

Секция «Высокопроизводительные вычисления и математическое моделирование»

**Поиск новых ингибиторов для заданных белков-мишеней методами
молекулярного моделирования**

Научный руководитель – Сулимов Владимир Борисович

Ильин Иван Сергеевич

Аспирант

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
фундаментальной медицины, Москва, Россия

E-mail: ilin@dimonta.com

Разработка лекарственного средства является трудоемким, дорогим процессом, предполагающим учет многих междисциплинарных аспектов с помощью различных подходов. Компьютерное моделирование с помощью докинга создают основу рациональной стратегии разработки лекарственных средств. Данная стратегия предполагает использование знания о трехмерной структуре белка, вовлеченного в метаболические процессы конкретного заболевания, для выполнения процедуры виртуального скрининга - процесса компьютерного перебора больших библиотек соединений с целью нахождения активных молекул. Настоящее исследование посвящено использованию виртуального скрининга на основе докинга и квантовой химии для поиска трех классов биологически активных соединений: ингибиторов фактора Ха, аллостерических ингибиторов β -лактамаз и антагонистов процесса перехода YB-1 в ядро клетки.

В ходе исследования были найдены ингибиторы фактора Ха, активность и селективность которых была подтверждена экспериментально. Была предложена аллостерическая модель ингибирования β -лактамазы TEM-1 с вовлечением консервативных участков фермента, что должно снизить вероятность появления мутантных форм, устойчивых к ингибиторам, работающим на основе предложенного механизма. С использованием данной модели найдены потенциальные ингибиторы β -лактамазы TEM-1, и их сродство к выбранному аллостерическому сайту подтверждено с помощью симуляции молекулярной динамики. Также были идентифицированы потенциальные лиганды белка YB-1, которые проявили активность против опухолевых клеток *in vitro*. Для проведения виртуального скрининга использовалась оригинальная программа докинга SOL, построенная на основе генетического алгоритма и силового поля MMFF94. В качестве стратегии уточнения результатов докинга и более точного предсказания сродства молекул к мишени использовался расчет энтальпии связывания на основе полуэмпирического метода PM7 и модели неявного растворителя COSMO. При этом выполнялась предварительная оптимизация геометрии комплекса белок-лиганд и свободного лиганда с варьированием положений всех атомов лиганда методом PM7. Было показано, что использование такого уточнения результатов докинга с помощью квантовой химии позволяет заметно снизить процент ложноположительных предсказаний, возникающих при отборе только на основе скоры в программе SOL. Выявленные в ходе исследования структуры ингибиторов могут стать основой для дальнейшей структурной оптимизации и получения полноценных кандидатов в лекарства.