

ВАСИЛЬЕВ П.М., СПАСОВ А.А., ВОРФОЛОМЕЕВА В.В., ЯНАЛИЕВА Л.Р., КОЧЕТКОВ А.Н., КУЗНЕЦОВА В.А., КОВАЛЕВА А.И., БАБКОВ Д.А., МОРКОВНИК А.С., ЖУКОВСКАЯ О.Н., АНИСИМОВА В.А.

ВолгГМУ, Волгоград; НИИ ФОХ ЮФУ, Ростов-на-Дону, Россия

### **КОНСЕНСУСНЫЙ ПОИСК *IN SILICO* БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕНЗИМИДАЗОЛА С АНТИДИАБЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

**Цель:** консенсусный поиск несколькими методами *in silico* производных бензимидазола с сочетанной ингибирующей дипептидилпептидазу-4 и антигликирующей активностью.

**Материалы и методы:** выполнен прогноз 100 соединений фокусированной библиотеки: ингибирующей ДПП-4 активности – с помощью системы PASS, методом сходства к эталонам в ИТ «Микрокосм» и методом докинга в AutoDock Vina; антигликирующей активности – с помощью системы PASS, методом сходства к эталонам в ИТ «Микрокосм» и методом квантово-химического QSAR-моделирования. Для каждого соединения по каждой активности все рассчитанные прогнозные метрики переводились в оценку перспективности в баллах  $K=0\div 3$ . Отбирали структуры, имеющие по одному виду активности  $K=2\div 3$ , а по другому –  $K>0$ . Соединения были синтезированы и экспериментально изучены в тестах *in vitro* по следующим методикам – на активность в отношении ДПП-4 [Yogisha S., 2010], на антигликирующую активность [Jedsadayamata A., 2005].

**Результаты:** из 100 производных бензимидазола по прогнозу *in silico* отобраны и предложены для синтеза 74 структуры. Из них синтезировано и экспериментально изучено на две активности 27 соединений. Найдено 11 веществ с двойным действием, среди которых 2 соединения с умеренной ДПП-4 ингибирующей активностью и 7 соединений с высокой антигликирующей активностью. Таким образом, точность консенсусного поиска *in silico* производных бензимидазола, проявляющих одновременно ингибирующую дипептидилпептидазу-4 и антигликирующую активности составила 40,7%.

**Выводы:** консенсусный подход может быть использован для поиска *in silico* бифункциональных антидиабетических производных бензимидазола. Найдено 11 соединений с сочетанной ДПП-4 ингибирующей и антигликирующей активностью. Точность поиска активных веществ составила 40,7%. Исследование выполнено в ВолгГМУ за счет гранта РНФ (проект № 14-25-00139).