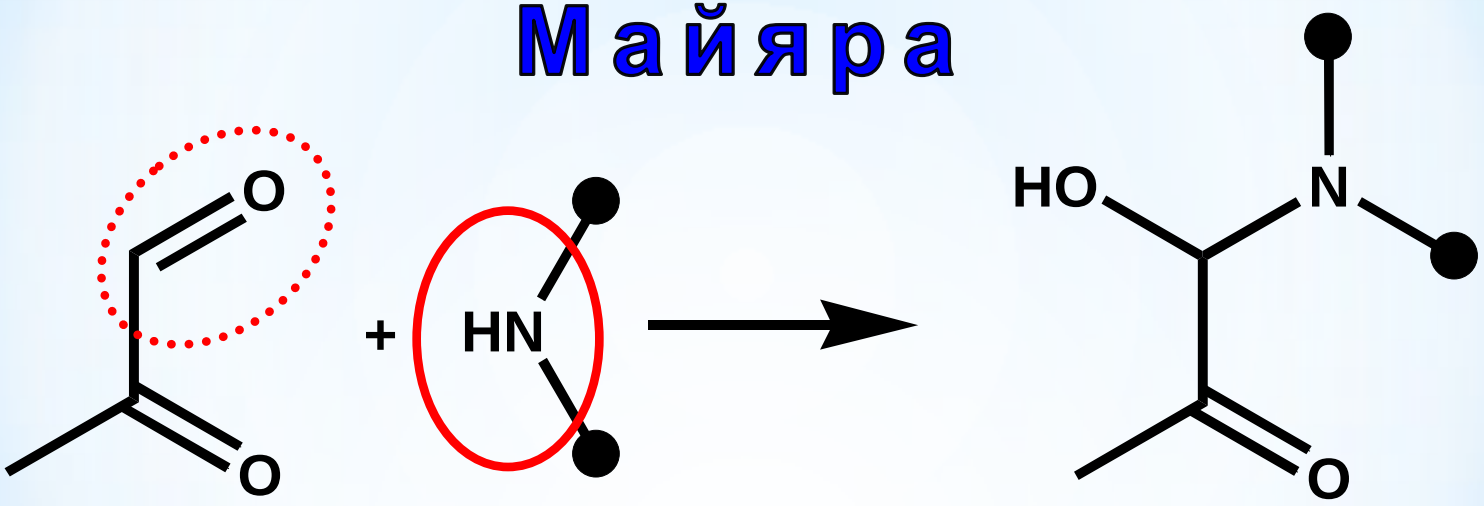
Авторы: *Васильев Павел Михайлович (RU), Спасов Александр Алексеевич (RU), Кузнецова Валентина Андреевна (RU)*

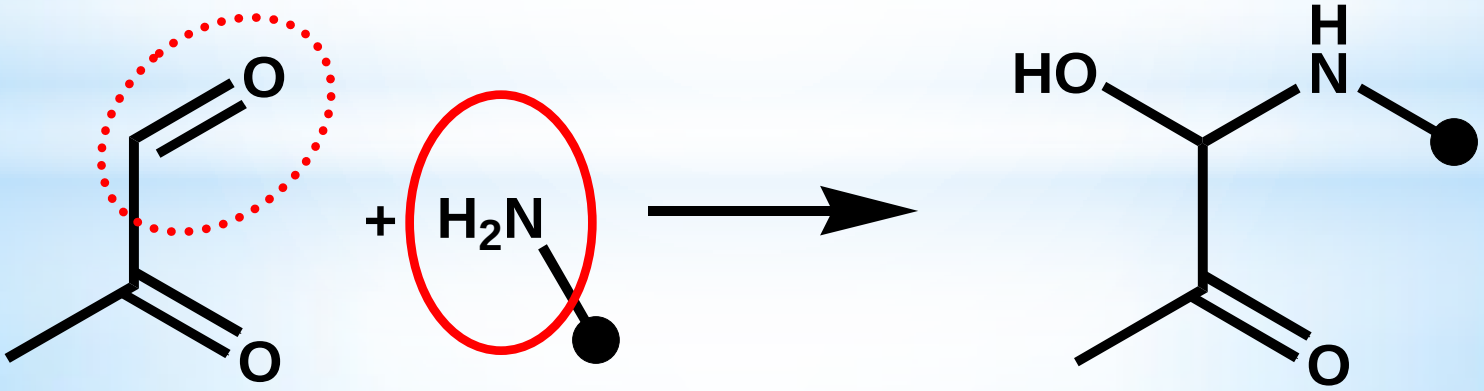
Заявка № 2014621769
Дата поступления 12 декабря 2014 г.
Дата государственной регистрации в Реестре баз данных 29 января 2015 г.

Врио руководителя Федеральной службы по интеллектуальной собственности

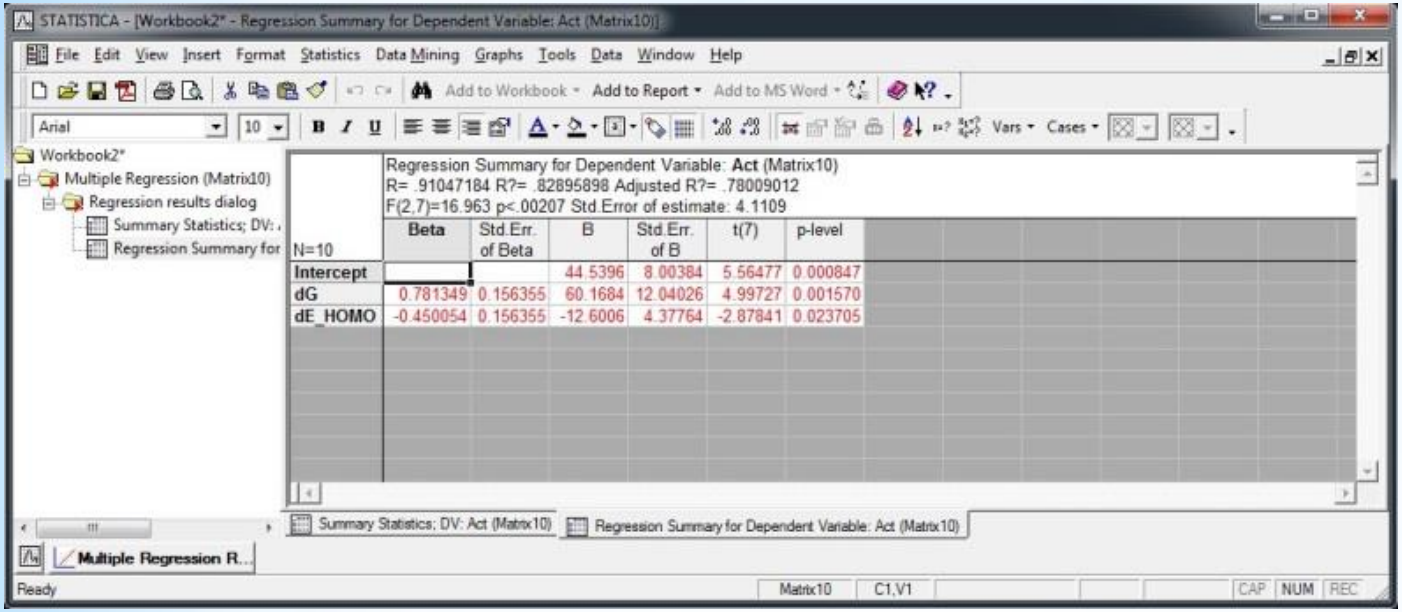
Л.Л. Кирий

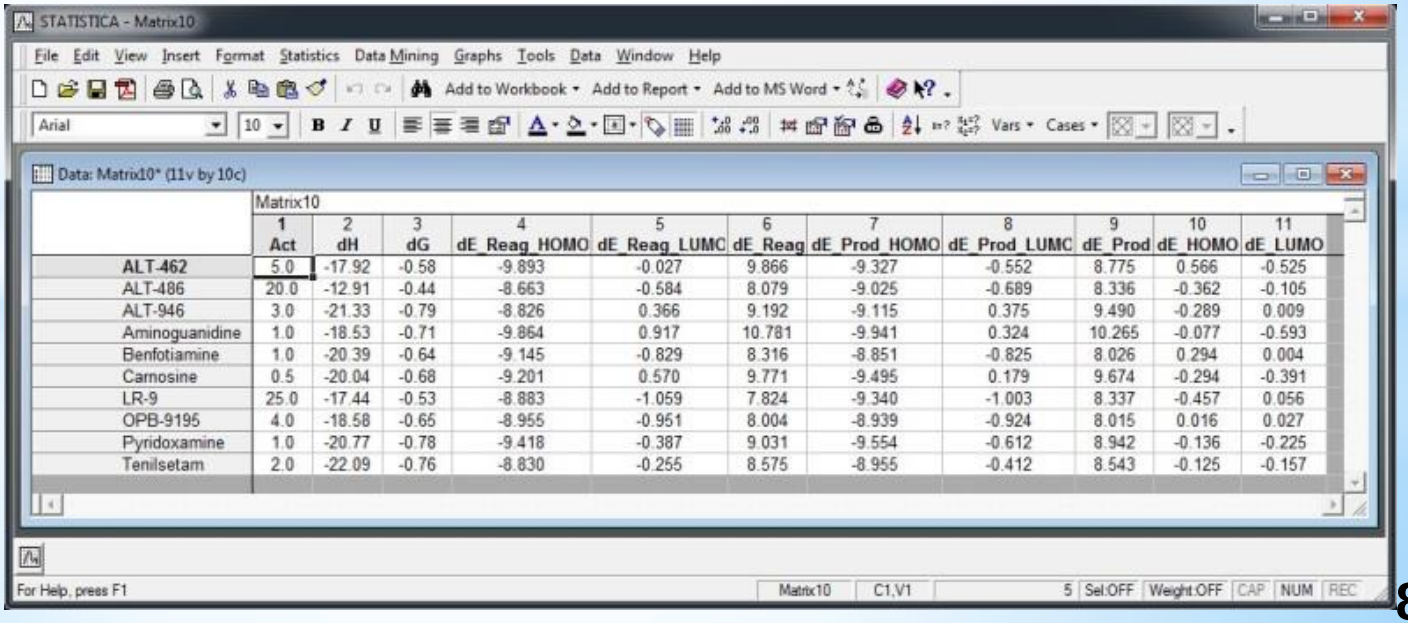
Модельная реакция ингибирования реакции Майяра





Пошаговая множественная регрессия





Итоговая QSAR-модель

$$Act = 44.540 + 60.168 \cdot \Delta G - 12.601 \cdot \Delta E_{HOMO}$$
$$0.00157 \qquad 0.0237$$

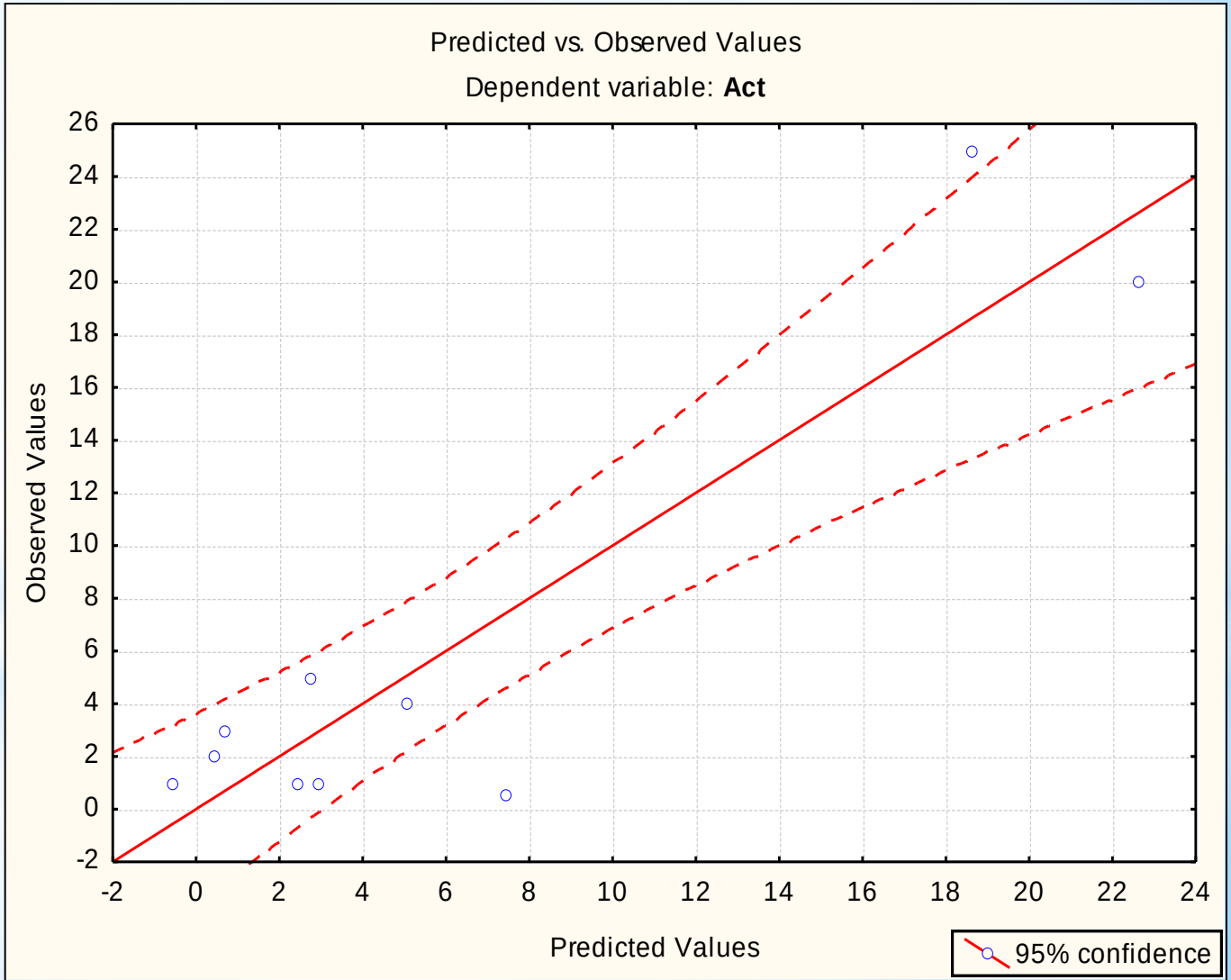
N = 10

R = 0.911

s = 4.11

$F_{2,7}$ = 16.96

p = 0.00207



Расчет граничных значений и индекса перспективности

Шифр вещества	Относительная активность (Act)
ALT-462	5.0
ALT-486	20.0
ALT-946	3.0
Аминогуанидин	1.0
Бенфотиамин	1.0
Карнозин	0.5
LR-9	25.0
OPB-9195	4.0
Пиридоксамин	1.0
Тенилсетам	2.0
Максимум	**25.0**
Среднее	**6.3**
Аминогуанидин	**1.0**

Act ≥ 25.0 – 3

-соединение весьма перспективно;

6.3 ≤ Act < 25.0 – 2

-соединение перспективно;

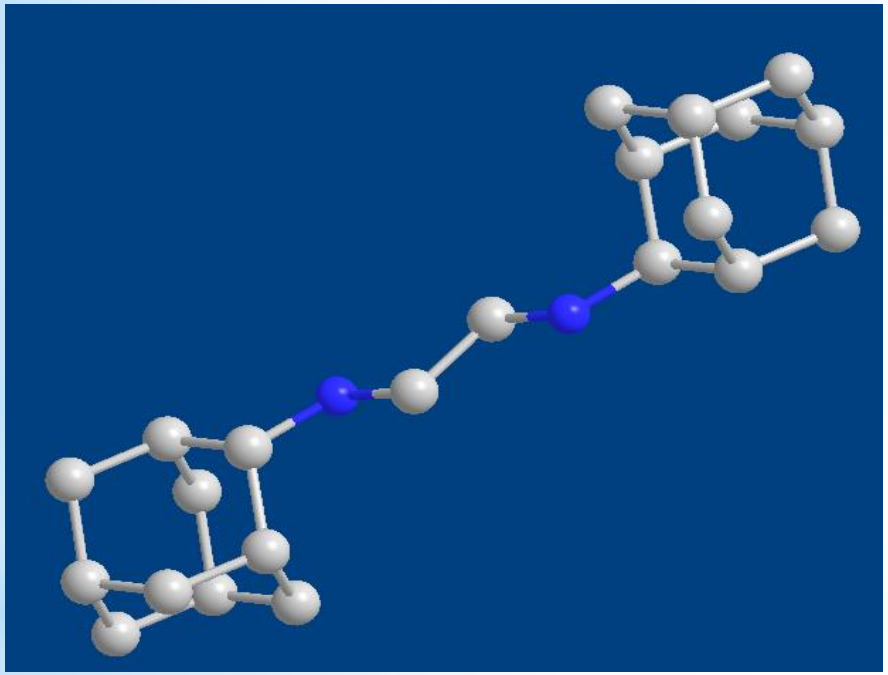
1.0 ≤ Act < 6.3 – 1

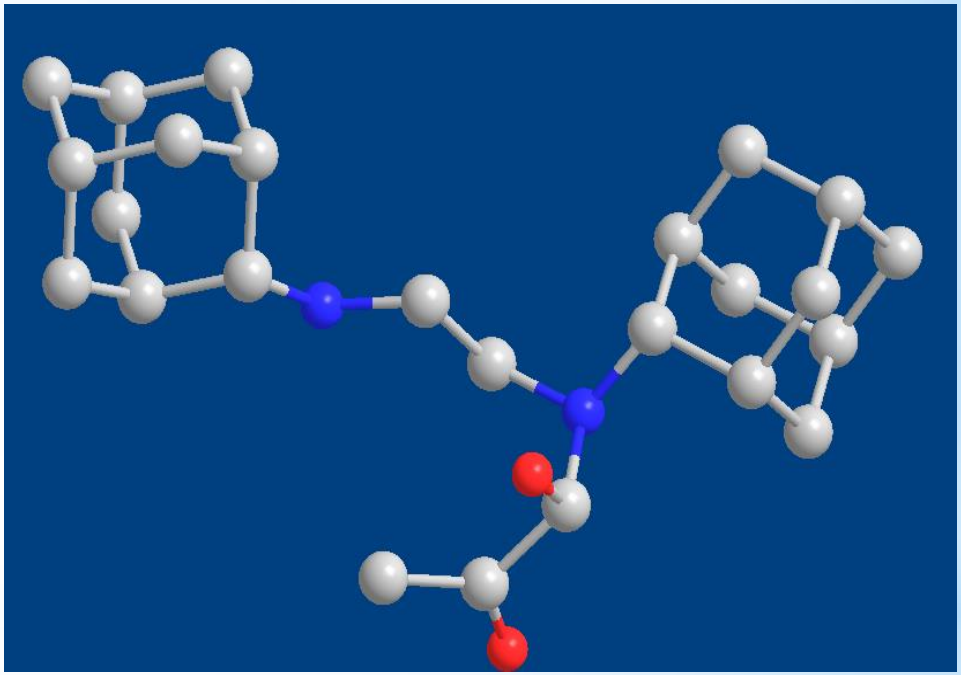
-соединение мало перспективно;

Act < 1.0 – 0

-соединение не перспективно.

3D-моделирование и расчет квантово-химических параметров новых соединений





ΔG = -3562.58 ev

ΔE_{HOMO} = -8.72 ev

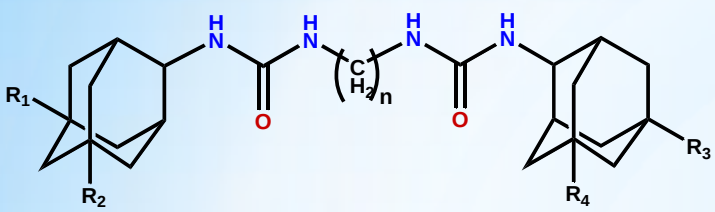
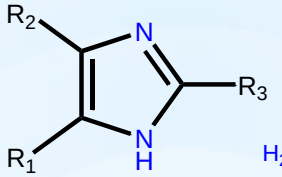
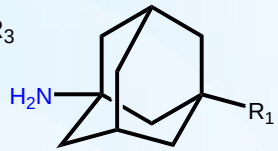
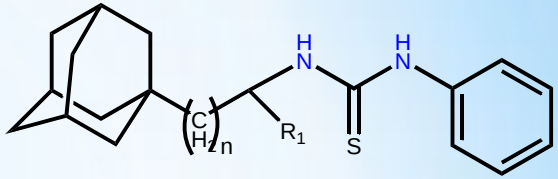
ΔG = -4575.66 ev

ΔE_{HOMO} = -8.81 ev

Экспериментальное тестирование перспективных соединений

Антигликирующую активность новых соединений изучали *in vitro* в концентрации 10^{-4}М флуоресцентным методом в растворе 0,2% бычьего сывороточного альбумина и 18% глюкозы в буфере PBS (pH=7,4). После добавления веществ смесь инкубировали при 60°С в течение 1 сут. Показателем ингибирующей активности служило отношение интенсивности флуоресценции опытной и контрольной проб. Веществом сравнения служил аминогуанидин.

Оценка новых соединений

№ п/п	Шифр соединения	Относительная активность, Act	Ind	Антигликирующая активность $\Delta(10^{-4})$ %
1	BUM-0005	2.67	1	-3.20
2	BUM-0025	4.23	1	-14.51
3	BUM-0026	10.76	2	48.98
4	BUM-0027	9.31	2	10.45
5	BUM-0031	9.67	2	23.05
6	BUM-0037	21.66	2	19.53
7	BUM-0038	9.42	2	11.46
8	BUM-0128	15.42	2	23.07
9	BUM-0129	18.25	2	7.20
10	BUPZ-0002	8.30	2	27.47
11	BUIMZ-0009	13.23	2	27.00
12	BUIMZ-0010	16.67	2	17.51
13	BUTZ-0004	3.25	1	32.26
14	BUTZ-0005	4.85	1	50.19
	Аминогуанидин	**1**	**1**	**6.01**

Точность поиска Fa = 12/14 = 85,7 %

Выводы:

- **метод квантово-химического QSAR моделирования может быть использован для поиска *in silico* новых ингибиторов реакции Майяра среди производных адамантана и имидазола,**
- **найдено 12 соединений сопоставимых или превышающих по активности вещество сравнения аминогуанидин,**
- **точность поиска активных веществ ряду производных адамантана и имидазола составила 85,7 %.**

Исследование выполнено на кафедре фармакологии ВолгГМУ за счет гранта РНФ (проект № 14-25-00139)

Благодарю Вас
за внимание!