XXVII СИМПОЗИУМ «БИОИНФОРМАТИКА И КОМПЬЮТЕРНОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ»

Сборник научных трудов

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича

Москва, 5-7 апреля 2021 года

Российская академия наук
Министерство науки и высшего образования РФ
Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича
Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

Организационный комитет Симпозиума

Сопредседатели Симпозиума:

Владимир Васильевич Поройков, чл.-корр. РАН, проф., д.б.н., к.ф.-м.н.
Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича
Роман Гербертович Ефремов, проф., д.ф.-м.н.
Институт биоорганической химии имени академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

Международный программный комитет:

Павел Михайлович Васильев, д.б.н., проф.
Волгоградский государственный медицинский университет
Alexandre Varnek, Prof.
University of Strasbourg, France
Алексей Александрович Лагунин, д.б.н., проф. РАН
Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова
Владимир Александрович Палюлин, к.х.н.
Химический факультет - Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова
Igor Tetko, Dr.
Institute of Structural Biology - Helmholtz Zentrum München, Germany
Вячеслав Генрихович Трибулович, к.х.н.
Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)
Alexander Tropsha, Prof.
University of North Carolina - Chapel Hill, USA

Локальный организационный комитет:

Плешакова Татьяна Олеговна, д.б.н. - председатель
Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича
Скворцов Владлен Станиславович, к.б.н.
Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича
Дружиловский Дмитрий Сергеевич, к.б.н.
Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича
Рудик Анастасия Владимировна, к.б.н.
Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича
Савосина Полина Игоревна
Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича

DOI: 10.18097/BCADD2021

ISBN 978-5-900760-17-9

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ XXVII СИМПОЗИУМА «БИОИНФОРМАТИКА И КОМПЬЮТЕРНОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ ЛЕКАРСТВ» – Москва: Институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича, 2021.

Представлены материалы XXVII Симпозиума «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств». Основные направления Симпозиума: разработка и практическое применение компьютерных методов для поиска и валидации новых мишеней действия лекарств, конструирования *in silico* более эффективных и безопасных фармакологических веществ, оптимизации структуры и свойств лекарственных соединений, рациональных подходов к применению терапевтических средств в медицинской практике.

Сборник предназначен для научных работников и специалистов, работающих в области создания, исследования и оценки лекарств нового поколения, разрабатываемых с применением методов био- и хемоинформатики на базе постгеномных технологий. Он может быть также полезен для студентов и аспирантов, специализирующихся в данной отрасли знаний.

Ответственные редакторы: чл.-корр. РАН В.В. Поройков, проф. Р.Г. Ефремов

The materials of the XXVII Symposium "Bioinformatics and Computer-Aided Drug Discovery" are presented. The Symposium's main topics: development and practical application of computer-aided methods for finding and validation of new pharmacological targets, in silico design of potent and safe pharmaceutical agents, optimization of the structure and properties of drug-like compounds, rational approaches to the utilization of pharmacotherapeutic remedies in medical practice.

This information will be useful for researchers whose investigations are dedicated to creating computational methods and their application to drug research and development using bio- and chemoinformatics methods based on post-genomic technologies. It can also be useful for undergraduate, graduate, and postgraduate students specializing in the relevant fields.

Responsible editors: Corr. Member of Rus. Acad. Sci. V.V. Poroikov, Prof. R.G. Efremov

Дорогие коллеги!

От имени Организационного комитета и руководства Института биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича (ИБМХ) мы рады приветствовать участников XXVII Симпозиума «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств».

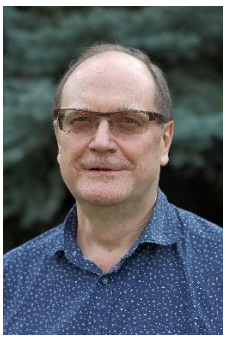
Впервые такой Симпозиум был проведен в 1995 году в рамках II Российского национального конгресса «Человек и лекарство» по инициативе академика РАН Александра Ивановича Арчакова. С тех пор это значимое событие проводится ежегодно под председательством член-корреспондента РАН В.В. Поройкова - руководителя отдела биоинформатики ИБМХ совместно с академиком РАН Н.С. Зефировым, а с 2018 года – с профессором Р.Г. Ефремовым. Регулярное проведение мероприятия дает возможность исследователям, работа которых связана с созданием и практическим применением методов биоинформатики и компьютерного дизайна более эффективных и безопасных лекарств, обменяться информацией о последних достижениях и обсудить перспективы развития этой мультидисциплинарной области науки в будущем.

Традиционно значительная часть научных сессий Симпозиума, включая конкурс молодых ученых, проводилась в конференц-зале ИБМХ. В 2021 году, учитывая ситуацию с пандемией COVID-19, Симпозиум будет проведен в онлайн режиме, что позволит организовать пленарные лекции авторитетных ученых, работающих в Германии, Франции и США. Среди зарегистрировавшихся участников Симпозиума ученые, аспиранты и студенты из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Волгограда, Новосибирска и ряда других регионов России.

Рассматриваемая в рамках Симпозиума тематика особенно важна в связи с активным участием ИБМХ в создании и развитии Научного центра мирового уровня (НЦМУ) «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» в рамках Национального проекта «Наука». Это глобальный проект по цифровизации здравоохранения и управлению здоровьем, который будет реализован в период с 2020 по 2025 годы участниками Консорциума. Основным результатом деятельности ИБМХ в рамках этого проекта станет формирование протеомного и метаболомного профиля пациентов с онкологическими заболеваниями на основе данных, полученных методами масс-спектрометрического анализа и с применением молекулярных детекторов. В рамках данного проекта в ИБМХ будет разработана информационно-цифровая платформа, предназначенная для аккумуляции и анализа полученных данных, а также для интеграции полученных знаний в структуру «цифровых двойников заболевания», которая будет создана участниками Консорциума для оптимизации принятия медицинскими работниками решения относительно стратегии и тактики лечения с применением современных средств фармакотерапии и учетом индивидуальных особенностей пациента.

Желаем всем участникам XXVII Симпозиума «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств» приобретения новых знаний, плодотворных научных дискуссий, инициации оригинальных направлений исследований, обретения новых партнеров для реализации совместных проектов.

Исполняющая обязанности директора ИБМХ,
д.б.н. Елена Пономаренко



Дорогие коллеги!

Рады приветствовать Вас в качестве участников XXVII Симпозиума «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств».

Сейчас все мы живем и трудимся в крайне непростых условиях, обусловленных пандемией коронавирусной инфекции. Со всей очевидностью стало ясно, что возникающие глобальные угрозы здоровью людей будут повторяться и в будущем. Один из ключевых вопросов в сложившейся ситуации – быстрая разработка и внедрение в медицинскую практику новых – часто инновационных – лекарств для успешной борьбы со вновь возникающими патологиями и меняющимися на их фоне известными заболеваниями. Для решения этой гигантской сложности задачи требуется не только мобилизация уже имеющихся интеллектуальных и материальных ресурсов, но также создание новых подходов к поиску и разработке лекарств.

Как показывает практика борьбы с социально значимыми заболеваниями последних лет и, особенно, COVID-19, огромную роль в разработке физиологически активных соединений играет применение мультидисциплинарных подходов биоинформатики и компьютерных технологий в целом. Эти методы позволяют обрабатывать огромные массивы биомедицинских данных *in silico,* идентифицировать перспективные молекулярные мишени, выявлять количественные взаимосвязи «структура-активность», строить и валидировать прогностические модели, осуществлять рациональный молекулярный дизайн соединений-лидеров, и предоставлять обоснованные рекомендации медицинским химикам, фармакологам, токсикологам, врачам и регистрационным органам по оптимизации разработки, тестирования и применения лекарств.

Таким образом, тематика нашего Симпозиума и все мы находимся на переднем крае начавшейся затяжной борьбы с патологиями глобального масштаба!

Давайте используем дискуссионную площадку Симпозиума для обмена оригинальными научными идеями, интересными методическими решениями и прорывными мультидисциплинарными технологиями. Это позволит усовершенствовать уже ведущиеся разработки, наладить новые творческие связи и, как следствие, повысить эффективность компьютерных технологий создания новых лекарств. Онлайн-формат предоставляет для этого уникальные возможности, включая выступления наших уважаемых коллег со всего мира.

Добро пожаловать на заседания XXVII Симпозиума «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств»! Желаем интересной и плодотворной работы!

член-корреспондент РАН В.В. Поройков

профессор Р.Г. Ефремов

Dear Colleagues!

We are pleased to welcome you as participants of the XXVII Symposium "Bioinformatics and Computer-aided Drug Design".

Now all of us live and work in challenging conditions caused by coronavirus pandemics. It has become evident that the emerging global threats to human health will continue to recur in the future. One of the critical issues in this situation is the rapid development and introduction into the medical practice of new - often innovative - medicines for the successful fight against newly emerging pathologies and known diseases, which manifestation is significantly changed due to these "newcomers". Solving this enormous task requires the mobilization of existing intellectual and material resources and the creation of new approaches to the discovery and development of new medicines.

As the practice of combating socially significant diseases in recent years, and especially COVID-19, shows, the use of multidisciplinary approaches of bioinformatics and computer-aided technologies in general plays a critical role in developing physiologically active compounds. These methods allow in silico processing big biomedical data, identifying promising molecular targets, elaborating quantitative structure-activity relationships, building and validating predictive models, and implementing lead compounds' rational molecular design. Altogether, this provides valid recommendations to medicinal chemists, pharmacologists, toxicologists, physicians, and registration authorities to optimize drug development, testing, and use.

Thus, our Symposium's topic and all of us are at the forefront of the ongoing protracted fight against global scale pathologies!

Let's use the Symposium discussion platform to exchange original scientific ideas, attractive methodological solutions, and breakthrough multidisciplinary technologies. The meeting will allow us to improve existing developments, establish new creative connections, and, as a result, increase the efficiency of computer technologies for the discovery of new medicines. The online format provides unique opportunities for this, including talks given by our authoritative colleagues from all over the world.

Welcome to the sessions of the XXVII Symposium "Bioinformatics and Computer-aided Drug Design"! We wish you exciting and fruitful work!

Vladimir Poroikov

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Prof. Dr.

Roman Efremov

Prof. Dr.

Clarivate Cortellis™

Metacore

Разработка лекарственных средств требует фундаментального понимания действия препарата на болезнь на молекулярном уровне. Для сбора из разных источников и обработки такой информации требуются значительные ресурсы. MetaCore — это решение Cortellis, предоставляющее доступ к высококачественной информации в области биологических систем в контексте сигнальных путей, а также к необходимым данным и аналитике, позволяющим избежать неудачной разработки лекарств и ускорить процесс ваших научных исследований. Этот инструмент позволяет экономить время на понимание механизма заболевания, механизма препарата, на поиск или валидацию терапевтических мишеней, а также биомаркеров, которые впоследствии можно использовать в клинических испытаниях.

Университеты и исследовательские центры выбирают Metacore, потому что он помогает:

- Понять заболевание или механизм воздействия того или иного препарата на молекулярном уровне
- Расширить возможности биологов при анализе собственных данных
- Быстро находить и подтверждать гипотезы, касающиеся мишеней, биомаркеров и механизмов действия препарата
- Более глубоко понимать разные аспекты мультиомики в контексте диапазона терапевтического применения препарата
- Сэкономить средства за счет сокращения усилий, затраченных на неперспективные исследования
- Повысить эффективность работы и сэкономить время для других задач

Cortellis Drug Discovery Intelligence

Уникальный ресурс компании Clarivate обеспечивает исследователей достоверной и детальной информацией, которая необходима ученым и специалистам в процессе поиска и разработки новых лекарственных препаратов. Сервис CDDI используют химические, фармацевтические и биотехнологические компании по всему миру, от крупных транснациональных концернов до сравнительно небольших узкоспециализированных научно-исследовательских организаций. Качество и удобство использования CDDI высоко оценено специалистами различного профиля, включая молекулярных биологов, медицинских химиков, фармакологов, токсикологов, а также информационными работниками и патентоведами, руководителями отделов исследований и разработок, и др.

Cortellis Drug Discovery Intelligence помогает исследователям:

- Быстро получить актуальную информацию по терапевтическим мишеням: терапевтическое применение, компании и организации, типы препаратов и т.д.
- Провести анализ экспериментальных данных по биологической активности химических соединений, позволяющий понять биологическую активность.
- Оценить установленные взаимосвязи между мишенью и болезнью, благодаря наличию доступа ко всем фармакологическим веществам, взаимодействующим с к конкретной мишенью.
- Сравнить собственные разработки с препаратами конкурентов: выявить сильные и слабые стороны потенциального препарата на основе сопоставления фармакологических и фармакокинетических данных.
- Быстро идентифицировать экспериментальные модели и системы, используемые для тестирования разрабатываемых препаратов.
- Быть в курсе самых последних терапевтических разработок и постоянно отслеживать программы развития конкурентов.
- Изучить существующую/ будущую конкуренцию на рынке: фармакокинетические параметры конкурентов (дозировка, Cmax, T1/2, AUC, и т.д.); идентифицировать слабые стороны конкурентов.
- Быстро проанализировать и проверить источник информации, такой как: научная статья, патент или данные с профильных конференций.

С более подробной информацией о том, как ускорить инновационные процессы с помощью MetaCore и Cortellis Drug Discovery Intelligence, можно ознакомиться на сайте:

clarivate.com/cortellis

© Clarivate, 2021 г. Название Clarivate, логотип компании, а также иные приведенные в настоящей публикации товарные знаки принадлежат непосредственным владельцам и используются по лицензии.

Научная программа

Понедельник, 5 апреля			
Председатели: *Поройков Владимир Васильевич, Ефремов Роман Гербертович*			
Пленарные доклады			
09:30	10:00	Открытие Симпозиума	
10:00	10:30	Егоров Алексей Михайлович	АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ БЕТА-ЛАКТАМАЗ ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ
10:30	11:00	Немухин Александр Владимирович	КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРОЦЕССОВ С УЧАСТИЕМ КОМПОНЕНТОВ ВИРУСА SARS-COV-2
Устные доклады			
11:00	11:20	Хренова Мария Григорьевна	МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ГИДРОЛИЗА АНТИБИОТИКОВ МЕТАЛЛО-В-ЛАКТАМАЗАМИ И ИНГИБИРОВАНИЕ ЭТИХ ФЕРМЕНТОВ
11:20	11:40	Бибилашвили Роберт Шалвович	МОДЕЛИРОВАНИЕ ПЕПТИДНЫХ ИНГИБИТОРОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ РЕЦЕПТОР-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ДОМЕНА ВИРУСА SARS-CoV-2 С КЛЕТОЧНЫМ РЕЦЕПТОРОМ ACE-2
11:40	12:00	Vladimir Sulimov	START OF ANTI-COVID-19 DRUG DESIGN USING INHIBITORS OF THE SARS-COV-2 MAIN PROTEASE
12:00	12:20	Поляков Игорь Вадимович	РАЗРАБОТКА И ТЕСТИРОВАНИЕ КМ/ММ ИНТЕРФЕЙСА NAMD/TERACHEM ДЛЯ РАСЧЕТОВ ПРОФИЛЕЙ СВОБОДНОЙ ЭНЕРГИИ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ
12:20	12:40	Маджидов Тимур Исмаилович	МНОГОВАРИАНТНОЕ ОБУЧЕНИЕ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ «СТРУКТУРА-СВОЙСТВО»
12:40	13:00	Кулакова Анна Михайловна	МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ ИНГИБИРОВАНИЯ ФЕРМЕНТА KRAS С ОНКОГЕННОЙ МУТАЦИЕЙ G12C СОЕДИНЕНИЕМ ARS-853

<u>Председатели:</u> Филимонов Дмитрий Алексеевич, Маджидов Тимур Исмаилович			
Пленарные доклады			
13:00	13:30	Alexander Kel	GENOME ENHANCER: NON-CODING GENOME GIVES CLUES TO ANTICANCER DRUG TREATMENT
13:30	14:00	Alexandre Varnek	CHEMOGRAPHY APPROACH TO CHEMICAL SPACE EXPLORATION
Устные доклады			
14:00	14:20	Орлов Алексей Александрович	CHEMOGRAPHY OF ANTIVIRAL STRUCTURE-ACTIVITY INFORMATION
14:20	14:40	Анашкина Анастасия Андреевна	MODELLING OF NEF INTERACTION WITH CALNEXIN AND ABCA1 REVEALED POTENTIAL INHIBITOR COMPOUNDS
14:40	15:00	Нилов Дмитрий Константинович	VSFILT – НОВЫЙ ИНСТРУМЕНТ СТРУКТУРНОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ДЛЯ ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА
15:00	15:20	Григорьева Татьяна Алексеевна	ПОТЕНЦИАЛ НУКЛЕОТИД-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ДОМЕНА В РАЗРАБОТКЕ ИНГИБИТОРОВ ABC ЭКСПОРТЕРОВ
15:20	15:40	Радченко Евгений Валерьевич	МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ДИЗАЙН МОНО- И БИСХРОМОФОРНЫХ КАРБОЦИАНИНОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ
15:40	16:00	Andrey Buglak	APPLICATION OF QSPR METHODOLOGY TO THE ANALYSIS OF PHOTOSENSITIZERS PHOTODYNAMIC ACTIVITY

Вторник, 6 апреля			
<u>Председатели:</u> Веселовский Александр Владимирович, Палюлин Владимир Александрович			
Пленарные доклады			
10:00	10:30	Габибов Александр Габибович	ДИЗАЙН СПЕЦИФИЧЕСКИХ АНТИТЕЛ НА ОСНОВЕ QM/MM ПОДХОДА
10:30	11:00	Ильина Елена Николаевна	МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА И МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ
Конкурс молодых ученых			
11:00	11:15	Арзуманян Виктория Арменовна	ОЦЕНКА ГЕТЕРОГЕННОСТИ ТРАНСКРИПТОМОВ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ HEPG2
11:15	11:30	Бизюкова Надежда Юрьевна	ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГЕНОВ, ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ДЛЯ ПРОГРЕССИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, НА ОСНОВЕ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО АНАЛИЗА ТЕКСТОВ
11:30	11:45	Хадеева Лилия Равилевна	ВЛИЯНИЕ ОСТАКА ASN676 НА СВОЙСТВА ПОРЫ ИОННОГО КАНАЛА TRPV1
11:45	12:00	Голубева Арина Владимировна	ПОИСК IN SILICO ИНГИБИТОРОВ LPS-ИНТОКСИКАЦИИ С ПРЯМОЙ F2A-АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
12:00	12:15	Задорожный Антон Дмитриевич	КОМПЬЮТЕРНАЯ ОЦЕНКА ПАТОГЕННОСТИ ЗАМЕН АМИНОКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ НА ОСНОВЕ MNA ДЕСКРИПТОРОВ ПЕПТИДОВ ОТДЕЛЬНЫХ БЕЛКОВ И БАЙЕСОВСКОГО ПОДХОДА
12:15	12:30	Ионов Никита Сергеевич	ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОЦЕНОК *IN SILICO* ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА ФАРМКОМПОЗИЦИИ, ЦИТОТОКСИЧНОЙ В ОТНОШЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК
12:30	12:45	Камарян Виктор Самвелович	IN SILICO СКРИНИНГ И ДОКИНГ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АКТИВАТОРОВ TRPC6 НА ОСНОВЕ ФАРМАКОФОРА N-N- ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРАЗИНОВ
12:45	13:00	Kniga Artem	MOLECULAR MODELING OF TCR-PMHC COMPLEXES
13:00	13:15	Королева Анастасия Руслановна	ОЦЕНКА *IN SILICO* ВКЛАДА КИНАЗ-ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ В СНИЖЕНИИ LPS-ИНТОКСИКАЦИИ
13:15	13:30	Короткевич Евгения Игоревна	ВЕБ-ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННО-ПОДОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ
<u>Председатели:</u> Васильев Павел Михайлович, Трибулович Вячеслав Генрихович			

Пленарные доклады			
13:30	14:00	Филимонов Дмитрий Алексеевич	ПРОГНОЗ СПЕКТРОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ
14:00	14:30	Igor Tetko	RECENT ADVANCES IN MACHINE LEARNING FOR ADMETOX PREDICTION
Конкурс молодых ученых			
14:30	14:45	Кривицкая Александра Вячеславовна	БОРОНОВЫЕ КИСЛОТЫ КАК ИНИБИТОРУЮЩИЕ АГЕНТЫ МЕТАЛЛО-β-ЛАКТАМАЗЫ NDM-1
14:45	15:00	Макичян Ани Тиграновна	IN SILICO SCREENING AND MOLECULAR DOCKING STUDY OF CHOLINESTERASE INHIBITORS BASED ON PHARMACOPHORE OF CHROMOPHORE OF GREEN FLUORESCENT PROTEIN
15:00	15:15	Matveieva Mariia	BENCHMARKS FOR INTERPRETATION OF QSAR MODELS
15:15	15:30	Перфильев Максим	КОРРЕЛЯЦИОННАЯ СЕТЬ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ, РЕГУЛИРУЮЩИХ СНИЖЕНИЕ LPS-ИНТОКСИКАЦИИ
15:30	15:45	Савосина Полина Игоревна	ВЕБ-СЕРВИС ДЛЯ ОЦЕНКИ СХОДСТВА ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ИЗВЕСТНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ
15:45	16:00	Семенова Екатерина Владимировна	О ВОЗМОЖНЫХ ВЗАИМОСВЯЗЯХ АКТИВНОСТИ ХИРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ХИРАЛЬНЫХ СТРУКТУР БИОМАКРОМОЛЕКУЛ-МИШЕНЕЙ
16:00	16:15	Тальдаев Амир Халилевич	СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛАНТИБИОТИКОВ НИЗИНОВОГО ТИПА В ВОДЕ: ИССЛЕДОВАНИЕ IN SILICO
16:15	16:30	Фатыхова Аделия	ПЛАТФОРМА ДЛЯ ДИЗАЙНА СИНТЕЗА МОЛЕКУЛ С ЗАДАННЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ
16:30	16:45	Фомина Анастасия Дмитриевна	ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАЗЫ 3CLPRO КОРОНАВИРУСА SARS-COV-2 НА ОСНОВЕ АНСАМБЛЕВОГО ДОКИНГА
16:45	17:00	Фроленко Василиса Сергеевна	ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ИНГИБИТОРОВ МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА НА ОСНОВЕ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ
17:00	17:15	Васильева Варвара Олеговна	ТОПОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕСКРИПТОРЫ В ЗАДАЧЕ «СТРУКТУРА-СВОЙСТВО» ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НА ОБОБЩЕННЫХ ДЕРЕВЬЯХ РЕШЕНИЙ
17:15	17:30	Костюк Клим Алексеевич	ВЛИЯНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА НА «МОЗАИЧНОСТЬ» ПОВЕРХНОСТИ ЛИПИДНОГО БИСЛОЯ

Среда, 7 апреля			
Председатели: *Осолодкин Дмитрий Иванович, Pavel Polishchuk*			
Пленарные доклады			
14:00	14:30	Jerome Golebiowski	DRAW ME AN ODOR! PROTEOCHEMOMETRICS OF OLFACTION
14:30	15:00	Палюлин Владимир Александрович	ДИЗАЙН НОВЫХ МОДУЛЯТОРОВ ИОНОТРОПНЫХ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ
Устные доклады			
15:00	15:20	Васильев Павел Михайлович	СЕТЕВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СИСТЕМНОЙ МУЛЬТИТАРГЕТНОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ
15:20	15:40	Зефиров Николай Алексеевич	КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ И РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИМИТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ВЛИЯНИЯ НА СЕТЬ МИКРОТРУБОЧЕК ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК НОВЫХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ПОДОФИЛЛОТОКСИНА
15:40	16:00	Галзитская Оксана Валериановна	АМИЛОИДОГЕННЫЕ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПЕПТИДОВ, СИНТЕЗИРОВАННЫХ НА ОСНОВЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ РИБОСОМНОГО БЕЛКА S1
16:00	16:20	Махаева Галина Файвелевна	ДИЗАЙН МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА НА ОСНОВЕ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗ
16:20	16:40	Maria Sorokina	CHASING NATURAL PRODUCTS: THE COLLECTION OF OPEN NATURAL PRODUCTS (COCONUT)
16:40	17:00	Литвинов Роман Александрович	КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКАЯ НЕЙРОСЕТЕВАЯ QSAR-МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА АНТИГЛИКИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОЛОТРИАЗИНА
Председатели: *Лагунин Алексей Александрович, Поройков Владимир Васильевич*			
Устные доклады			
17:00	17:20	Ipsa Singh	DEVELOPMENT OF NOVEL ANTICANCER DRUGS USING IN SILICO STUDIES ON AURORA KINASE B USING PUBCHEM DATABASE
17:20	17:40	Тиньков Олег Викторович	QSAR АНАЛИЗ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПРОВЕРКА ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ HDAC

17:40	18:00	Бессонова Татьяна Александровна	ПОИСК НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ЛИГАНДОВ, ИНГИБИРУЮЩИХ ФОРМИРОВАНИЕ БИОПЛЕНОК E. COLI
18:00	18:20	Иванов Сергей Михайлович	ПРЕДСКАЗАНИЕ ВЫРАЖЕННОЙ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ПОМОЩИ АНАЛИЗА СВЯЗЕЙ «СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ» С УЧЕТОМ ДОЗЫ И СПОСОБА ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВ
18:20	18:40	Юрий Львович Орлов	РЕКОНСТРУКЦИЯ ГЕННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ПОИСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПРИМЕРЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА
18:40	19:00	Унанян Лерник	*IN SILICO* ПРЕДСКАЗАНИЯ БИОАКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ИЗОНИАЗИДОВ
Пленарные доклады			
19:00	19:30	Alexander Tropsha	BIOMEDICAL KNOWLEDGE GRAPHS: DEVELOPMENT AND APPLICATION TO DRUG DISCOVERY AND REPURPOSING
19:30	20:00	Gennady Verkhivker	COMPUTATIONAL STRUCTURAL BIOLOGY AND BIOINFORMATICS STUDIES OF THE SARS-COV-2 SPIKE PROTEINS: PROBING MOLECULAR MECHANISMS OF INFECTIVITY AND ANTIBODY-INDUCED NEUTRALIZATION THROUGH ALLOSTERIC DRUG DISCOVERY
20:00	20:30	Подведение итогов Симпозиума	

ПЛЕНАРНЫЕ ЛЕКЦИИ

АЛЛОСТЕРИЧЕСКИЕ ИНГИБИТОРЫ БЕТА-ЛАКТАМАЗ ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ БАКТЕРИЙ К АНТИБИОТИКАМ

***А.М. Егоров*, М.Ю. Рубцова, В.Г. Григоренко**

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия

β-Лактамные антибиотики составляют около 60% от всех выпускаемых антибиотиков и, благодаря своей высокой активности и минимальным побочным эффектам, широко используются для лечения различных инфекционных заболеваний человека и животных, включающих тяжелые госпитальные инфекции. Однако глобальное распространение бактерий, резистентных к бета-лактамам, привело к их клинической неэффективности. Согласно отчету Всемирной организации здравоохранения устойчивость к антимикробным препаратам была названа одной из десяти основных угроз здоровью населения во всем мире. В результате «жизненный цикл» в практической медицине многих бета-лактамов оказался ограниченным, а создание новых соединений этого класса антибактериальных препаратов фатально сократилось. Преимущественным механизмом устойчивости бактерий к бета-лактамам является синтез бета-лактамаз (БЛ), включающих сериновые и металло-ферменты, которые разрушают бета-лактамное кольцо антибиотиков. Поиск эффективных способов ингибирования БЛ является важнейшей задачей.

К ингибиторам I поколения БЛ относятся соединения на основе сульфонов и оксапенемов (клавулановая кислота, сульбактам и тазобактам), имеющие в структуре бета-лактамное кольцо и действующие по механизму конкурентного ингибирования. Выбор данных ингибиторов основан на образовании стабильного ацил-ферментный комплекса, не подверженного деацилированию. Однако, комбинации данных ингибиторов с пенициллинами и цефалоспоринами характеризуются ограниченной специфичностью в отношении БЛ разных молекулярных классов, более того у бактерий развивается резистентность к этим ингибиторам.

Современными подходами к разработке ингибиторов являются компьютерное моделирование и анализ структурных моделей БЛ, докинг и виртуальный скрининг лигандов. Применение этих технологий позволяет находить новые мишени ингибирования БЛ и новые аллостерические ингибиторы. Методом виртуального скрининга на основе изменения структурного остова лигандов были найдены новые не бета-лактамные ингибиторы сериновых БЛ. Другим подходом является поиск поверхностных «горячих точек» белковой глобулы БЛ на основе структурного моделирования и изучения функциональных особенностей ферментов. В качестве таких мишеней интерес представляют подвижные петли белковой глобулы БЛ, мутации в которых способствуют изменению каталитических функций и появлению ферментов с новыми свойствами. У сериновых БЛ такой мишенью может являться Ω-петля, расположенная у входа в активный центр. Пространственная конформация петли одинакова у БЛ класса А, что позволило провести ее структурный анализ, выбрать потенциальные мишени, проанализировать связывание различных лигандов методом молекулярного докинга и предложить новые модели ингибиторов. Потенциальные петли-мишени ингибирования обнаружены и у металло-БЛ.

Использование карбапенемов для лечения тяжелых внутрибольничных инфекций привело к появлению новых БЛ и снижению эффективности как ранних, так и новых бета-лактамов. Возвращение этой важной группы антибактериальных препаратов в клиническую практику возможно при использовании комбинаций цефалоспоринов и карбапенемов с ингибиторами не бета-лактамной природы. Последним достижением в этой области является использование комбинаций бета-лактамов с ингибитором группы диазобициклооктанов авибактамом.

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПРОЦЕССОВ С УЧАСТИЕМ КОМПОНЕНТОВ ВИРУСА SARS-CoV-2

***А.В. Немухин*[1,2], *Б.Л. Григоренко*[1,2], *С.В. Лущекина*[2], *И.В. Поляков*[1,2], *М.Г. Хренова*[1,3]**

[1]*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;*
[2]*Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия;*
[3]*Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Москва, Россия*

В докладе обсуждаются результаты компьютерного моделирования взаимодействий молекул потенциальных лекарственных препаратов с ферментами вируса SARS-CoV-2. Основное внимание уделяется популярным мишеням – основной протеазе M^{pro} и РНК-зависимой РНК-полимеразе.

Ингибирование цистеиновой протеазы M^{pro} может быть достигнуто за счет нековалентного связывания лиганда на поверхности белка или за счет химической реакции химического соединения с каталитическим аминокислотным остатком цистеина Cys145 в активном центре фермента. Оба направления ингибирования M^{pro} активно исследуются экспериментально и методами компьютерного моделирования. В нашей работе [1] были предложены варианты ингибиторов, способных как к нековалентному, так и к ковалентному связыванию с M^{pro}. В первом случае для анализа взаимодействия белок-лиганд использовались методы докинга и молекулярной динамики (МД). Для моделирования ковалентного ингибирования использовались методы квантовой химии и квантовой механики/молекулярной механики (КМ/ММ). Были рассчитаны энергетические профили химических реакций с определением структур комплексов фермента с субстратами и продуктами реакций, интермедиатов и переходных состояний. Показано, что предложенные соединения могут эффективно связывать остаток Cys145 и блокировать фермент.

Субстратная специфичность M^{pro} была исследована при расчетах динамики фермент-субстратных комплексов методами МД с потенциалами КМ/ММ [2]. Показано, что при заменах аминокислотного остатка Leu в позиции P2 пептидного субстрата M^{pro} происходит уменьшение фракции реакционных фермент-субстратных комплексов, что хорошо коррелирует с наблюдаемым уменьшением скорости расщепления полипептида ферментом.

Методами молекулярной механики и молекулярной динамики построена модель многодоменного комплекса, объясняющая механизм ингибирующего действия фавипиравира на РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp) коронавируса SARS-CoV-2 [3]. В качестве начальных атомных координат использованы данные криоэлектронной микроскопии для апо-формы RdRp из SARS-CoV-2 и данные по структуре RdRp вируса гепатита С. После соответствующих замен сконструирован комплекс RdRp (белки nsp12, nsp8, nsp7), содержащий также цепочки РНК, и потенциальный ингибитор фермента - фавипиравир. Показано, что фавипиравир в форме рибозатрифосфата может встраиваться в комплекс nsp12-nsp7-nsp8 с цепочками РНК и конкурировать с природными нуклеотидами в реакции наращивания цепи. Полученная структура активного центра фермента позволяет объяснить катализируемую ферментом реакцию разрыва связи фосфор-кислород (P^A-O^{3A}) в молекуле ингибитора.

Работы выполнены при частичной финансовой поддержке Российского научного фонда (проект 19-73-20032).

1. Nemukhin, A.V., Grigorenko, B.L., Polyakov, I.V., Lushchekina, S.V. (2020) *Supercomputing Frontiers and Innovations*, 7(3), 25.
2. Khrenova, M.G., Tsirelson, V.G., Nemukhin, A.V. (2020) *Physical Chemistry Chemical Physics*, 22, 19069.
3. Поляков И.В., Григоренко Б.Л., Немухин А.В. (2021) *Химическая физика*, 40(2), 44.

GENOME ENHANCER: NON-CODING GENOME GIVES CLUES TO ANTICANCER DRUG TREATMENT

D. Stelmashenko[1,2], O. Kel-Margoulis[1], S. Aplako[3], A. Kel[1,2,4]

[1]geneXplain GmbH, Wolfenbüttel, Germany;
[2]biosoft.ru, Novosibirsk, Russia;
[3]City Hospital no.40, St. Petersburg, Russia;
[4]Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk, Russia

The development of omics technologies and emerging of targeted therapies have opened a new era in the medicine of 21st century - the era of personalized medicine based on identification of the precise molecular mechanism of a certain pathology in a concrete patient. Personalized medicine and targeted therapy play a very special role in cancer diseases as it has been widely shown in multiple studies that the same types of cancer in two different patients can appear to be very different in their origins and mechanisms and therefore responding differently to the same treatment. Development of personalized drug target identification algorithm based on the patient omics data analysis would solve this problem of optimal therapy selection and would bring the cancer treatment strategy to a completely new level. Our work aims to introduce an algorithm for reconstruction of the molecular mechanism of a certain pathology and selection of effective therapies based on the personalized model of the disease. The drug target identification algorithm introduced in this work can be applied for various types of omics data. For illustrating the algorithm in the current study, we will show its application example on the basis of RNA-seq data of colorectal cancer tumor sequencing. We analyzed RNA-seq data of the patients with the good and pure response to standard therapy and revealed differentially expressed genes (DEGs) in the tumor compared to normal surrounding tissue. We applied *Upstream Analysis* algorithm [1] for identification of key master-regulators responsible for pathologic gene regulation in cancer cells of the studied cases. The analysis comprised of three main steps: 1) AI-based algorithm to scan promoters of DEGs using TRANSFAC database and to identify complexes of transcription factors (TF), which regulate DEGs; 2) a graph search algorithm using TRANSPATH database to identify common regulators of the TFs selected on the previous step as potential drug targets; 3) effective treatments are then selected for the identified drug targets, on the basis of HumanPSD database, containing the information about the approved drugs, as well as the therapies under development, and their targets. This algorithm is available at the Genome Enhancer web site (ge.genexplain.com).

The performed analysis revealed that the studied patient cases had rather different mechanism of carcinogenesis that involve fairly different although partially overlapping sets of master regulators in the molecular circuits that control activity of the gene expression in these tumors. Based on the revealed master regulators our algorithm proposed highly tuned personalized prospective drug treatment for the different patients with various cancer progression. The target-oriented approach towards treatment prescription accelerates the off-label drug usage and enables effective treatment selection for clinically complicated cases with no obvious treatment options.

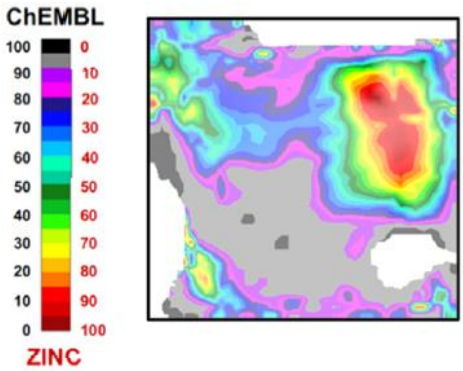
1. Kel, A., Boyarskikh, U., Stegmaier, P. et al. (2019) *BMC Bioinformatics*, 20, 119.

CHEMOGRAPHY CONCEPT IN CHEMICAL SPACE EXPLORATION

A. Varnek

Laboratory of Chemoinformatics, University of Strasbourg, Strasbourg, France

Huge volume of biomedical data in chemistry and life sciences requires development of new methods and approaches for their analysis. Nowadays, some 200 million compounds are recorded in public and commercial databases and this is still a very small portion of chemical universe estimated as~ 10^{33} drug-like molecules [1], which could potentially be synthesized. *Chemography* is a relatively new field dealing with visualization, analysis and modeling of chemical data. Its implementation in Generative Topographic Mapping (GTM) method is particularly well suited to treat big chemical data [3]. In GTM, compounds encoded by *N* molecular descriptors are represented on two-dimensional maps, which can be efficiently used for chemical data visualization and analysis, prediction of physico-chemical properties or biological activities, comparison of large databases of chemical compounds, drugs repurposing and virtual screening [2]. Being integrated with LSTM encoencoder, GTM can also be used for automatized generation of chemical structures with dezired properties [4] and new chemical transformations [5]. Some examples of GTM application to discovery of new molecules and reactions will be discussed.



This map accomodates >515 M structures of drug-like compounds from ZINC and ChEMBL databases [3]. One can see that compared to ChEMBL, large ZINC database occupies relatively small area in the chemical space.

1. Polishchuk, P.G., Madzhidov, T.I., Varnek, A. (2013) *Comput. Aided Mol. Des.*, 27:675–679.
2. Horvath, D., Marcou, G., Varnek A. (2019) *Drug Discovery Today: Technology*, 32–33, 99-107.
3. Zabolotna, Y., Lin, A., Horvath, D., Marcou, G., Volochnyuk, D., Varnek, A. (2021) *J. Chem. Inf. Model.*, 61(1), 179–188.
4. Sattarov, B., Baskin, I., Horvath, D., Marcou, G., Bjerrum, E.J., Varnek, A. J. (2019) *Chem. Inf. Model.*, 59(3), 1182-1196.
5. Bort, W., Baskin, I., Gimadiev, T., Mukanov, A., Nugmanov, R., Sidorov, P., Marcou, G., Horvath, D., Klimchuk, O., Madzhidov, T., Varnek, A. (2021) *Nature Scientific Reports*, 11, 3178

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА И МЕТАБОЛИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Е.Н. Ильина

Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины, Москва, Россия

В курсе физиологии человека кишечник традиционно рассматривают как метаболически активный орган, активность которого связывают в первую очередь с продукцией многочисленных пищеварительных ферментов. Развитие технологий молекулярного анализа позволило существенно детализировать эту картину, в первую очередь за счет расшифровки метаболического потенциала кишечной микробиоты. Данные многочисленных метагеномных исследований свидетельствуют, что количество эукариотических и бактериальных клеток в организме человека сопоставимо - около $3.0 \cdot 10^{13}$ (Sender R. et al., 2016), при этом количество генов в метагеноме кишечника человека составляет около 530000 против 30000 в геноме человека (Qin J. et al. 2010). Согласно теории функциональной избыточности (Moya et al., 2016), кишечная экосистема образована «бактериальным супервидом» с очень большим геномом, состоящим из широко расходящихся микробных линий, чьи геномы содержат функционально сходные наборы генов, которые могут привести к возникновению согласованного единого метаболического исхода. Очевидно, что микробиота кишечника оказывает как прямое, так и опосредованное влияние на метаболизм лекарственных препаратов и ксенобиотиков, что может сказаться на их эффективности и токсичности. Обнаружено, что ксенобиотики, вводимые перорально, могут метаболизироваться кишечными микробными ферментами, прежде чем всасываться из желудочно-кишечного тракта в кровь. Метаболические реакции, выполняемые микробиотой кишечника, значительно отличаются от метаболических реакций печени, обеспечивая модификацию лекарственных препаратов путем ацетилирования, деацетилирования, декарбоксилирования, дегидроксилирования, деметилирования, дегалогенирования и др.

Наиболее известным примером активации пролекарства с помощью бактериальной флоры кишечника является метаболизм пронтозила и неопронтозила, что приводит к высвобождению активного компонента - сульфаниламида. Некоторые известные препараты, такие как ацетаминофен, амлодипин, хлорамфеникол, дигоксин, ловастатин и сульфасалазин, также подвержены влиянию кишечного микробного метаболизма.

В недавнем исследовании *in vitro* продемонстрирована способность 76 штаммов бактерий из кишечника человека, представляющих 68 видов из основных таксономических групп бактерий, метаболизировать 271 лекарственный препарат (Zimmermann M. et al, 2019). Было обнаружено, что 176 из исследованных препаратов претерпели значительные метаболические изменения, вызванные хотя бы одним бактериальным штаммом, что привело к снижению уровня активности молекулы препарата. Каждый протестированный штамм бактерий метаболизировал хотя бы некоторые из препаратов. При этом количество препаратов на штамм варьировалось от 11 до 95. Учитывая, что авторы тестировали широко репрезентативную группу лекарственных средств, масштабы этих результатов примечательны, поскольку они повышают вероятность того, что большинство лекарственных средств модифицируются микробиотой.

Несмотря на то, что метаболизм ксенобиотиков микробными ферментами кишечника до некоторой степени известен, информация о конкретной микрофлоре, опосредующей каждую метаболическую реакцию, всё ещё ограничена, в первую очередь, за отсутствием адекватной модели микробного сообщества кишечника, позволяющей накапливать экспериментальные данные для построения вычислительных моделей. Сегодня в исследовании метаболизма лекарственных средств активно используются микрофлюидные чипы, на которых функции различных органов и тканей, таких как печень, почки, легкие и кишечник, воспроизводятся в виде *in vitro* моделей, в форме 2D и 3D клеточных культур. Дополнение таких систем микробным сообществом позволит максимально приблизиться к моделированию *in vitro* сложных биологических процессов в интересах фармакологических исследований.

ПРОГНОЗ СПЕКТРОВ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ

***Д.А. Филимонов*, В.В. Поройков**

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия

Для лечения известных, малоизученных, орфанных и вновь возникающих заболеваний нужны безопасные и эффективные новые лекарственные препараты. Их создание требует знаний механизмов возникновения заболевания и молекулярных мишеней, вовлеченных в патологические процессы. Совокупность данных о болезнях, мишенях и фармакологических эффектах лекарственно-подобных веществ с учетом всего многообразия их взаимосвязей составляют проблему Big Data, решение которой требует применения методов компьютерного конструирования лекарств.

Каждое фармакологически активное вещество может оказывать как терапевтическое, так и нежелательное побочное и токсическое действие, особенно с учетом его биотрансформации в организме человека. Вся совокупность возможных, проявляющихся при определенных условиях, биологических эффектов лекарственно-подобного вещества может быть названа его спектром биологической активности. Компьютерная оценка спектра биологической активности дает возможность определить наиболее перспективные направления для тестирования фармакологического действия конкретных веществ и отсеять потенциально опасные молекулы на ранних стадиях исследований. Свыше 30 лет нами осуществляется разработка и совершенствование компьютерной программы PASS (Prediction of Activity Spectra for Substances), предназначенной для прогнозирования спектра биологической активности вещества по структурной формуле его молекул. Нами созданы и совершенствуются как локальные версии программы PASS, так и свободно доступные в Интернет веб-ресурсы на основе PASS (http://way2drug.com): прогноз нескольких тысяч видов биологической активности, прогноз цитотоксичности для опухолевых и неопухолевых клеточных линий, прогноз канцерогенности, прогноз индуцированных органическими соединениями изменений профилей экспрессии генов, прогноз взаимодействия с ферментами метаболизма лекарств, в том числе прогноз сайтов метаболизма, а также прогноз принадлежности к субстратам и/или метаболитам этих ферментов.

Важный этап в компьютерном конструировании нового лекарственного препарата – виртуальный скрининг, анализ библиотек химических соединений, приводящий к формированию небольших наборов предположительно «активных» соединений. Если прогноз спектра биологической активности характеризует одно вещество по отношению ко многим мишеням, то виртуальный скрининг оценивает множество соединений по отношению к одной или немногим мишеням. Однако, единичной оценкой в обоих случаях является оценка взаимодействия пары «лиганд-мишень», поэтому анализ результатов прогноза спектров биологической активности и виртуального скрининга можно выполнять на основе одного общего принципа – все пары «лиганд-мишень» нужно упорядочить по убыванию значений оценок желательных свойств и анализировать этот список по порядку, начиная с самых «перспективных» пар, шаг за шагом.

Для целей виртуального скрининга нами разработана специальная технология высокопроизводительного прогноза спектров биологической активности, в том числе на основе вычисления оценок молекулярного сходства между соединениями-образцами и соединениями из библиотек химических соединений, в том числе, виртуальных.

Мы представим теоретическое обоснование и рассмотрим на конкретных примерах возможности и ограничения компьютерного прогнозирования спектров биологической активности и виртуального скрининга.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (гранты 14-15-00449, 19-15-00396).

RECENT ADVANCES IN MACHINE LEARNING FOR ADMETOX PREDICTION

I.V. Tetko

BIGCHEM GmbH, Institute of Structural Biology, Helmholtz Zentrum München, Germany;
A. Krestov Institute of Solution Chemistry of the Russian Academy of Sciences, Ivanovo, Russia

The report will overview the use of the ADMETox in industry using an example of Bayer [1]. The typical parameters and the increase of the quality of the models in this company over time will be overviewed. The influence and complementarity of data coming from public sources on the model quality will be exemplified [2]. The advantages of multi-task property modeling for prediction of chemical toxicity will be shown for prediction of 29 in vivo endpoints [3]. The OCHEM (http://ochem.eu) will be mentioned in this respect as database and modeling environment for model development and publishing.

The importance to use interpretable descriptors and more easily explainable models for some fields, such as regulatory acceptance of models, will be highlighted. Indeed, simpler models can sometimes provide similar performance to more complicated approaches and they should not be overlooked [4]. The impact of the actively developing descriptor-less approaches for prediction of biological and ADMETox properties as well new opportunities to interpret models based on these methods [5,6] will be highlighted. These approaches are part of Explainable AI [7,8] which has a goal to provide transparency, justification, informativeness and uncertainty estimation for predictions, that is very important for the drug discovery [9]. The perspectives for the development of the field will be summarized.

This study was supported with MSCA ITN EID BIGCHEM (http://bigchem.eu) and AIDD (http://ai-dd.eu) projects as well as with a mega-grant from the Russian Federation.

1. Göller, A. H. et al. (2020) *Drug Discov.* Today, 25, 1702-1709.
2. Tetko, I. V. et al.(2016) *J. Cheminform.*, 8, 2.
3. Sosnin, S. et al. (2019) *J. Chem. Inf. Model.*, 59, 1062-1072.
4. Wu, L. et al. (2021) *Chem. Res. Toxicol.*, 34, 541-549.
5. Karpov, P. et al. (2020) *J. Cheminform.*, 12, 17.
6. Jiménez-Luna, J. et al. (2021) *J. Chem. Inf. Model.* 61(3), 1083-1094.
7. Jiménez-Luna, J. et al. (2020) *Nature Machine Intelligence*, 2, 573-584.
8. Lipton, Z. C.(2018) *Communications of the ACM*, 61, 35-43.
9. Tetko, I. V.; Engkvist, O. J. (2020) *Cheminform.*, 12, 74.

DRAW ME AN ODOR! PROTEOCHEMOMETRICS OF OLFACTION

J. Golebiowski

CNRS GDR "Odorant Odor Olfaction", France;
Department of Brain and Cognitive Sciences, Daegu Gyeongbuk Institute of Science and Technology, Daegu, South Korea

Our ~400 types of G protein-coupled olfactory receptors (GPC)ORs are central to our perception of odors.

We have established a machine learning proteochemometric model to predict their responses to odorants. The machine learning model was constructed with the aid of site-directed mutagenesis, in vitro functional assays, and molecular simulations. Following the predictions, fifty-four new OR-odorant pairs were discovered and 20 receptors were deorphanized *in vitro*.

Our approach is not only useful to decipher olfaction, but it will also assist drug design targeting ORs expressed in non-olfactory tissues as well as other GPCRs.

ДИЗАЙН НОВЫХ МОДУЛЯТОРОВ ИОНОТРОПНЫХ ГЛУТАМАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

***В.А. Палюлин*[1,2], *М.И. Лавров*[1,2], *Д.С. Карлов*[1], *Е.В. Радченко*[1,2], *Н.С. Темнякова*[1], *А.А. Назарова*[1], *Д.А. Василенко*[1], *К.Н. Седенкова*[1,2], *Е.Б. Аверина*[1,2], *В.Л. Замойский*[2], *В.В. Григорьев*[1,2]**

[1]*Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия;*
[2]*Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Россия*

Глутаматергическая система играет ключевую роль в функционировании центральной нервной системы и в передаче нервных импульсов. Нарушения в работе этой системы приводят к различным патофизиологическим состояниям, включающим развитие деменции, ухудшение когнитивных функций и др. Ионотропные глутаматные рецепторы делятся на три типа (каждый из которых включает несколько подтипов) – NMDA-рецепторы, AMPA-рецепторы и каинатные рецепторы, названные так по их селективным агонистам. В настоящее время имеются данные рентгеноструктурных исследований с различными лигандами как для отдельных доменов, так и для почти полной структуры рецепторов нескольких подтипов. Нами были построены молекулярные модели всех известных подтипов упомянутых выше рецепторов и с помощью метода молекулярного докинга и моделирования молекулярной динамики проанализировано взаимодействие серии как известных, так и новых потенциальных лигандов с сайтами связывания модуляторов AMPA- и каинатных рецепторов различных подтипов. Выявлены особенности строения лигандов, влияющие на проявление ими положительного или отрицательного модуляторного эффекта, а также на эффективность их взаимодействия с сайтами связывания AMPA- и каинатных рецепторов.

Найдено несколько новых серий как положительных, так и отрицательных модуляторов AMPA- и каинатных рецепторов, проявляющих активность в субнаномолярных концентрациях по данным электрофизиологических исследований на клетках Пуркинье из мозжечка крыс. Исследования *in vitro* и *in vivo* на лабораторных животных подтвердили нейропротекторные и когнитивно-стимулирующие свойства для ряда исследованных веществ.

Работа поддержана грантом РНФ № 17-15-01455.

BIOMEDICAL KNOWLEDGE GRAPHS: DEVELOPMENT AND APPLICATION TO DRUG DISCOVERY AND REPURPOSING

A. Tropsha

UNC Eshelman School of Pharmacy, UNC Chapel Hill, Chapel Hill, USA

While a wealth of biomedical data is available today about genes, chemicals, drugs, biological pathways, clinical outcomes, and other biomedical entities, a significant challenge in the consumption and integration of such data is the inconsistent use of identifier systems, terminology, and expressions for the same entities and systems across "knowledge sources" (KS). Multiple curated "knowledgebases" (KBs) have been developed to harmonize data and express relationships between biomedical entities. To explore the rich and diverse knowledge within and across biomedical KS, we established the Reasoning Over Biomedical Objects in Knowledge-Oriented Pathways (ROBOKOP) "graph knowledgebase" (GKB) [1-3]. ROBOKOP is equipped with a user interface (UI), tools to support knowledge integration and harmonization, and reasoning algorithms designed to identify relevant mechanistic answers to user questions. The system aims to provide users with a mechanistic understanding of clinical observations or experimental research findings related to health and disease across biomedical domains. Users can pose questions to the ROBOKOP UI or directly query the underlying GKB and receive answers in the form of subgraphs that can then be explored. I will discuss the development and application of ROBOKOP to (i) establishing Clinical Outcome Pathways (COP) of drug action, and (ii) fueling drug repurposing hypotheses for rare diseases and the rational selection of synergistic drug combinations for COVID-19[4] and cancer.

1. Bizon, C.; Cox, S.; Balhoff, J.; Kebede, Y.; Wang, P.; Morton, K.; Fecho, K.; Tropsha, A. (2019) *J. Chem. Inf. Model.*, 59(12), 4968–4973.
2. Morton, K.; Wang, P.; Bizon, C.; Cox, S.; Balhoff, J.; Kebede, Y.; Fecho, K.; Tropsha, A. (2019) *Bioinformatics*, 35(24), 5382–5384.
3 ROBOKOP *https://robokop.renci.org/* (accessed Jan 21, 2021).
4. Bobrowski, T.; Chen, L.; Eastman, R. T.; Itkin, Z.; Shinn, P.; Chen, C. Z.; Guo, H.; Zheng, W.; Michael, S.; Simeonov, A.; Hall, M. D.; Zakharov, A. V.; Muratov, E. N. (2021) *Mol. Ther.*, 29 (2), 873–885.

COMPUTATIONAL BIOLOGY AND BIOINFORMATICS STUDIES OF THE SARS-COV-2 SPIKE PROTEINS: PROBING MOLECULAR MECHANISMS OF ANTIBODY-INDUCED NEUTRALIZATION AND ALLOSTERIC DRUG DISCOVERY

G.M. Verkhivker

Department of Biomedical and Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, Chapman University, Irvine, USA;
Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, University of California San Diego, San Diego, USA

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic associated with the severe acute respiratory syndrome (*SARS*) has been at the focal point of biomedical research. The structural and biochemical studies of the SARS-CoV-2 spike glycoproteins and complexes with highly potent antibodies have revealed multiple conformation-dependent epitopes highlighting the link between conformational plasticity of spike proteins and capacity for eliciting specific binding and broad neutralization responses. We have developed an integrated computational strategy that includes bioinformatics sequence and coevolutionary analysis, atomistic biophysical simulations and novel perturbation-based hierarchical network modeling of the SARS-CoV-2 spike complexes with antibodies targeting distinct epitopes to explore molecular mechanisms underlying binding-induced modulation of dynamics and allosteric signaling in the SARS-CoV-2 spike proteins. This computational approach was also used to examine molecular mechanisms underlying functional roles and effects of novel circulating mutational variants in the SARS-CoV-2 S protein targeting K417, N439, E484 and N501 residues. The results of our studies showed that antibody-escaping mutations can target allosteric hotspots with sufficient dynamic plasticity and evolutionary adaptability to modulate binding with the host receptor, while reducing efficiency of antibody recognition and compromising the long-range allosteric communications in the SARS-CoV-2 spike proteins. We suggest that SARS-CoV-2 S protein may function as a versatile and functionally adaptable allosteric machine that exploits plasticity of allosteric regulatory centers to generate escape mutants that fine-tune response to antibody binding without compromising activity of the spike protein. I will discuss allosteric regulatory mechanisms of SARS-CoV-2 S proteins and a strategy for therapeutic intervention of the SARS-CoV-2 spike binding with the host receptor by targeting allosteric hotspots of allosteric interactions in the SARS-CoV-2 proteins.

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МЕХАНИЗМОВ ГИДРОЛИЗА АНТИБИОТИКОВ МЕТАЛЛО-В-ЛАКТАМАЗАМИ И ИНГИБИРОВАНИЕ ЭТИХ ФЕРМЕНТОВ

***М.Г. Хренова*[1,2], *А.В. Кривицкая*[2], *В.Г. Григоренко*[1], *А.М. Егоров*[1]**

[1]*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия;*

[2]*Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Институт биохимии им. А.Н. Баха, Москва, Россия*

Металло-β-лактамазы (MBL) относятся к классу B β-лактамаз и содержат в активном центре один или два катиона цинка. Эти бактериальные ферменты инактивируют большинство антибиотиков за счёт гидролиза C–N связи четырехчленного цикла. Каталитической частицей является гидроксид анион в MBL, содержащих два катиона цинка в активном центре. Реакция гидролиза начинается с нуклеофильной атаки карбонильного углерода субстрата атомом кислорода OH^- и приводит к образованию тетраэдрического интермедиата. Далее происходит разрыв ковалентной C–N связи и перераспределение протонов в активном центре. Согласно экспериментальным исследованиям, протонирование продукта гидролиза происходит по атому азота в случае цефалоспориновых соединений и по атому углерода, если речь идет о карбапенемах. Однако в случае карбопенемов по спектральным данным возможно образование неустойчивого интермедиата, структуру которого не удается идентифицировать экспериментальными методами. Также необъясненным остается тот факт, что в случае разных MBL энантиомеры C-продуктов образуются в разных соотношениях. В рамках данной работы проведено молекулярное моделирование методами квантовой механики / молекулярной механики (КМ/ММ), а также молекулярной динамики с КМ/ММ потенциалами для определения всех элементарных стадий процессов. Оказалось, что в случае карбапенемов доминирующим является канал образования продуктов, протонированных по атому азота, а таутомеризация в C-продукт происходит уже в растворе. Изменяющийся энантиомерный состав в случае различных MBL связан с соотношением констант скоростей образования N- и C-продуктов.

Также методами молекулярного моделирования получены структуры комплексов MBL унитиолом. Это соединение уже применяется в медицинской практике как хелат, связывающий катионы тяжелых металлов в организме, и показала высокую ингибирующую способность к MBL. Эти исследования находятся в русле направления, связанного с перепрофилированием лекарственных препаратов, что существенно снижает затраты на их испытания и внедрение и ускоряет их попадание на рынок.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ им. М.В. Ломоносова при финансовой поддержке РНФ (проект № 18-74-10056).

ПЕПТИДНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ РЕЦЕПТОР-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ДОМЕНА ВИРУСА SARS-CoV-2 С КЛЕТОЧНЫМ РЕЦЕПТОРОМ ACE-2

***Р.Ш. Бибилашвили*[1], *М.В. Сидорова*[1], *У.С. Дудкина*[1], *Л.И. Козловская*[2,3], *Т.С. Ведехина*[4], *В.Н. Лазарев*[4], *Ю.И. Светлова*[4], *А.М. Варижук*[4], *А.М. Егоров*[2,5], *А.А. Ишмухаметов*[2,3], *Е.В. Парфенова*[1].**

[1]*Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии, Москва, Россия;*
[2]*Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, Москва, Россия;*
[3] *Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;*
[4]*Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины, Москва, Россия;*
[5]*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия*

В настоящее время применение компьютерных методов стало эффективным средством быстрого поиска потенциальных лекарственных средств. В нашей работе компьютерное моделирование было применено для выявления пептидов, имитирующих естественную мишень белка шипа (S) коронавируса SARS-CoV2 – клеточный рецептор ангиотензин превращающий фермент типа 2 (ACE2). На основании структуры комплекса рецептор-связывающего домена (RBD) S белка с ACE2 осуществлен дизайн химерных молекул, состоящих из двух 22-23-членных пептидов, связанных друг с другом дисульфидными связями. Химерная молекула (X1) представляла собой антипараллельный дисульфидный димер, в котором S-S связью были соединены краевые остатки цистеина в молекулах предшественников (h1) и (h2). В химерной молекуле (X2) дисульфидная связь находилась в середине молекулы каждого из пептидов-предшественников. Предшественники (h1) и (h2) моделировали аминокислотные последовательности α1- и α2-спиралей ACE2 соответственно, сохраняя большую часть аминокислотных остатков, участвующих во взаимодействии с RBD. Целью работы была оценка эффективности связывания химерных молекул с RBD в зависимости от серединного и краевого способов фиксации исходных пептидов (h1) и (h2). Расчеты структур пептидов, их комплексов друг с другом и с RBD проводили в основном в рамках программы AMBER в непроницаемой для молекул сфере с диаметром, вдвое превышающим максимальный линейный размер RBD. Докинг и молекулярная динамика проводились при различных температурах в 0.1 М водном растворе NaCl. Детали и ограничения использованных расчетных методов обсуждаются. Рассчитанные полипептиды были синтезированы твердофазным методом. Химерные молекулы получены направленным замыканием дисульфидных мостиков. Все соединения очищены оф-ВЭЖХ до 95-97% и охарактеризованы данными ВЭЖХ и MALDI-TOF масс-спектрометрии.

Оценка связывания пептидов с RBD SARS-CoV-2 проводилась с помощью микротермофореза с рекомбинантными доменами, соответствующими по последовательности исходному китайскому изоляту и британскому мутантному варианту. Связывание с исходным RBD было выявлено у трёх синтезированных пептидов: линейного (h2) и обоих химерных вариантов. Химерные пептиды также связывались с мутантным RBD с микромолярными константами. Также была оценена противовирусная активность данных пептидов на размножение SARS-CoV-2 в клетках Vero. Экспериментальные результаты соответствовали расчётным данным и показали существенную роль ковалентных сшивок между мономерами для связывания пептидов с RBD.

Работа выполнена при поддержке фонда РФФИ 20-04-60110.

START OF ANTI-COVID-19 DRUG DESIGN USING INHIBITORS OF THE SARS-COV-2 MAIN PROTEASE

A.V. Sulimov[1,2], O.V. Pyankov[3], Kh.S. Shikhaliev[4], D.C. Kutov[1,2], I.S.Ilin[1,2], D.N. Shcherbakov[3], V.B. Sulimov[1,2,5]

[1]Research Computer Center of Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;
[2]Moscow Center of Fundamental and Applied Mathematics, Moscow, Russia;
[3]State Research Centre of Virology and Biotechnology "Vector", Koltsovo, Russia;
[4]Faculty of Chemistry, Voronezh State University, Voronezh, Russia;
[5]Dimonta Ltd., Moscow, Russia

The COVID-19 pandemic showed up the urgent need in effective drugs suppressing the SARS-CoV-2 replication. The SARS-CoV-2 main protease, M^{pro}, is one of the well-known therapeutic targets, and we constructed its atomistic model on the base of the 6W63 PDB structure. This PDB structure does not contain missing atoms, has a good resolution of 2.10 Å, and a non-covalent inhibitor X77 with 7 torsions is bound and crystallized with M^{pro}. Self-docking of the native ligand X77 by the SOL program [1] is successful with the RMSD=1.31 Å between the best docked and crystallized ligand poses, and the SOL score of the native ligand is -6.3 kcal/mol. A database of compounds of Voronezh State University [2] is used for the virtual screening. The database contains a wide range of nitrogen-, oxygen- and sulfur-containing heterocyclic drug-like low molecular weight compounds. More than 16 000 ligands are converted in more than 42000 unique 3D structures. These structures are docked into the M^{pro} model using Lomonosov-2 supercomputer [3]. Taking into account a heuristic nature of the genetic algorithm (GA) for global optimization implemented in SOL, 50 independent GA runs are used for each ligand, then corresponding 50 best ligand poses are clustered (each cluster contains close ligand poses with RMSD < 1 Å), and only those ligands are considered successfully docked when the cluster with most negative ligand docked energy contains more than 10 ligand poses. More than 1000 ligands have the SOL score better than -6.3 kcal/mol. One ligand is docked on one core from one to several hours depending on the number of ligand atoms. For all these top ligands, the protein-ligand binding enthalpy is calculated using the PM7 semiempirical quantum-chemical method with the COSMO implicit solvent model. 18 ligands with most negative SOL scores and most negative binding enthalpies are selected for further experimental testing. The latter is made by measurements of inhibitory activity against Mpro and suppression of SARS-CoV-2 replication in a cell culture. A plasmid vector is developed that provides the synthesis of the SARS-CoV-2 Mpro in the prokaryotic expression system. The inhibitory activity of the compounds is determined using a synthetic fluorescently labeled peptide substrate including the proteolysis site of Mpro. When the enzyme interacts with the substrate, the proteolysis site of Mpro is cleaved, which leads to an increase in the fluorescence intensity. When inhibitors are added to the reaction mixture, a decrease in the luminescence intensity is observed. Antiviral activity is tested against SARS-CoV-2 virus in Vero cell culture, when various concentrations of the drug are introduced into the cell culture 2 hours before infection and left for 96 hours until the result is obtained. Corresponding results of testing are presented.

1. Sulimov, V.B. et al. (2020) *J. Turkish Chem. Soc. Sect. A Chem.*, 7(1), 259–276.
2. The Department of Organic Chemistry of Voronezh State University [Electronic resource], http://www.vsu.ru/english/depts/chem.html.
3. Voevodin, V.V. et al. (2019) *Supercomput. Front. Innov.*, 6(2), 4–11.

РАЗРАБОТКА И ТЕСТИРОВАНИЕ КМ/ММ ИНТЕРФЕЙСА NAMD/TERACHEM ДЛЯ РАСЧЕТОВ ПРОФИЛЕЙ СВОБОДНОЙ ЭНЕРГИИ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ РЕАКЦИЙ

***И.В. Поляков*[1,2], *А.Е. Книга*[1,2], *Д.П. Капуста*[1], *А.В. Немухин*[1,2]**

[1]*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия*
[2]*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля, Москва, Россия*

Комбинированный метод квантовой и молекулярной механики (КМ/ММ) за последние 10 лет обрел широкую популярность как инструмент моделирования химических реакций в активных сайтах белков. Существуют как нативные варианты КМ/ММ, например, в программных пакетах NWChem, Gaussian, Q-Chem, GAMESS (US), так и различные интерфейсы, которые комбинируют различные программы для КМ и ММ расчетов, например, ChemShell. Спецификой подобных расчетов является необходимость рассматривать достаточно большие квантовые части до 100 и более атомов (ММ части при этом составляют тысячи или даже десятки тысяч атомов), что значительно сужает возможный спектр методом и базисных наборов. Фактически в лучшем случае используются методы теории функционала плотности (B3LYP, PBE0 и др.) и двухэкспонентные базисные наборы (6-31G*, cc-pVDZ). При этом для построения профиля потенциальной энергии зачастую требуется провести десятки расчетов оптимизации геометрической конфигурации системы, каждый из которых включает в себя сотни вычислений полной энергии и градиента, а это крайне затратно даже для современных многоядерных процессоров и требует использования компьютерных кластеров или суперкомпьютеров. Для расчета профилей свободной энергии при этом потребуются уже много десятков тысяч расчетов полной энергии и градиента модельных биосистем, что на порядок больше, чем в случае «прописывания» профиля потенциальной энергии.

Эта ситуация в действительности вскрывает следующие проблемы: старые неоптимизированные интегральные коды, которые используются во многих квантовохимических программах (NWChem, GAMESS (US) и др.); значительное замедление роста производительности на такт и тактовой частоты центральных процессоров в последние 7 лет; значительный прогресс в вычислительных возможностях графических процессоров (GPU) за последние 7 лет, но при этом большинства программных пакетов квантовой химии не может эффективно задействовать ресурсы GPU.

В настоящей работе мы тестировали и дополняли имеющийся КМ/ММ интерфейс [1] между крайне эффективными программами TeraChem [2] (удивительно быстрые КМ расчеты на GPU) и NAMD (быстрые расчеты больших ММ систем, удобный инструментарий в виде VMD и различных модулей). В качестве прикладной задачи мы рассматривали реакцию синтеза N-ацетиласпартата в мембранном белке NAT8L, модель которого была ранее построена вычислительными методами биоинформатики [3].

Работа выполнена в рамках проекта 18-13-00030 с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова.

1. Melo, M., Bernardi, R., Rudack, T. et al. (2018) *Nat. Methods*, 15, 351–354.
2. Seritan, S.; Bannwarth, C.; Fales, B.S.; Hohenstein, E.G.; Isborn, C.M.; Kokkila-Schumacher, S.I.L.; Li, X.; Liu, F.; Luehr, N.; Snyder, J.; Song, C.; Titov, A.V.; Ufimtsev, I.S.; Wang, L.-P.; Martínez, T.J. (2020) *WIREs Comput. Mol. Sci.*, e1494.
3. Polyakov, I.V., Kniga, A. E., Grigorenko, B.L., Nemukhin A.V. (2020) *ACS Chem. Neurosci*, 11(15), 2296-2302.

КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКАЯ НЕЙРОСЕТЕВАЯ QSAR-МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА АНТИГЛИКИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОЛОТРИАЗИНА

***Р.А. Литвинов*[1], *П.М. Васильев*[1], *Р.А. Дрокин*[2], *Л.Э. Усмиянова*[1], *А.В. Гонтарева*[1]**

[1]*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Росссия*
[2]*Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия*

Цель. Применение методов квантовой химии и искусственных нейронных сетей в прогнозировании антигликирующей активности производных азолотриазина, построение ансамблевой классификационной нейросетевой квантово-химической QSAR-модели.

Материалы и методы. Объекты исследования: ряд различнозамещенных производных азолотриазина (С 1000 мкМ); соединение сравнения: аминогуанидин (С 1000 мкМ); методика моделирования реакции гликирования: гликирование бычьего сывороточного альбумина (1 мг/мл, «Химмед», Россия) глюкозой (0,36М, «Вектон», Россия) в фосфатном буферном растворе (С 0.05 М, pH 7.4); методика детекции результата: спектрофлуориметрическое определение интенсивности флуоресценции конечных продуктов гликирования (КПГ), λ(возбуждения) 370 нм, λ(испускания) 440 нм (спектрофлуориметр Infinite M 220 Pro, «TECAN», Австрия); градация активностей соединений по величине: Statistics 12, метод k-средних, на 3 кластера (высокая, умеренная, низкая активности); квантово-химический расчет: последовательная оптимизация моделей структур методами молекулярной механики и полуэмпирически, с дооптимизацией *ab initio*, в базисе 6-31G**, с получением энергий 3 высших занятых и 3 низших свободных молекулярных орбиталей; нейросетевое моделирование: Statistica 12, обучено нейросетей: 100000, отобрано автоматически: 500, отобрано вручную наилучших: 5.

Результаты. Сформирована консенсусная ансамблевая классификационная нейросетевая модель зависимости величины антигликирующей активности производных азолотриазина от расчетных энергий 3 высших заполненных и 3 низших свободных молекулярных орбиталей. Характеристики нейросетей (архитектура/точность при обучении/точность при тестировании/точность при валидации/алгоритм/функция ошибки/функция скрытого слоя/функция выходного слоя: 1) MLP 6-7-3/100/100/100/BFGS 22/SOS/Identity/Sine; 2) MLP 6-3-3/100/100/100/BFGS 33/SOS/Identity/Sine; 3) MLP 6-7-3/100/100/100/BFGS 24/SOS/Identity/Sine; 4) MLP 6-8-3/100/100/100/BFGS 32/SOS/Identity/Sine; 5) MLP 6-9-3/100/100/100/BFGS 20/SOS/Identity/Sine. В результате глобального анализа чувствительности более высокие показатели чувствительности были установлены для энергий первой высшей заполненной и первой низшей свободной (граничных) молекулярных орбиталей.

Выводы. Создана консенсусная ансамблевая классификационная нейросетевая модель зависимости величин антигликирующей активности производных азолотриазина от их расчетных энергий 3 высших и 3 низших молекулярных орбиталей. Наивысшие показатели чувствительности установлены для энергий граничных молекулярных орбиталей. Модель используется при поиске новых производных азолотриазина с высокой антигликирующей активностью.

Исследование биологической активности, квантово-химический расчет и нейросетевое моделирование выполнены при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для молодых ученых – кандидатов наук, МК-1887.2020.7. Химический синтез и определение строения структур выполнены при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, проект № FEUZ-2020-0058 (Н687.42Б.223/20).
За предоставленные для исследования производные азолотриазина выражаем признательность члену-корреспонденту РАН, доктору химических наук, профессору Русинову В.Л.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КИНЕТИКИ ИНГИБИРОВАНИЯ ФЕРМЕНТА KRAS С ОНКОГЕННОЙ МУТАЦИЕЙ G12C СОЕДИНЕНИЕМ ARS-853

***А.М. Кулакова*[1], *М.Г. Хренова*[1,2], *А.В. Немухин*[1,3]**

[1]*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия*

[2] *Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные основы биотехнологии» РАН, Институт биохимии им. А.Н. Баха, Москва, Россия*

[3] *Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия*

Семейство белков RAS находится под пристальным вниманием ученых уже несколько десятилетий, поскольку точечные мутации в белках данного семейства характерны для 30% случаев раковых заболеваний у человека. Мутации способствуют постоянному пребыванию белков в активной форме и передаче клеточных сигналов, отвечающих за рост и деление клеток. В связи с этим актуальной задачей является поиск соединений, способных стабилизировать неактивную форму белка. В недавних исследованиях показано, что белок KRAS с онкогенной мутацией G12C селективно связывается с соединением ARS-853 в неактивной форме и прекращает передачу сигнала раковым клеткам.

В данной работе [1] с помощью методов молекулярного моделирования изучалась кинетика образования ковалентного комплекса фермента KRAS-G12C с соединением ARS-853. Молекулярное моделирование полного процесса ковалентного связывания включает в себя стадии образования нековалентного комплекса и стадии химической реакции в связанном комплексе. Моделирование стадии образования нековалентного комплекса проводилось в рамках классической молекулярной динамики с использованием метода зонтичной выборки с применением техники перекрещивающихся распределений (H-REUS). Расчет энергетического профиля стадии химической реакции производился в рамках комбинированного метода квантовой механики/молекулярной механики (КМ/ММ). Квантово-механическая подсистема описывалась в рамках теории функционала электронной плотности в варианте PBE0-D3/cc-pvdz, для описания атомов молекулярно-механической подсистемы использовалось силовое поле Amber.

На основе полученного профиля свободной энергии предложена кинетическая схема. Численный эксперимент по оценке константы скорости связывания ARS-853 и KRAS-G12C показал, что несмотря на достаточно слабое нековалентное связывание ($K_i = 1.4 \times 10^{-3}$ M) ингибирование происходит за счет стадии быстрого ковалентного связывания ($k_{inact} = 0.050 \pm 0.023\ s^{-1}$).

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ им. М.В. Ломоносова при финансовой поддержке РФФИ (проект № 18-29-13006).

1. Khrenova, M., Kulakova, A., Nemukhin, A. (2020) *Org. Biomol. Chem.*, 18, 3069.

CHEMOGRAPHY OF ANTIVIRAL STRUCTURE-ACTIVITY INFORMATION

A.A. Orlov[1], D. Horvath[1], G. Marcou[1], D.I. Osolodkin[2], A. Varnek[1]

[1]*Chemoinformatics Laboratory, University of Strasbourg, Strasbourg, France;*
[2]*Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS, Moscow, Russia*

The COVID-19 coronavirus infection pandemic clearly demonstrated that emerging viral infections are a priority problem of modern international healthcare. Specific drugs based on small organic compounds are available for the treatment of infections, caused by only a few well-studied viruses, while according to some estimates, more than 0.5 million viruses species have epidemic potential. This makes the development of new means of prevention and therapy of viral infections one of the most important tasks of modern medicinal chemistry.

The rational design of antiviral compounds implies the analysis of data on structures and activities of compounds tested against clinically important viruses. Thorough curation of these data resulted in the development of ViralChEMBL database, containing carefully annotated antiviral activity data for more than 260 thousand compounds. Such a large amount of data can be efficiently analyzed using a chemographic approach. Chemography provides a computer-generated, human-readable framework ("map") in which similar chemical compounds are located close to each other. Among other chemographic techniques, generative topographic mapping (GTM) appears to be a particularly useful, as it has the rather unique ability to be both a visualization tool and a multi-task quantitative predictive model. Here we present an application of the polypharmacology "competent" universal GTMs (uGTMs) for the investigation of structure − antiviral activity relationships and repurposing of antiviral compounds for several pathogenic virus genera [1, 2].

Data on antiviral activity against flaviviruses, enteroviruses and coronaviruses were retrieved from ViralChEMBL and complemented with recently published data on activity against a causative agent of COVID-19 − *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (SARS-CoV-2). Compounds were projected on the uGTMs and classification landscapes (models) were built. Investigation of the map zones populated by compounds active against viruses from different genera allowed us to highlight structural patterns leading to broad-spectrum activity profile. The GTM-based classification models were then used to screen commercially available compounds from InterBioScreen and ZINC databases (Figure). Among 44 compounds selected for *in vitro* assessment of antiviral activity against tick-borne encephalitis virus, a representative of *Flavivirus* genus, 23 compounds showed antiviral activity in cell-based assays with EC_{50} values in micromolar and submicromolar range. Screening of ZINC database led to identification of more than 200 commercial compounds perspective for further experimental evaluation of their activity against SARS-CoV-2, which is currently in progress. Thus, a combination of intuitive visualization and high predictive ability makes GTM a powerful tool for the analysis and modeling of antiviral activity data.

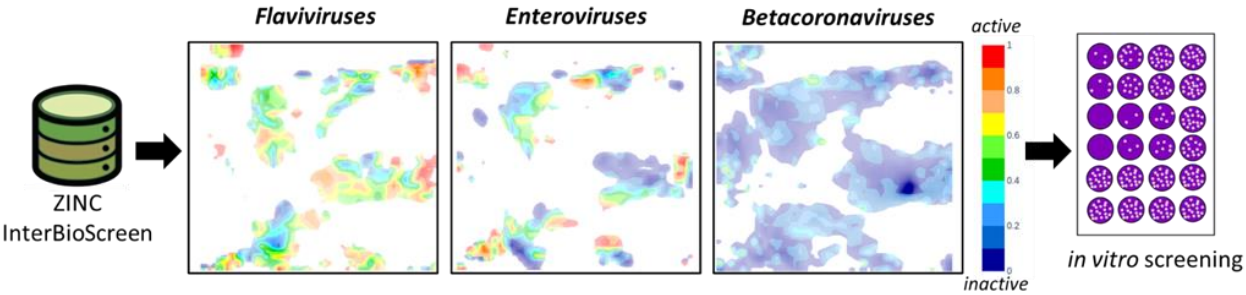


Figure. A scheme of virtual screening workflow using uGTMs.

1. Orlov, A.A. et al. (2019) *Mol. Inf.*, 38, 1800166.
2 Horvath, D. et al. (2020) *Mol. Inf.*, 39, 2000080.

MODELLING OF NEF INTERACTION WITH CALNEXIN AND ABCA1 REVEALED POTENTIAL INHIBITOR COMPOUNDS

***A.A. Anashkina*, A.P. Tolstova, Ya.V. Tkachev, A.A. Adzhubei**

Engelhardt Institute of Molecular Biology of RAS, Moscow, Russia

Comorbidities accompanying HIV infection, such as metabolic and cardio-vascular diseases, as well as cognitive impairment, persist despite successful virus control by combination antiretroviral therapy and pose considerable challenges to clinical management of people living with HIV. These comorbidities involve a number of pathological processes affecting a variety of different tissues and cells, making it challenging to identify a common cause (s) that would link these different diseases to HIV infection [1].

HIV-infected patients are at an increased risk of developing atherosclerosis, in part because of downmodulation and functional impairment of ATP-binding cassette A1 (ABCA1) cholesterol transporter by the HIV-1 protein Nef. The mechanism of this effect involves Nef interacting with an ER chaperone calnexin and disrupting calnexin binding to ABCA1, leading to ABCA1 retention in ER, its degradation and resulting suppression of cholesterol efflux. However, molecular details of Nef–calnexin interaction remained unknown, limiting the translational impact of this finding [2].

Now it is known that the Nef inhibits the activity of ABCA1, disrupts its maturation in the endoplasmic reticulum, and also induces the internalization and degradation of the membrane protein ABCA1. Chaperon calnexin, with which Nef forms a complex, plays an important role in this process. Earlier we had shown that Nef interacts with the structural epitope ABCA1, which consists of sites in the two adjacent cytoplasmic domains [3]. While the site in the C-terminal domain ABCA1 was identified by us earlier, other possible interaction sites in ABCA1, as well as sites in Nef responsible for the interaction, remain unknown.

We used molecular modeling [4] and mutagenesis to characterize Nef–calnexin interaction and to identify small molecule compounds that could block it. We demonstrated that the interaction between Nef and calnexin is direct and can be reconstituted using recombinant proteins *in vitro* with a binding affinity of 89.1 nmol/L measured by surface plasmon resonance. The cytoplasmic tail of calnexin is essential and sufficient for interaction with Nef, and binds Nef with an affinity of 9.4 nmol/L. Replacing lysine residues in positions 4 and 7 of Nef with alanines abrogates Nef–calnexin interaction, prevents ABCA1 downregulation by Nef, and preserves cholesterol efflux from HIV-infected cells. Through virtual screening of the National Cancer Institute library of compounds, we identified a compound, 1[(7-oxo-7H-benz[de]anthracene-3-yl)amino]anthraquinone, which blocked Nef–calnexin interaction, partially restored ABCA1 activity in HIV-infected cells, and reduced foam cell formation in a culture of HIV-infected macrophages. To increase the inhibitor solubility a wide range of compounds was proposed and tested in silico and *in vivo*, of which AMS-55 showed the best result in vivo on model mice [5].

1. Sviridov, D. et al. (2020) *AIDS*, 34(1), 1.
2. Hunegnaw, R. et al. (2016) *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 36(9), 1758-1771.
3. Jacob, D. et al. (2014) *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 444, 19.
4. Anashkina, A.A. et al. (2018) *Bioinformatics*, 34, 297.
5. Adzhubei, A., Bukrinsky, M., Hunegnaw, R. (2020). U.S. Patent Application No. 16/841,444.

VSFILT – НОВЫЙ ИНСТРУМЕНТ СТРУКТУРНОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ДЛЯ ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА

***Д.К. Нилов*[1,2], *Э.В. Смолкина*[3], *И.В. Гущина*[1], *Д.А. Суплатов*[1], *В.К. Швядас*[1,2]**

[1]*Научно-исследовательский институт физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;*
[2]*Научно-исследовательский вычислительный центр, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;*
[3]*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия*

Веб-сервер vsFilt является новым инструментом структурной фильтрации при компьютерном скрининге библиотек соединений с учетом особенностей механизма функционирования молекулярной мишени. Алгоритм vsFilt детектирует различные типы взаимодействий между тестируемой молекулой и белком-мишенью в смоделированном комплексе (водородные и галогенные связи, ионные взаимодействия, гидрофобные контакты, пи-стэкинг, катион-пи взаимодействия) и позволяет отбирать лекарствоподобные соединения, способные к наиболее эффективному и специфическому связыванию. vsFilt является пост-докинговым методом/этапом, который способен принципиально улучшить предсказательную силу компьютерного скрининга.

- vsFilt доступен по адресу https://biokinet.belozersky.msu.ru/vsfilt (а также https://biokinet3.belozersky.msu.ru/vsfilt)
- совместим с основными браузерами (Chrome, Firefox, Opera);
- не требует регистрации;
- обеспечивает конфиденциальность данных пользователя;
- работает с молекулярными библиотеками, содержащими до 150 000 соединений;
- результаты можно загрузить для локального использования, а также проанализировать в режиме онлайн с помощью встроенного 3D-визуализатора.

В представленном докладе будут рассмотрены вопросы интеграции методов докинга, структурной фильтрации и молекулярной динамики, а также приведены примеры использования vsFilt для решения задач высокопроизводительного компьютерного скрининга (1 – разработка ингибиторов нейраминидазы вируса гриппа нового поколения, 2 – поиск противоопухолевых ингибиторов в ряду производных и миметиков природных соединений).

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант 21-71-30003) с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова.

ПОТЕНЦИАЛ НУКЛЕОТИД-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ДОМЕНА В РАЗРАБОТКЕ ИНГИБИТОРОВ ABC ЭКСПОРТЕРОВ

***Т.А. Григорьева*, В.Г. Трибулович**

Научно-исследовательская лаборатория «Молекулярная фармакология», Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия

Эффлюкс-транспортеры семейства ABC, и, в первую очередь, P-гликопротеин, привлекают к себе внимание исследователей, поскольку играют ключевую роль в развитии множественной лекарственной устойчивости опухолей (Grigoreva et al., 2020). Они захватывают и выбрасывают из цитоплазмы во внеклеточное пространство многие ксенобиотики и эндогенные субстраты.

Разработка ингибиторов белков-транспортеров позволит не только преодолеть проблему химиорезистентности, но и повысить эффективность других классов препаратов, являющихся субстратами транспортеров, таких как статины или антиретровирусные средства.

Несмотря на многолетние исследования структуры и функционирования P-гликопротеина эффективность ингибиторов оставляет желать лучшего. Мы полагаем, что основной проблемой является идентификация сайта связывания ингибитора: P-гликопротеин претерпевает существенные конформационные перестройки в процессе транспорта субстратов, кроме того, даже в моменты «покоя» он весьма лабилен. Можно предположить, что, как природные, так и синтетические ингибиторы, такие как тариквидар или элаквидар, не обеспечивают устойчивого связывания с определенной областью белка-транспортера, а действуют за счет большего времени нахождения в полости P-гликопротеина, что позволяет на их фоне повысить биодоступность других, быстро выводимых, субстратов.

Мы предлагаем альтернативный подход, основанный на рациональном дизайне традиционно действующих ингибиторов, которые будут связываться не с полостью P-гликопротеина, а с нуклеотид-связывающим доменом, роль которого состоит в связывании и гидролизе АТФ. Он не только стабилен, но и пространственно доступен для низкомолекулярных соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 19-73-10150).

Grigoreva, T., Romanova, A., Sagaidak, A., Vorona, S., Novikova, D., Tribulovich V. (2020) *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 30(18), 127424.

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ДИЗАЙН МОНО- И БИСХРОМОФОРНЫХ КАРБОЦИАНИНОВЫХ КРАСИТЕЛЕЙ

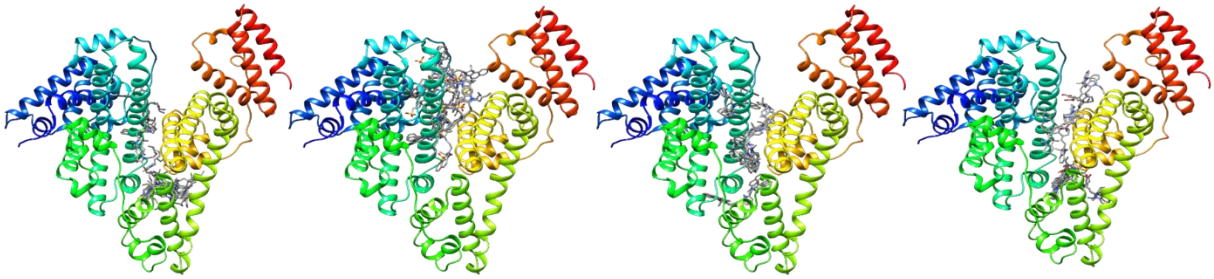
***Е.В. Радченко*[1], *М.Г. Местергази*[1,2], *Т.А. Подругина*[1], *А.А. Костюков*[2], *В.А. Кузьмин*[2], *В.А. Палюлин*[1]**

[1]*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия*

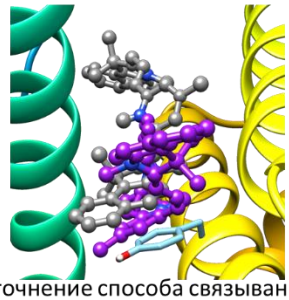
[2]*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия*

Цианиновые красители представляют собой важный класс органических красителей. Они находят широкое применение в медицине для целей диагностики и терапии благодаря высокому молярному поглощению и хорошей флуоресценции. В последнее время наиболее широкий интерес привлекают бисхромофорные карбоцианиновые красители. Их важной особенностью, играющей ключевую роль в применении этих соединений как потенциальных фотосенсибилизаторов для фотодинамической терапии или как агентов для флуоресцентной визуализации, является образование комплексов с транспортными белками крови, такими как сывороточный альбумин (ЧСА) и альфа-фетопротеин.

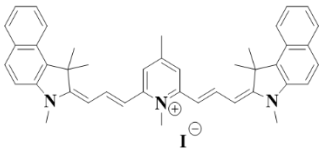
В то же время на сегодняшний день не существует универсальной стратегии структурного дизайна цианиновых красителей, поэтому целью настоящей работы является анализ соотношений структура-свойства для гептаметиновых и бискарбоцианиновых красителей. Опираясь на полученные спектрально-кинетическими методами данные по их фотофизическим свойствам и способности к комплексообразованию, с применением методов молекулярного докинга и моделирования молекулярной динамики нами изучено конформационное поведение красителей, оценены возможные способы связывания и проанализирован энергетический профиль их взаимодействия с биомакромолекулами, а также предсказаны некоторые их фармакокинетические свойства, что позволило сформулировать ряд рекомендаций по поиску структур красителей с желаемым набором свойств.

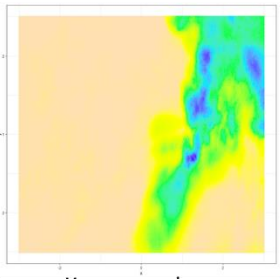


Возможные способы связывания различных красителей в структуре ЧСА по данным молекулярного докинга



Уточнение способа связывания с помощью молекулярной динамики



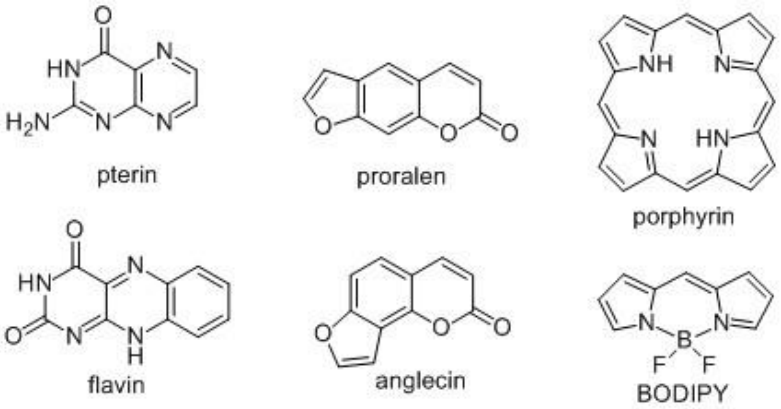


Карта профиля свободной энергии

APPLICATION OF QSPR METHODOLOGY TO THE ANALYSIS OF PHOTOSENSITIZERS PHOTODYNAMIC ACTIVITY

***A.A. Buglak*[1], *M.A. Filatov*[2]**

[1]*Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia*
[2]*Technological University, Dublin, Ireland*



The purpose of our study was to build Quantitative Structure-Property Relationship (QSPR) models allowing to predict the photodynamic activity of different classes of organic and metal-organic photosensitizers widely demanded in life sciences. We started our study with the analysis of the quantum yields of singlet oxygen generation (Φ_Δ) by 29 pteridines, namely pterins and flavins, in aqueous solutions. It was found that Φ_Δ of pterins depends on the ionization potential, electronegativity, and some secondary descriptors. The multiple linear regression (MLR) method was used to build a QSPR model that allowed to predict Φ_Δ with the following statistical parameters: q^2=0.881 ("leave-one-out" cross-validation) and pred_R^2=0.873 for predictive ability towards the test set. Next, we analyzed the quantum yields of triplet state generation (Φ_T) by 26 furocoumarins (psoralens and angelicins). Φ_T of furocoumarins was found to be significantly correlated with T_1 triplet state energy (R=0.792) and Jhetv descriptor. The best QSPR model for the furocoumrins obtained with MLR method possessed high internal stability (q^2=0.865) and high predictive ability (pred_R^2=0.897). Also, we performed QSPR analysis for a dataset containing 32 porphyrins, their analogues (chlorins and bacteriochlorins), as well as metalloporphyrins. Three different machine learning methods were used: MLR, random forest regression (RFR), and support vector regression (SVR). The models were built using a combination of autocorrelation, GETAWAY, topological, and quantum-chemical descriptors. The optimal QSPR model "structure – Φ_Δ in benzene" obtained using RFR method demonstrated high correlation coefficient for the training set (R=0.974) and high predicting ability for the test set (pred_R^2=0.875). This proves that the developed QSPR model was reliable and can be directly applied in the studies of singlet oxygen generation both for free base porphyrins and their metal complexes. Finally, we analyzed a dataset containing >75 BODIPYs in three different solvents: tetrahydrofuran, acetonitrile, and toluene. QSPR models were developed using MLR, which performed significantly better than other machine learning methods; the MLR models showed sufficient statistical parameters (R=0.88-0.91 and q^2=0.62-0.69) for all of the three solvents. Broto-Moreau, GETAWAY, and MoRSE descriptors were found to be the most influential. In order to validate the reliability of the QSPR approach, a series of BODIPYs containing different electron donating aryl groups in the *meso* position was synthesized and solvent dependence of singlet oxygen generation was investigated. As a result, we proved that QSPR and machine learning techniques can be useful for the prediction of Φ_Δ values in different media and virtual screening of new heavy-atom-free BODIPYs with improved photosensitizing ability. We believe that *in silico* QSPR approach developed in this study can be used to create new photosensitizers for antimicrobial and antitumor photodynamic therapy.

СЕТЕВОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СИСТЕМНОЙ МУЛЬТИТАРГЕТНОЙ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

***П.М. Васильев*[1], *А.А. Спасов*[1], *А.Н. Кочетков*[1], *А.П. Сарапульцев*[2], *Р.А. Литвинов*[1], *Д.А. Бабков*[1], *М.А. Перфильев*[1], *А.В. Голубева*[1], *А.Р. Королева*[1]**

[1]*Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия*
[2]*Уральский федеральный университет им. первого Президента России Б.Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия*

Многие виды фармакологической активности формируются за счет воздействия лекарственных веществ одновременно на большое число биомишеней в совокупности. При этом прогноз системного эффекта таких фармакологических соединений, с учетом взаимного влияния биомишеней друг на друга, представляет собой весьма сложную задачу. В настоящем сообщении приводятся примеры использования сетевых подходов в построении мультитаргетных моделей для поиска *in silico* соединений с системной фармакологической активностью. Во всех случаях подготовку лигандов проводили методами молекулярной механики и квантовой химии в программах Marvin и MOPAC, ансамблевый докинг выполняли в программе AutoDock Vina. Входными параметрами при построении моделей служили значения энергии докинга в валидированные 3D-модели релевантных белков-мишеней.

RAGE-ингибирующая активность. На основе верифицированной базы данных по структуре и уровню активности 183 известных RAGE-ингибиторов с использованием технологии искусственных нейронных сетей в программе Statistica построена классификационная консенсусная ансамблевая мультитаргетная модель RAGE-ингибирующей активности в виде трех ансамблей нейросетей для трех уровней RAGE-ингибирующей активности, по семь нейросетей в каждом ансамбле. Модель включала 34 ключевых биомишени сигнального пути RAGE–NF-kB, значимых для формирования RAGE-ингибирующего эффекта. По данным ROC-анализа, точность модели составила 98.9%, 100% и 100% для уровней RAGE-ингибирующей активности «высокая», «выраженная» и «активно» соответственно.

Пост-травматическая стрессовая реакция. На основе обучающей выборки по структуре 40 производных 1,3,4-тиадиазина, изученных на модели системного стресса, с использованием технологии искусственных нейронных сетей в программе Statistica построена регрессионная мультитаргетная модель действия веществ, эффективных при лечении ПТСР. Модель включала 14 основных биомишеней, значимых для формирования посттравматической стрессовой реакции. Коэффициент корреляции для полученной модели составил $R=0.981$, при $p<5\cdot10^{-7}$.

Дегликируюшая активность. На основе верифицированной базы данных по структуре 199 известных соединений с дегликирующим действием с использованием технологии искусственных нейронных сетей в программе Statistica построена классификационная модель дегликирующего эффекта в виде трех нейросетей для трех уровней активности. В данной модели входными нейронами служили пять параметров реакционной способности дегликирующих соединений, рассчитанных методами квантовой химии. По данным ROC-анализа, точность модели составила 75.9%, 85.5% и 78.3% для уровней дегликирующей активности «высокая», «выраженная» и «активно» соответственно.

Блокирование цитокинового шторма. На основе обучающей выборки по структуре 5328 известных соединений с высокой ингибирующей активностью в отношении пяти сигнальных киназ, влияющих на развитие цитокинового шторма, с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена построена полносвязная корреляционная сеть. Значимость сети составила $p<1\cdot10^{-17}$.

Выводы. Показана применимость сетевых подходов для моделирования системной мультитаргетной фармакологической активности химических соединений. Все модели используются для направленного поиска *in silico* мультитаргетных веществ с высокой системной фармакологической активностью.

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ И РЕЗУЛЬТАТЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИМИТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ И ВЛИЯНИЯ НА СЕТЬ МИКРОТРУБОЧЕК ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК НОВЫХ СЛОЖНЫХ ЭФИРОВ ПОДОФИЛЛОТОКСИНА

***Н.А. Зефиров*[1], *Н.Н. Боровик*[1], *С.А. Кузнецов*[2], *О.Н. Зефирова*[1], *Е.В. Радченко*[1]**

[1]*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия*
[2]*Университет Ростока, Росток, Германия*

Цель. Компьютерное молекулярное моделирование комплексов альфа/бета-тубулина с известными каркасными и мостиковыми С4 производными подофиллотоксина; прогноз активности для серии новых сложных эфиров подофиллотоксина, их синтез, изучение цитотоксичности и действия на сеть микротрубочек клеток карциномы легких человека А549.

Материалы и методы. Компьютерное молекулярное моделирование комплексов лиганд – тубулин проводили с использованием различных трехмерных моделей колхицинового сайта связывания в альфа/бета-тубулине с помощью программы AutoDock Vina 1.1.2. Оптимизацию геометрии проводили методом молекулярной механики в силовом поле Amber ff14SB с использованием модели зарядов Гастайгера, а также методом молекулярной динамики в силовом поле CHARMM36 / CGenFF 4.4 с помощью программы GROMACS 2020.3. Целевые соединения синтезировали реакцией этерификации подофиллотоксина алициклическими кислотами по Стэглиху**.** Определение цитотоксичности проводили в стандартном колориметрическом МТТ-тесте («Roth GmbH», Германия) по отношению к культуре клеток карциномы легких человека А549 (CCL-185), а также методом прямого подсчета клеток с помощью камеры Горяева и микроскопа с фазовым контрастом. Действие на сеть микротрубочек изучено методом иммунофлуоресцентной микроскопии с помощью первичных мышиных моноклональных антител к α-тубулину («Sigma», США) и флуоресцентно меченных AlexaFlour488 вторичных козьих антител против иммуноглобулинов мышей («Molecular Probes», США) на микроскопе Nikon Diaphot 300 («Nikon GmbH», Германия).

Результаты. На основании результатов молекулярного моделирования предложено возможное объяснение различного действия алициклических производных подофиллотоксина на микротрубочки и сделан прогноз активности для пяти новых сложных эфиров подофиллотоксина. Три из пяти целевых соединений получены в виде диастереомерных смесей, не разделяемых методом колоночной или тонкослойной хроматографии на силикагеле. Цитотоксичность соединений к клеткам А549 варьируется в интервале 135 нМ – 2.5 мкМ. Все соединения оказывают различное действие на сеть микротрубочек опухолевых клеток.

Выводы. Результаты биотестирования соответствуют сделанному на основе моделирования прогнозу.

Работы поддержаны грантом РНФ 19-13-00084.

АМИЛОИДОГЕННЫЕ И АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПЕПТИДОВ, СИНТЕЗИРОВАННЫХ НА ОСНОВЕ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ РИБОСОМНОГО БЕЛКА S1

С.Р. Курпе[1], С.Ю. Гришин[1], А.В. Глякина[1,2], М.В. Слизень[1], А.В. Панфилов[1], А.П. Кочетов[3] А.К. Сурин[1,3], О.В. Галзитская[1,4]

[1]Институт белка РАН, Пущино, Россия;
[2]Институт математических проблем биологии РАН - филиал Института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН, Пущино, Россия;
[3]Пущинский филиал Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Пущино, Россия;
[4]Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, Пущино, Россия

Цель работы состояла в теоретическом предсказании белковых участков, склонных к агрегации в аминокислотной последовательности рибосомного белка S1 из разных организмов, синтезе пептидов на их основе и экспериментальной проверке амилоидогенности и антибактериального эффекта пептидов на бактериальные клетки. Для поиска аминокислотных остатков S1, вовлеченных в агрегацию, использовали алгоритмы онлайн-серверов FoldAmyloid, Waltz, PASTA 2.0 и AGGRESCAN. Предсказанные консенсусные последовательности были синтезированы сотрудниками ФГБУН Пущинского филиала Института биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова и «АйКьюКемикал» (Россия). Агрегационные свойства пептидов на основе белка S1 выявляли с помощью анализа спектров флуоресценции тиофлавина Т, интеркалирующего амилоиды, а также по данным электронной микроскопии пептидных агрегатов. Определение антибактериальных свойств амилоидогенных пептидов проводили на бактериальных клетках по изменению оптической плотности клеточной культуры. Среди семи изученных пептидов, созданных на основе последовательности белка S1, пептиды R23I (модифицированные добавлением фрагмента фактора транскрипции ВИЧ для проникновения в бактериальные клетки), R23T (модифицированные) и V10I (немодифицированные) обладают биологической активностью, подавляющей рост клеток *T. thermophilus*, то есть обладают антимикробной активностью. Но только пептид R23I имел наиболее выраженную активность, сравнимую с коммерческим антибиотиком.

Протеомы обработанных пептидом и интактных клеток сравнивали с помощью масс-спектрометрии. Так сравнение клеточных белков для *T. thermophilus* аннотированных как цитоплазматические и мембранные показало, что при воздействии 20 мкг/мл и 50 мкг/мл антибактериального пептида R23I наблюдается снижение количества цитоплазматических и мембранных белков относительно контроля. Определение токсичности для эукариотических клеток оценивали с помощью анализа жизнеспособности клеток с помощью анализа жизнеспособности клеток с резазурином. Описанные специфические амилоидогенные области могут быть потенциальными мишенями для модуляции свойств агрегации бактериальных рибосомных белков S1. Полученные нами результаты важны для разработки новых AMP против патогенных микроорганизмов.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ (проект № 18-14-00321).

ДИЗАЙН МУЛЬТИТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА НА ОСНОВЕ ИНГИБИТОРОВ ХОЛИНЭСТЕРАЗ

***Г.Ф. Махаева*[1], *С.В. Лущекина*[1,2], *Н.В Ковалева*[1], *Н.П. Болтнева*[1], *Е.В. Рудакова*[1], *Е.В. Радченко*[1,3], *В.А. Палюлин*[1,3], *И.В. Серков*[1], *А.Н. Прошин*[1], *С.О. Бачурин*[1], *R.J. Richardson*[4]**

[1]*Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Россия;*
[2]*Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия;*
[3]*Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия;*
[4]*Center of Computational Medicine and Bioinformatics, University of Michigan, Michigan, USA*

Современная перспективная стратегия повышения эффективности лечения комплексных мультифакторных заболеваний, к которым относится болезнь Альцгеймера (БА), состоит в создании мультитаргетных препаратов, взаимодействующих с несколькими ответственными за патогенез мишенями. Один из подходов опирается на создание гибридных структур – конъюгатов, содержащих два различных фармакофора, соединенных спейсером. В качестве одного из них часто используют известную молекулу антихолинэстеразного препарата, а в качестве второго вводят фрагменты, придающие конъюгатам нейропротекторные и болезнь-модифицирующие свойства, в частности, антиоксидантные и/или антиагрегантные. Создание ингибиторов ацетилхолинэстеразы (АХЭ), связывающихся с каталитическим сайтом фермента и с периферическим анионным сайтом (PAS) и таким образом нарушающих взаимодействие с PAS бета-амилоида и препятствующих его агрегации, является одним из перспективных направлений антиамилоидной стратегии терапии БА.

При поиске мультитаргетных препаратов была использована разработанная нами концепция эстеразного профиля – сравнительной оценки ингибиторной активности соединений в отношении нескольких сериновых эстераз: АХЭ (КФ 3.1.1.7) и бутирилхолинэстеразы (КФ 3.1.1.8, БХЭ), ингибирование которых способствует повышению когнитивных функций, а также карбоксилэстеразы (КФ 3.1.1.1, КЭ), ингибирование которой может приводить к нежелательным лекарственным взаимодействиям. В основу программы химических модификаций были положены результаты кинетических исследований синтезированных конъюгатов, результаты молекулярного моделирования их взаимодействия с активными сайтами эстераз, создание библиотек планируемых к синтезу соединений и их виртуальный скрининг, что позволяет оптимизировать соединения с точки зрения максимальной антихолинэстеразной активности и безопасности. Биодоступность и безопасность полученных конъюгатов характеризовали с помощью компьютерной оценки их ADMET-профиля.

С использованием концепции эстеразного профиля, дополненной оценкой потенциальной способности соединений блокировать АХЭ-индуцируемую агрегацию β-амилоида и их антиоксидантной активности, найдены новые мультифункциональные соединения, эффективно ингибирующие АХЭ и БХЭ. Показана высокая анти-АХЭ и наномолярная активность в отношении БХЭ для конъюгатов 4-амино-2,3-полиметиленхинолинов с производными 1,2,4-тиадиазола, *пара*-толилсульфонамидом и ди-*трет*-бутилфенолом (BHT). Конъюгаты с тиадиазолом и особенно с BHT проявляют высокую антиоксидантную активность. Соединения способны блокировать АХЭ-индуцируемую агрегацию бета-амилоида, что подтверждено методами компьютерного моделирования и экспериментально по эффективному вытеснению пропидия из PAS АХЭ, обладают хорошим всасыванием в кишечнике и высокой проницаемостью через гематоэнцефалический барьер и не должны вызывать нежелательных лекарственных взаимодействий ввиду очень слабого ингибирования КЭ. Фармакологический профиль конъюгатов в значительной степени определяется структурой спейсера.

В рамках данной концепции также исследованы первые производные отечественного антихолинэстеразного препарата амиридина – гибриды с пиперазином и бисамиридины. С использованием квантово-механической оценки pK_a конъюгатов и последующего молекулярного докинга показаны пути повышения их антихолинэстеразной и антиагрегационной активности.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, гранты 20-03-00590а и 19-53-26016а.

CHASING NATURAL PRODUCTS: THE COLLECTION OF OPEN NATURAL PRODUCTS (COCONUT)

***M. Sorokina*, C. Steinbeck**

Institute for Inorganic and Analytical Chemistry, Friedrich-Schiller University, Jena, Germany

Natural products (NP), biomolecules produced by living organisms, inspire the pharmaceutical industry and drug design due to their structural properties and the substructures from which they derive their activities. In order to facilitate *in silico* NP studies, the COllection of Open Natural Products (COCONUT) has been assembled from over 55 various sources and is currently the biggest repository for validated and predicted NP. More than 40 various molecular descriptors were precalculated for all compounds, facilitating compound search and selection on physicochemical and structural properties.

The COCONUT database is free and open to all users. Its web interface allows for diverse searches (e.g. by molecule name, InChI, InChI key, SMILES, drawn structure, molecular formula), advanced search by molecular features, substructure and similarity searches. It offers simplified downloads of all or partial data. The database can also be queried via a REST API. COCONUT is one of the first big chemical databases entirely relying on document-based NoSQL technology, which makes easy future enhancements such as feature addition.

COCONUT web is freely available at https://coconut.naturalproducts.net.

МНОГОВАРИАНТНОЕ ОБУЧЕНИЕ ДЛЯ МОДЕЛИРОВАНИЯ «СТРУКТУРА-СВОЙСТВО»

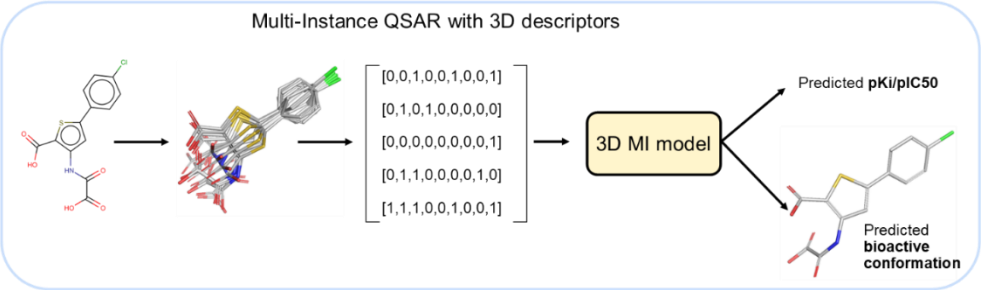
Т.И. Маджидов[1]***, Д.В. Занков***[1,3]***, П.Г. Полищук***[2]***, А. Никоненко***[2]***, М. Матвеева***[2]***, А. Варнек***[3]

[1]*Лаборатория хемоинформатики и молекулярного моделирования, Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия;*

[2]*Институт молекулярной и трансляционной медицины, Университет Палацкого, Оломоуц, Чехия;*

[3]*Лаборатория хемоинформатики, Университет Страсбурга, Франция;*

Современные методы QSAR моделирования широко применяются в процессе разработки биологически активных молекул. Большинство таких подходов основаны на использовании 2D дескрипторов несмотря на то, что, теряется важная информация, содержащаяся в пространственных структурах молекул. Основной проблемой при построении моделей с использованием 3D дескрипторов является выбор правильной предполагаемой биологически активной конформации, что влияет на предсказательную способность моделей. Решением проблемы выбора конформации может быть подход многовариантного обучения весь доступный ансамбль конформаций молекулы при обучении модели. В данном исследовании мы реализовали несколько алгоритмов многовариантного обучения на ансамблях конформаций, как классических, так и основанных на современных нейронных сетях. Мы сравнили производительность QSAR моделей на основе многовариантного обучения с классическим подходом моделирования «структура-свойство», в котором каждая молекула представлена либо 2D дескрипторами, либо 3D дескрипторами, рассчитанными для одной самой низкой по энергии конформации. Сравнительный анализ проводился на 175 наборах данных с известной биологической активностью, извлеченными из базы данных ChEMBL23.



Настоящее исследование является первым всеобъемлющим сравнением подходов многовариантного обучения с традиционными QSAR подходами, основанными на 2D и 3D дескрипторах. Результаты показывают, что 3D модели многовариантного обучения превосходят 3D QSAR модели (построенные с использованием самой низкой по энергии конформации), а также традиционные QSAR модели, построенные на основе 2D дескрипторов (медианный R^2 = 0.530, 0.027 и 0.474, соответственно). Таким образом, в большинстве случаев наивысшая точность предсказания биологической активности достигается при использовании многовариантного обучения, учитывающего все конформационное пространство молекулы. Этот результат демонстрирует важность учета динамической природы химических объектов в QSAR моделировании. Показано, что подход многовариантного обучения может применяться в тех случаях, когда 2D QSAR моделирование не обеспечивает достаточного качества моделирования.

Также, модели на основе многовариантных нейронных сетей с механизмом внимания могут правильно идентифицировать "биологически активные" конформации, которые очень близки на экспериментальные 3D структуры лигандов, представленных в базе данных PDB.

Работа частично финансировалась в рамках проекта, поддержанного Российским научным фондом, номер 19-73-10137 (Код ГРНТИ 31.01.77)

DEVELOPMENT OF NOVEL ANTICANCER DRUGS USING *IN SILICO* STUDIES ON AURORA KINASE B USING PUBCHEM DATABASE

Ipsa A. Singh[1], Kiran Bharat Lokhande[1], K. Venkateswara Swamy[1,2]

[1]*Bioifnormartics Research Laboratory, Dr. D. Y. Patil Biotechnology and Bioinformatics Institute, Dr. D. Y. Patil Vidyapeeth, Pune, India;*

[2]*Bioinformatics and Drug Discovery Group, MIT School of Bioengineering Science and Research, MIT Art, Design and Technology University, Pune, India*

Aurora Kinase B belongs to serine kinase family. It plays an important role in cell division and participates in several steps of mitosis and chromatid segregation. Overexpression, polymorphism and splicing variants in the protein leads to tumerogenesis and further it leads to cancer. Flavones belong to the class flavonoids and are derived from plants and shows anticancer activities. But we are not able to identify the structural characteristics of flavones exhibiting growth inhibitory effects on cancer cells. That is why we take fluoro flavone, i.e. the derivative of flavones.

Fluoro flavones and its analogs are taken from the PubChem database. Resulted 3882 compounds are taken from the PubChem database which is 90% similar to the fluoro flavones. These analogs and fluoro flavones are further filtered using drug like filters viz. Lipinski's rule of five and REOS and PAINS of canvas modules. 2448 compounds are received after filtration. These compounds are docked with Aurora Kinase B using SP and XP mode of Glide software. The best scores are considered out of both docking. Best binding scores for SP docking was -9.153 kcal/mol for compound with CID: 44298667 and XP docking was -10.287 kcal/mol with CID: 101664315. Enrichment calculations were done by using decoys of Aurora Kinase B to validate the docking result. Resulting R^2=0.96 from enrichment calculations suggest that, docking protocol is valid. The lead compounds from the SP and XP docking along with the Fluoro flavone were subjected to MD simulation, to probe the protein-ligand complex stability, 100ns MD simulation were performed using Desmond software with OPLS-2005 force field. Also, the binding free energies between the Aurora kinase B and lead compounds were computed by Prime MM/GBSA module, result suggest that the lead compounds able to bind strongly with Aurora Kinase B than the Fluoro flavone. These lead compounds can be further evaluated by *in vivo* and *in vitro* and can be used as future novel drug for the curation of cancer.

QSAR АНАЛИЗ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПРОВЕРКА ПРОИЗВОДНЫХ ГИДРОКСАМОВЫХ КИСЛОТ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ HDAC

***О.В. Тиньков*[1], *П.Г. Полищук*[2], *Л.Д. Григорьева*[3], *Д.С. Хачатрян*[4], *А.В. Колотаев*[4], *В.Н. Осипов*[5], *В.Ю. Григорьев*[6]**

[1]*Приднестровский государственный университет им. Т.Г. Шевченко, Тирасполь, Молдова;*
[2]*Институт молекулярной и трансляционной медицины, Университет Палацкого, Оломоуц, Чехия*
[3]*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия*
[4]*Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия*
[5]*Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия*
[6]*Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка, Россия*

На сегодняшний день ингибиторы гистондеацетилаз (HDACi) рассматриваются в качестве перспективного класса препаратов для лечения рака в связи с тем, что они оказывают влияние на рост опухолевых клеток, их дифференцировку и апоптоз. Ангиогенез играет важную роль в росте солидных опухолей и развитии метастазов. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является ключевым ангиогенным агентом, который секретируется злокачественными опухолями, что индуцирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток сосудов. В настоящее время наиболее перспективной стратегией в борьбе с онкологическими заболеваниями является создание гибридных лекарств, которые одновременно действуют на несколько физиологических мишеней. Значительный интерес с точки зрения создания гибридных (бифункциональных) противоопухолевых средств представляют соединения, содержащие одновременно фрагменты хиназолина и гидроксамовой кислоты, так как данные фрагменты по отдельности присутствуют в уже успешно применяемых противоопухолевых лекарственных средствах, ингибиторах VEGF и HDAC соответственно. В ходе предыдущего исследования [1] нами была предложена, синтезирована и экспериментально оценена серия соединений на способность ингибировать миграцию опухолевых клеток и формировать сосудистоподобные структуры. В связи с этим цель данного исследования состояла в проведении виртуального скрининга ранее изученных соединений, содержащих одновременно фрагменты хиназолина и гидроксамовой кислоты, для выявления наиболее перспективных ингибиторов гистондеацетилаз. С использованием PyDescriptor, CDK дескрипторов, а также методов EXtreme Gradient Boosting, Multiple Linear Regression Analysis, k – Nearest Neighbors была получена удовлетворительная классификационная консенсусная QSAR модель, которая находится в свободном доступе на сайте https://ochem.eu. С целью экспериментальной валидации виртуального скрининга из вышеописанной серии соединений [1] было отобрано 6 наиболее перспективных веществ и *in vitro* оценена их способность ингибировать HDAC6. Предложенная консенсусная QSAR модель позволила правильно предсказать класс активности всех экспериментально протестированных соединений (4 активных и 2 неактивных вещества относительно референтного препарата Вориностат). Согласно результатам *in vitro* исследования, одно из предложенных соединений ингибирует HDAC6 (IC_{50}=0.99 нМ) почти в 9 раз сильнее, чем известный ингибитор HDAC препарат Вориностат.

1. Вартанян А. А., Хоченков Д. А., Хоченкова Ю. А., Мачкова Ю. С., Хачатрян Д. С., Колотаев А. В., Балаев А. Н., Охманович К. А., Осипов В. Н. (2020) *Биоорганическая химия*, 46(2), 207–219

ПОИСК НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ ЛИГАНДОВ, ИНГИБИРУЮЩИХ ФОРМИРОВАНИЕ БИОПЛЕНОК *E. COLI*

***Т.А. Бессонова*[1], *А.А. Рыбина*[2], *К. Леи Б. Батиста*[3], *Ф.Е. Кагакин*[4], *А.А. Киричко*[5], *М.И. Никельшпарг*[6], *М.С. Новикова*[7], *А.В. Палачанина*[8], *И.В. Рандошкин*[9], *Я.В. Боганцев*[10], *А.Д. Казнадзей*[11], *М.Н. Тутукина*[2,1]**

[1]*Институт биофизики клетки, Пущино, Россия;*
[2]*Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия;*
[3]*Philippine Science High School, Philippine;*
[4]*Городской классический лицей, Кемерово, Россия;*
[5]*Средняя общеобразовательная школа №5, г. Пятигорск, Россия;*
[6]*Гимназия №3, Саратов, Россия;*
[7]*Armand Hammer United World of the American West, USA*
[8]*Красноярский государственный медицинский университет им. пр. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;*
[9]*Средняя общеобразовательная школа с дополнительным образованием г. Москвы «Класс-центр», Москва, Россия;*
[10]*University of Lancaster, Lancaster, UK;*
[11]*Институт проблем передачи информации РАН, Москва, Россия*

Решением проблемы резистентности микроорганизмов к антибиотикам может быть, как поиск новых антибактериальных веществ, так и поиск новых способов усиления работы уже существующих. Большинство патогенных бактерий способны формировать биопленки, для разрушения которых требуется бóльшая концентрация антибиотиков. Таким образом, биопленки являются одной из движущих сил антибиотикорезистентности – около 80% хронических инфекций мочеполового тракта вызваны именно биопленками, сформированными уропатогенной кишечной палочкой (*E. coli,* UPEC). Задачей данного исследования был поиск ключевых факторов транскрипции, вовлеченных в регуляцию процессов формирования биопленок кишечной палочкой и подбор низкомолекулярных лигандов, способных моделировать ДНК-связывающую активность этих факторов транскрипции и таким образом предотвращать образование биопленок. Проанализировав ранее опубликованные и собственные транскриптомные данные, мы выбрали 12 белков, которые могут быть вовлечены в регуляцию формирования биопленок. Среди них оказались глобальные регуляторы CRP, Lrp, Fis, IHF, FNR, белки нуклеоида H-NS и Dps, а также более локальные регуляторы CsgD, OmpR, UxuR, YjjM и ExuR. Интересно, что основной функцией UxuR, ExuR и YjjM является регуляция метаболизма гексуронатов, но в наших экспериментах *in vitro* удаление кодирующих их генов приводило к существенному усилению подвижности бактерий, как и при удалении гена белка нуклеоида Dps. Это согласуется с данными транскриптомного анализа, подтвердившего их влияние на экспрессию генов хемотаксиса, формирования биопленок и подвижности. С помощью гибкого молекулярного докинга мы проверили аффинность 30 потенциальных низкомолекулярных лигандов (включая субстраты и интермедиаты пути метаболизма гексуронатов и других путей кишечной палочки, сахара грудного молока и нейромедиаторы, вырабатываемые бактериями) к исследуемым регуляторам. Интересно, что наиболее вероятными лигандами для белков нуклеоида H-NS и Dps, основного модулятора биопленок CsgD и регуляторов метаболизма гексуронатов UxuR, YjjM и ExuR оказались одни и те же вещества - сахара грудного молока, лактоза, мальтоза, мелатонин и серотонин, а также D-глюкуронат и D-галактуронат (для UxuR). Экспериментально было подтверждено, что D-глюкуронат, D-галактуронат и мелатонин достоверно снижают формирование биопленок в условиях *in vitro*, приближенным к условиям в кишечнике человека, мальтоза не влияет на их образование, а влияние сахаров грудного молока, лактозы и серотонина требует дальнейшей экспериментальной проверки.

Проект был начат на Школе молекулярной и теоретической биологии в 2020 году.

ПРЕДСКАЗАНИЕ ВЫРАЖЕННОЙ ГЕПАТОТОКСИЧНОСТИ ПРИ ПОМОЩИ АНАЛИЗА СВЯЗЕЙ «СТРУКТУРА-АКТИВНОСТЬ» С УЧЕТОМ ДОЗЫ И СПОСОБА ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

***С.М. Иванов*[1,2], *А.А. Лагунин*[1,2], *Д.А. Филимонов*[1], *В.В. Поройков*[1]**

[1]*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия;*

[2]*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия*

Методы оценки гепатотоксичности лекарств на животных *in vivo* и в культурах гепатоцитов *in vitro* не позволяют выявлять все соединения, вызывающие тяжелые поражения печени у человека. Построение связей «структура-активность» (ССА) для прогноза выраженной гепатотоксичности необходимо для оценки тяжелых поражений печени на самых ранних этапах разработки лекарств. На сегодняшний день исследователями было построено большое количество ССА моделей, однако ни одна из них не учитывает влияния способа применения и суточной дозы лекарств на проявление гепатотоксичности, что может существенно исказить результаты прогноза. Целью данной работы было исследование связи между структурой лекарственных соединений, способом их применения, суточной дозой и степенью поражений печени. На основе интеграции данных из различных источников мы создали выборку структур лекарств, применяющихся перорально и парентерально (внутривенно и внутримышечно) и состоящую из 149 и 208 соединений, вызывающих выраженные и умеренные поражения печени соответственно, а также 188 соединений, не вызывающих поражений печени. Для построения ССА моделей, соединения, вызывающие тяжелые поражения печени, рассматривались как «активные», в то время как все остальные соединения считались «неактивными». Суточные пероральные дозы были разделены на три категории: высокая (~ 100 мг/сутки и выше), средняя (~ 10-100 мг/сутки) и низкая (~ 10 мг/сутки и ниже), при помощи дерева решений. В результате анализа было показано, что ни одно из лекарств, использующихся перорально в низких дозах, не вызывает тяжелых поражений печени. Тяжелые поражения печени вызывают 23 из 137 лекарств (~ 17 %), применяющихся в средних дозах, 121 из 292 лекарств (~ 41 %), применяющихся в высоких дозах, и 5 из 96 лекарств (~ 5 %), применяющихся парентерально. Для прогноза выраженной гепатотоксичности соединений, применяющихся перорально в высоких дозах, была построена консенсусная ССА модель с использованием программы GUSAR (http://www.way2drug.com/gusar/). Площадь под ROC-кривой и сбалансированная точность, вычисленные при помощи 10-кратного скользящего контроля, составили 82.8 % и 76.2 %, соответственно. Прогноз, выполненный при помощи этой модели для соединений других категорий по дозе и способу применения показал, что около 40 % «неактивных» соединений могли бы вызывать тяжелые поражения печени, если бы использовались перорально в высоких дозах. В результате был предложен следующий подход для оценки выраженной гепатотоксичности лекарств с учетом дозы и способа применения. Если соединение предполагается использовать парентерально или в низких дозах перорально, то можно считать, что оно не будет вызывать тяжелых поражений печени. Если соединение предполагается использовать в высоких дозах перорально, то для него необходимо сделать прогноз гепатотоксичности с использование построенной ССА модели. Если соединение предполагается использовать в средних дозах перорально, то оно находится вне «области применимости» разработанного подхода, так как эта категория содержит недостаточно соединений для построения ССА модели. Таким образом, в «область применимости» подхода попали 77.6 % исследуемых соединений, а сбалансированная точность, вычисленная при помощи 10-кратного скользящего контроля, составила 80.3 %.

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 17-75-20250).

РЕКОНСТРУКЦИЯ ГЕННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ПОИСКА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ПРИМЕРЕ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

***Ю.Л. Орлов*[1,2], *Ю.А. Мозылева*[1], *А.Г. Галиева*[2], *Е.Н. Иванова*[2], *А.А. Анашкина*[1]**

[1]*Институт цифровой медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;*
[2]*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

Реконструкция генных сетей с помощью онлайн-инструментов биоинформатики позволяет не только расширить список генов, связанных с тем или иным заболеванием, и ранжировать гены - мишени для воздействия лекарственных средств, но и дает качественно новое знание для создания молекулярных моделей заболевания. Рост объемов генетических данных дает основу для поиска ассоциаций с заболеваниями, что отражается в пополнении таких баз данных как OMIM (https://omim.org/), GeneCards (https://www.genecards.org/). Развитие экспериментальных технологий секвенирования ведет к росту транскриптомных данных, что позволяет реконструировать генные сети / пути передачи сигнала на основе ко-экспрессии. Существующие онлайн-инструменты биоинформатики позволяют решать многие практические задачи по реконструкции генных сетей без использования дополнительных программных средств. Внедрение таких инструментов в учебный процесс для студентов Сеченовского Университета дает как учебный, так и исследовательский эффект в плане оценки эффективности различных биоинформационных подходов к поиску лекарственных средств.

Рассмотрим проблему описания молекулярных механизмов заболеваний на примере болезни Паркинсона. Болезнь Паркинсона - медленно прогрессирующее хроническое неврологическое заболевание, относится к дегенеративным заболеваниям экстрапирамидной моторной системы. Вызвано прогрессирующим разрушением и гибелью нейронов, вырабатывающих нейромедиатор дофамин. Болезнь Паркинсона является наиболее частым нейродегенеративным заболеванием после болезни Альцгеймера. Этиология болезни Паркинсона окончательно не выяснена. Около 15 % людей с болезнью Паркинсона имеют семейный анамнез данного заболевания. При микроскопическом исследовании пораженных областей выявляют уменьшение числа нервных клеток. В них определяется наличие телец Леви, которые образуются вследствие скопления в цитоплазме белка α-синуклеина. Основные препараты, устраняющие двигательные нарушения при болезни Паркинсона: леводопа (чаще в комбинации с периферическими ингибиторами ДОФА-декарбоксилазы), агонисты дофаминовых рецепторов и ингибиторы МАО-В.

Использовался интернет-ресурс OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) (https://omim.org/) для поиска генов предрасположенности к заболеванию. Был выполнен анализ генных онтологий для списка 229 генов с помощью ресурса PANTHER (Protein ANalysis THrough Evolutionary Relationships) (http://pantherdb.org/) (Mi et al., 2013). Наиболее значимыми категориями для генов болезни Паркинсона являются общая регуляция клеточной смерти, регуляция клеточной смерти нейронов, регуляция апоптоза и программируемой клеточной смерти, негативная регуляция клеточной смерти, что подтверждает этиологию заболевания - гибель нейронов черной субстанции.

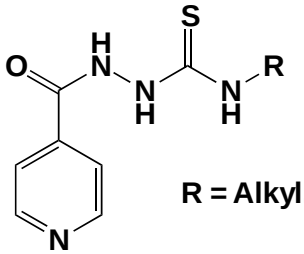
Для реконструкции генной сети взаимодействий генов болезни Паркинсона использовались ресурсы GeneMANIA (https://genemania.org/) и STRING-DB (https://string-db.org/). Статистика генной сети по STING-DB показывает, что сеть имеет неслучайно большое число связей. Анализ структуры генной сети для болезни Паркинсона определил существование связного, достаточно большого кластера генов (узлов сети) включающего гены, такие как PARK2, SNCA, APOB, UBE2D1, а также наличие некоторых генов, не связанных тесно с другими кластерами. Выявление узлов генной сети позволяет определять связность сети для данного заболевания, и рассматривать известные лекарственные средства для взаимодействующих белков и генов-регуляторов в рамках данной сети.

IN SILICO ПРЕДСКАЗАНИЯ БИОАКТИВНОСТИ НЕКОТОРЫХ ИЗОНИАЗИДОВ

***Л.С. Унанян*[1], *В.К. Гарибян*[1], *А.Т. Макичян*[1,2], *Г.Г. Данагулян*[1,2]**

[1]*Российско-Армянский университет, Институт биомедицины и фармации, Ереван, Армения;*
[2]*Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии НАН РА, Ереван, Армения*

Одним из подходов современного дизайна лекарственных соединений является использование методов молекулярного моделирования и хемоинформатики [1]. В работе приведены результаты *in silico* экспериментов по определению фармакокинетических параметров (ФКП) восьми изониазидов, производных тиосемикарбазидов пиридин-4-карбоновой кислоты [2], а также предсказание мишеней, с которыми исследуемые соединения (ИС) проявляют высокие значения комплексообразования (КсО).



R = Alkyl, Aryl.

В качестве оценочной функции были использованы полученные результаты взаимодействия ИС и отобранных мишеней путем виртуального скрининга (ВС) и молекулярного докинга (МД). Для создания трехмерных молекулярных моделей (ММ) была использована программа ChemOffice 13.0 [3]. ММ исследуемых мишеней были взяты из базы данных www.rscb.org. Докинг проводился с использованием AutoDock Vina [4]. Статистическая достоверность результатов МД обеспечивалась 5-кратной повторяемостью 20-и начальных конформаций, с объемом не превышающей 27000 $Å^3$. Были рассчитаны константы связывания лиганд-мишень. Определение ФКП и предсказание мишеней проводилось с использованием онлайн платформы Click2Drug [5]. Было выявлено, что показатель всасываемости через желудочно-кишечный тракт, на основе метода оценки проницаемости Эгана [6], имеет высокое значение, при этом проницаемость ИС через гематоэнцефалический барьер низка. По оценке «Правила пяти» Липинского [7] все соединения имеют положительный результат. Рассчитано значение биодоступности, составившее 0.55 по шкале Abbot (ABS) [8]. Поиск мишеней осуществлялся с вовлечением 3068 биомакромолекул. На основе 2D и 3D сходства отобраны топ 15 мишеней, имеющих высокие коэффициенты сродства с ИС. По результатам молекулярного докинга были получены «мишени лидеры». Сравнительный анализ полученных пространственно-энергетических характеристик и конформационных карт КсО, с известными литературными данными, свидетельствует о том, что ИС могут иметь противоопухолевые свойства, с проявлением ингибирующего типа действия. Полученные результаты позволят в дальнейших *in vitro* экспериментах верифицировать биоактивность ИС, используя результаты *in silico* экспериментов.

1. Xia X. (2017) *Curr. top. in med. chem.*, 17(15), 1709–1726.
2. Макичян А.Т., Залян Т.М., Гарибян В.К. (2020) *Хим. ж. Армении*, 73(2-3), 244–250.
3. *https://www.perkinelmer.com/product/chemoffice-professional-chemofficepro*
4. Trott O., Olson A. (2010) *J. Comput. Chem.*, 31, 455.
5. *http://www.click2drug.org/*
6. Egan W., Merz K., Baldwin J. (2000) *J. Med. Chem.*, 43, 3867–3877.
7. Lipinski C. (2004) *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337–341.
8. Martin Y. (2005) *J. Med. Chem.*, 48, 3164-3170.

КОНКУРС МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ

ОЦЕНКА ГЕТЕРОГЕННОСТИ ТРАНСКРИПТОМОВ ОПУХОЛЕВОЙ КЛЕТОЧНОЙ ЛИНИИ HEPG2

В.А. Арзуманян, ***Е.В. Поверенная***

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия

Считается, что клеточные линии имеют относительно воспроизводимый молекулярный профиль, что позволяет различать их между собой, в т.ч. и при контаминации образцов, на основе коротких тандемных повторах (Yu, M. et al. 2015; Ayyoob K. et al. 2016) или профилях экспрессии генов (Fasterius E, et al. 2017). При этом, широкомасштабное исследование клеточной линии HeLa показало, что клеточные линии, принадлежащие к одному типу, могут существенно отличаться между собой по геномному и транскриптомному профилю (Liu Y. et al, 2019). Целью данного исследования является оценить гетерогенность опухолевой клеточной линии HepG2 на транскриптомном уровне.

Опухолевая клеточная линия HepG2 широко используются в качестве модели для токсикологических исследований человека (Kamalian L. et al 2015), включая токсикогенный скрининг с использованием CRISPR-Cas9 (Xia P. et al. 2016), в дополнение к исследованиям метаболизма лекарств (Alzeer S. et al. 2014), рака (Xu D. et al. 2013), механизмы регуляции генов (Huan L.C. et al. 2014) и открытие биомаркеров (Mangrum J.B. et al. 2015). Таким образом, для корректного использования опухолевой клеточной линии HepG2 в качестве модели необходимо изучить ее гетерогенность на различных молекулярных уровнях.

Для исследования гетерогенности клеточной линии HepG2, полученной из Sigma-Aldrich (5 пассаж) был проведен анализ результатов секвенирования в трех технических повторах с помощью технологии Illumina и Oxford Nanopore. Было показано, что как данные технических повторов, полученные методом Illumina, так и полученные с помощью технологии Oxford Nanopore имеют высокую степень корреляции по уровню экспрессии (0.98 и 0.96 соответственно), как и уровень корреляции между данными секвенирования разными платформами (0.91). Суммарно, в результатах, полученных с помощью Illumina была выявлена экспрессия 13367 генов. В случае же Oxford Nanopore была выявлена экспрессия 12709 генов.

Для определения гетерогенности клеточной линии HepG2 был проведен анализ экспрессии генов между образцом HepG2 из коллекции ИБМХ и 20 образцов, депонированных в репозиторий SRA NCBI, полученные за последние 5 лет, технологиями NextSeq 500 и Illumina (HiSeq 4000, HiSeq 2500, HiSeq 2000, NovaSeq 6000, Genome Analyzer II, HiSeq X Ten). Они также имели высокое значение корреляции по уровню экспрессии (0.87).

В результате, было обнаружено 80-90% схожести образцов клеточной линии HepG2. Также результат анализа дифференциальной экспрессии показал, что клеточная линия имеет однородную экспрессию, однако в рамках экспрессирующихся протеоформ, наблюдаются отличия. Таким образом, мы полагаем, что клеточная линия HepG2 более устойчива к внешним воздействиям в рамках сохранения своей идентичности.

Работа выполняется в рамках гранта РНФ № 20-14-00328.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ГЕНОВ, ФУНКЦИОНАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ДЛЯ ПРОГРЕССИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ, НА ОСНОВЕ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОГО АНАЛИЗА ТЕКСТОВ

***Н.Ю. Бизюкова*, С.М. Иванов, О.А. Тарасова**

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия

Целью работы является разработка алгоритма интеллектуального анализа текстов для извлечения наименований генов, которые обуславливают различную скорость прогрессии ВИЧ-инфекции.

Для идентификации генов, которые могут быть связаны с различиями в скорости прогрессии ВИЧ/СПИД, нами разработан алгоритм извлечения поименованных сущностей (белков и генов) из текстов научных публикаций. В качестве обучающей выборки – аннотированного корпуса текстов – был использован корпус ChemProt, в котором размечены наименования белков и генов для каждого текста выборки. На основе алгоритма машинного обучения Conditional Random Fields (CRF) и языка Python (версия 3.7) была реализована модель, предназначенная для извлечения наименований белков и генов из текстов. Извлечение наименований генов, которые обуславливают различную скорость прогрессии ВИЧ инфекции, производили из текстов тестовой выборки. Тестовая выборка сформирована из текстов, релевантных анализу взаимодействий вируса с белками человека у групп ВИЧ-позитивных пациентов, характеризующихся различной скоростью течения ВИЧ/СПИД. Таким образом, каждый ген, наименование которого извлечено из текста, можно рассматривать, как потенциально значимый для прогрессии ВИЧ. Анализ списка извлеченных наименований генов проводился путем передачи в виде запроса каждого из них к базе данных Uniprot и установлением принадлежности гена к организму человека и его функций.

Таким образом, нами реализован алгоритм автоматизированного извлечения наименований белков и генов из текстов на основе метода CRF; значение F_1-score, полученное при пятикратной кросс-валидации, составило 0.86. Сформирована тестовая выборка, состоящая из 840 аннотаций научных публикаций, релевантных двум группам с высокой и низкой скоростью прогрессии ВИЧ/СПИД: (1) т.н. «элитные контроллеры» (пациенты с низкой вирусной нагрузкой, сохраняющейся в течении длительного времени), и (2) «типичные прогрессоры»: пациенты, для которых определены лабораторные показатели и/или клинические проявления, характеризующие прогрессирование ВИЧ/СПИД. Идентифицировано более 1900 различных генов, в том числе NKp44L, LIR-1, S100A9 и др. Анализ функциональной принадлежности каждого из белков/генов по данным БД Uniprot позволил сформировать несколько групп: участвующих в иммунном ответе, аутофагии, воспалительном ответе, негативной регуляции цитотоксичности, опосредованной Т-лимфоцитами, негативной регуляции активации CD8+ Т-лимфоцитов, регуляции генной экспрессии. [Biziukova N., 2020] Извлеченная информация сопоставлена с результатами анализа экспериментальных данных по транскрипции генов.

Выводы. Разработан и протестирован алгоритм интеллектуального анализа текстов, позволяющий извлекать наименования белков и генов с точностью свыше 0.86 из текстов научных публикаций и осуществлять автоматическую аннотацию функции белков и генов. Разработанный алгоритм применён для идентификации генов, функционально значимых для различного уровня прогрессии ВИЧ/СПИД.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 19-75-10097.

Biziukova, N., Tarasova, O., Ivanov, S., Poroikov, V. (2020) *Frontiers in Genetics*, 11, 618862.

ТОПОЛОГИЧЕСКИЕ ДЕСКРИПТОРЫ В ЗАДАЧЕ «СТРУКТУРА-СВОЙСТВО» ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ НА ОБОБЩЕННЫХ ДЕРЕВЬЯХ РЕШЕНИЙ

М. И. Кумсков, В.О. Васильева

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Механико-математический факультет, Москва, Россия

Рассмотрена задача QSAR-моделирования, описана постановка задачи, которая складывается из двух самостоятельных подзадач:

- задача построения матрицы Молекула-Дескриптор,
- задача построения модели, предсказывающей численное значение свойства для нового молекулярного графа (М-графа).

Задача QSAR-моделирования поставлена как поиск зависимости между столбцами матрицы Молекула-Дескриптор и целевым признаком. Представлен способ топологического построения дескрипторов и его вариации на основе маркирования вершин молекулярных графов. Целью работы является исследование Метода Группового Учета Аргументов в качестве алгоритма прогнозирования свойств соединений и выявление его достоинств и недостатков. В экспериментальной части получены результаты работы МГУА в задаче классификации на различных выборках (BZR, COX-2, ER_LIT) с различными параметрами алгоритма. Проведены эксперименты на сбалансированных выборках (прогнозирование на всей выборке) и на несбалансированных (прогнозирование в кластерах). Были рассмотрены различные алгоритмы кластер-анализа, среди которых k-means (показывал хороший результат, но был неустойчивым) и DBSCAN (устойчивый, всегда получался хотя бы один «хороший» кластер).

В дальнейшем планируется реализовать модифицированный МГУА. Также планируется рассмотреть выборки со значительно большим числом молекул и применить описанные методы на них.

Исследование выполнено при поддержке РФФИ – проект 19-07-00752 и Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект».

1. Кумсков М.И. «Методология прогнозирования свойств химических соединений и ее программная реализация». Автореферат докторской диссертации. М., Вычислительный центр РАН.
2. «Прогнозирование свойств молекулярных графов на основе RBF нейронных сетей» - Сборник работ под ред. М.И.Кумскова (2020) https://istina.msu.ru/collections/354167635/
3. Свитанько И.В. «Моделирование в направленном синтезе веществ с заданными свойствами.» - Автореферат докторской диссертации, (2018) М., ИОХ РАН
4. Klebe, G. (1999) *Journal of Computer-Aided Molecular Design*, (13), 1-10.
5. Н.И.Жохова, И.И. Баскин, Д.К. Бахронов и др. (2009) *Докл. РАН*, 429(2), 127-140.

ПОИСК *IN SILICO* ИНГИБИТОРОВ LPS-ИНТОКСИКАЦИИ С ПРЯМОЙ F2A-АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

***А.В. Голубева*, П.М. Васильев, Д.А. Бабков, А.А. Спасов, А.Ф. Кучерявенко, К.А. Гайдукова, А.Р. Королёва, М.А. Перфильев**

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Цель. Оценка возможности разработки лекарственных веществ с сочетанной двойной активностью, блокирующих развитие цитокинового шторма и обладающих прямым антикоагулянтным действием.

Материалы и методы. В качестве материалов выступали две базы данных: по структуре и активности 13149 известных соединений, испытанных на снижение LPS-интоксикации и по структуре и активности 7008 известных соединений, испытанных на ингибирование тромбина F2a. Градации уровней активности в обеих базах данных были определены путем объединения сходных методик и последующей кластеризации. С помощью системы IT Microcosm v7.3 обе обучающие выборки были преобразованы в QL-дескрипторное описание, затем с использованием консервативной стратегии был выполнен перекрестный прогноз высокого уровня одного вида активности у соединений с высоким уровнем другого вида активности.

Результаты. По данным прогноза, 50.88% соединений с высокой экспериментальной F2a-ингибирующей активностью должны проявлять высокую способность снижать LPS-интоксикацию, а 65.12% соединений будут менее активными; соотношение процентных прогнозных оценок в этом случае равно 0.781. Среди соединений с высокой экспериментальной LPS-ингибирующей активностью 50.80% по прогнозу должны проявлять высокую F2a-ингибирующую активность, а 57.51% будут менее активными; соотношение процентных прогнозных оценок в этом случае равно 0.883.

Прогноз показал, что между высокими уровнями двух указанных видов активности нет достаточно выраженной связи. Однако среди соединений с высокой способностью снижать LPS-интоксикацию с большей вероятностью следует ожидать выявления высоко активных F2a-ингибиторов, чем наоборот.

Выводы. Выполнен прогноз наличия среди высокоактивных ингибиторов LPS-интоксикации соединений с высокой F2a-антикоагулянтной активностью. Выполнен прогноз наличия среди высокоактивных F2a-ингибиторов соединений с высокой LPS-ингибирующей активностью. Установлено, что для более успешного поиска лекарственных веществ, блокирующих цитокиновый шторм и одновременно обладающих прямым антикоагулянтным действием, экспериментальное тестирование следует начинать с определения уровня снижения LPS-интоксикации, а затем найденные высоко активные соединения испытывать на F2a-ингибирующую активность.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (грант № 075-15-2020-777).

КОМПЬЮТЕРНАЯ ОЦЕНКА ПАТОГЕННОСТИ ЗАМЕН АМИНОКИСЛОТНЫХ ОСТАТКОВ НА ОСНОВЕ MNA ДЕСКРИПТОРОВ ПЕПТИДОВ ОТДЕЛЬНЫХ БЕЛКОВ И БАЙЕСОВСКОГО ПОДХОДА

***А.Д. Задорожный*[1], *А.С. Смирнов*[1], *Д.А. Филимонов*[2], *А.А. Лагунин*[1,2]**

[1]*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Москва, Россия;*

[2]*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В. Н. Ореховича, Москва, Россия*

Введение. Однонуклеотидные генетические варианты составляют более 80% от общего числа всех мутаций, зарегистрированных в популяционных исследованиях. Локализованные в белок-кодирующих генах несинонимичные варианты меняют АК остатки, что может нарушать функции белков. Существующие методы предсказания влияния на стабильность и функцию белков человека АК замен используют большие гетерогенные данные для обучения классификационных моделей, а также однобуквенное описание АК остатков в белках. В данной работе представлен новый подход, основанный на анализе связи «структура-активность» с использованием атомно центрированных фрагментных дескрипторов многоуровневых атомных окрестностей (MNA) для описания химической структуры пептидов с заменой и без замены АК остатков, и индивидуальных моделях для каждого клинически значимого белка.

Цель исследования. Сравнить прогностическую точность индивидуальных моделей белка, основанных MNA-дескрипторах, и методы предсказания патогенных мутаций других исследователей.

Материалы и методы. Были использованы референсные АК последовательности 10-ти клинически значимых белков в формате fasta и аннотированные АК замены в них (непатогенные и патогенные варианты, в сумме не менее 125 для каждого белка) из баз данных (БД) ClinVar и humsavar. На их основе в Python 3.7 созданы выборки в формате SD файлов, содержащие пептиды (АК замены и их окружение из референсных белков, от 3 до 31 АК остатков с каждой стороны) в виде структурных формул, позицию АК замены в белке и индикаторы эффекта (0-непатогенный, 1-патогенный). Перед построением классификационных моделей проведено 5-кратное разбиение каждой выборки. Модели построены при 5-кратной кросс валидации в модифицированной версии программы PASS с использованием разных (от 1 до 15) уровней MNA дескрипторов для описания химической структуры пептидов. По результатам суммарного прогноза были рассчитаны площадь под кривой операционных характеристик (ROC-AUC) и коэффициент корреляции Мэтьюса (MCC) для оценки прогностической точности. Для сравнения с другими методами, для каждого белка выбрана модель с лучшими показателями (всего 20). Из БД dbNSFP v4.1a для каждой из выборок были получены оценки 5 методов (SIFT 4G, PROVEAN, PolyPhen 2 HDIV, MutationAssessor, FATHMM), рассчитаны ROC-AUC и MCC.

Результаты. С применением 15 уровней MNA дескрипторов и 15 различных длин пептидов MNA дескрипторов построено 225 моделей для десяти клинически значимых белков. Полученные значения MCC и AUC варьируют в широком диапазоне значений у различных белков (ROC-AUC: 0.634–0.992, MCC: 0.217–0.891), что также наблюдается в результатах предсказаний сторонними методами. Показана более высокая эффективность прогнозирования по отношению к FATHMM и отсутствие статистически значимых различий с остальными методами.

Выводы. Результаты сравнения показателей точности прогноза показали конкурентоспособность подхода, основанного на MNA-дескрипторах и построении индивидуальных моделей, в предсказании патогенности АК замен.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОЦЕНОК *IN SILICO* ДЛЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ РАЗРАБОТКИ СОСТАВА ФАРМКОМПОЗИЦИИ, ЦИТОТОКСИЧНОЙ В ОТНОШЕНИИ ОПУХОЛЕВЫХ КЛЕТОК

***Н.С. Ионов*[1], *М.А. Барышникова*[2], *Е.В. Бочаров*[2], *П.В. Погодин*[1], *А.А. Лагунин*[1], *Д.А. Филимонов*[1], *Р.В. Карпова*[2], *О.А. Бочарова*[2], *В.В. Поройков*[1]**

[1]*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия;*

[2]*Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия*

Целью работы является компьютерная оценка профилей противоопухолевого действия минорного и мажорного состава фармкомпозиции Фитоладаптоген (ФЛА) с использованием компьютерных программ PASS и PharmaExpert, а также валидация полученных *in silico* результатов в экспериментах *in vitro*.

ФЛА – новая фармацевтическая композиция, представляющая собой масляный раствор природных биологически активных веществ (БАВ), входящих в разработанную ранее фармкомпозицию Фитомикс, проявляющую противоопухолевое действие, а также антимутагенные, антиоксидантные, иммуномодулирующие, в том числе адгезиогенные и интерфероногенные эффекты. Исследовали два варианта ФЛА, различающихся по количеству входящих в их состав компонентов – минорный (13 БАВ) и мажорный (22 БАВ).

Прогноз профилей биологической активности отдельных фитокомпонентов был получен с помощью программы PASS 2020 Refined, которая предсказывает 1945 фармакологических эффектов и механизмов действия со средней точностью около 97%. Оценка возможных межлекарственных взаимодействий для минорного и мажорного составов ФЛА была проведена с помощью программы PharmaExpert.

Цитотоксическую активность оценивали *in vitro* на клеточной линии RT112 рака мочевого пузыря человека колориметрическим методом с использованием МТТ-теста. Механизм клеточной гибели (апоптоз/некроз), индуцируемой ФЛА, определяли методом двойного окрашивания Аннексином V-FITC (AnnV-FITC) и пропидием йодида (PI). Для определения активации каспазы-3, эффекторного фермента, участвующего в апоптотической трансформации клетки, использовали FITC Active Caspase-3 Apoptosis Kit (BD Pharmingen).

Прогноз *in silico* указывает на возможность проявления противоопухолевого действия в отношении рака мочевого пузыря, желудка, яичников и шейки матки как минорным, так и мажорным составами ФЛА. В то же время количество прогнозируемых видов активности при Pa-Pi>0.5, связанных с противоопухолевым действием, для мажорного состава ФЛА в 3 раза выше. В качестве наиболее вероятных механизмов противоопухолевого эффекта прогнозируются Apoptosis agonist, Caspase 3 stimulant и Transcription factor NF kappa B inhibitor. При этом соединения, для которых наиболее вероятно наличие этих видов активности, сосредоточены преимущественно в мажорном составе, что указывает на перспективность дальнейшего экспериментального тестирования этого варианта ФЛА.

В экспериментах *in vitro* на клетках рака мочевого пузыря человека линии RT112 по данным МТТ-теста мажорный состав ФЛА, действительно, проявил более высокую цитотоксичность по сравнению с минорным вариантом. Так, 90% опухолевых клеток было обнаружено на стадии апоптоза, некротический механизм гибели наблюдали только у 1.1% клеток. Подтверждением гибели клеток по механизму апоптоза явилась также выявленная активация с помощью ФЛА проапоптотического фермента каспазы-3.

Таким образом, полученные экспериментальные данные подтверждают результаты прогноза и свидетельствуют о преимуществах мажорного состава ФЛА. Фитоладаптоген может служить основой для разработки препарата с противоопухолевой активностью в отношении рака мочевого пузыря. Прогнозируемая PASS противоопухолевая активность для других нозологий может стать предметом дальнейших экспериментальных исследований.

IN SILICO СКРИНИНГ И ДОКИНГ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АКТИВАТОРОВ TRPC6 НА ОСНОВЕ ФАРМАКОФОРА N-N- ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРАЗИНОВ

***В.С. Камарян*[1], *Л.С. Унанян*[1], *Е.А. Попугаева*[2]**

[1]*Российско-Армянский Университет, Институт биомедицины и фармации, лаборатория структурной биоинформатики, Ереван, Армения;*
[2]*Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, лаборатория молекулярной нейродегенерации Санкт-Петербург, Россия*

Болезнь Альцгеймера (БА) - это нейродегенеративное заболевание, поражающее в большинстве случаев людей преклонного возраста, отличительной чертой которого является прогрессирующая потеря памяти, вызванной синоптической дисфункцией [1]. В данной работе представлены результаты *in silico* скрининга и докинг анализа N-N-дизамещенных пиперазинов (ПП) на неселективные кальциевые каналы TRPC6, вовлеченные в процесс патогенеза БА [2]. Химическое пространство первичного отбора составило $1.5X10^7$ соединений хранящегося в базах данных ZINC и ChEMBL. Отбор осуществлялся на основе дескрипторов молекулярного подобия FP2 fingerprints и Electroshape с использованием ресурса Click2Drug [3]. Были выбраны 858 соединений с индексом подобия $\sigma \geq 0.68$. На основе рассчитанных физико-химических и фармакокинетических параметров, с использованием дескрипторов ADME-Tox, были отобраны 57 соединений. Было выявлено, что показатель всасываемости через желудочно-кишечный тракт, на основе метода оценки проницаемости Эгана [4], имеет высокое значение, при этом наблюдается высокая проницаемость через гематоэнцефалический барьер [5]. По оценке «Правила пяти» Липинского [6] все соединения имеют положительный результат. Были рассчитаны значения биодоступности, которое составило 0.55 по шкале Abbot (ABS) [7]. Был проведен молекулярный докинг отобранных соединений, с TRPC6 взятый из www.uniprot.org с номером КВ: Q9Y210. В результате отобраны топ 5 соединений (ZINC: 7778940 (**1**); 57392095 (**2**); 13762298 (**3**); 57406070 (**4**); 13137662 (**5**)) проявляющие высокое значение аффинности с активным центром TRPC6. В качестве положительного контроля использовался гиперфорин (**hyp**) взятый из базы данных PubChem (CID:441298). Анализ токсичности исследуемых соединений, с использованием программы PeoTOX [8] выявил, что все соединения проявляют низкий уровень токсичности. Докинг проводился с использованием платформы AutoDock Vina [9]. Были рассчитаны значение констант связывания и построены конформационные карты комплексообразования. С точки зрения взаимодействия с активным центром мишени, указанные соединения можно расположить по следующему убывающему ряду **1**> **hyp**> **2**> **3**> **4**> **5**. Взаимодействие наблюдается с вовлечением аминокислотных остатков Trp391; Phe407; Leu411; Phe440; Phe443; Ala616 образующие активный центр мишени играя ключевую роль в процессе активации TRPC6. В настоящее время ведутся *in vitro* исследования, для верификации результатов *in silico* экспериментов.

1. Alzheimer's Association (2019) *Alzheimer's & dementia*, 15(3), 321-387.
2. Prikhodko, V. et al. (2020) *Cells*, 9(11), 2351.
3. Sydow D et al. (2019) *J. of cheminform*, 11(1), 1-7.
4. Egan, W., Merz, K., Baldwin, J., (2000) *J. Med. Chem.*, 43, 3867–3877.
5. Antoine, D., Zoete, V. (2016) *ChemMedChem*, 11(11), 1117.
6. Lipinski, C. (2004) *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337-341.
7. Martin, Y. (2005) *J. Med. Chem.*, 48(9), 3164-3170.
8. Sander, T. et al. (2009) *J Chem. Inform. & Modeling*, 49(2), 232-246.
9. Trott, O., Olson, A. (2010) *J. Comput. Chem.* 31(2), 455-461.

MOLECULAR MODELING OF TCR-PMHC COMPLEXES

***A.E. Kniga*[1,2], *I.V. Polyakov* [1,2], *A.V. Nemukhin*[1,2]**

[1]*Lomonosov Moscow State University, Department of Chemistry, Moscow, Russia;*
[2]*Emanuel Institute of Biochemical Physics of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia*

Abstract. The T-cell receptor (TCR) recognizes an antigenic peptide presented by MHC molecule (pMHC). Molecular modeling of ternary TCR-pMHC complexes (TC) makes it possible to distinguish antigenic epitopes by computing dG/SASA across the dissociation interface. The computational study used data for the specificity of a set of neoantigen-reactive T-lymphocytes obtained using TetTCR-seq approach.[1]

Methods. All energy estimates were made using REF2015 score function [2]. Models of T-cell receptors were obtained using TCRmodel, and models for epitopes buried into HLA-A*02 were built by minimizing Levenstein's distance across PDB using RosettaCM framework. We performed docking in PatchDock and 5 best scoring poses for each TC were consequently refined and mutated using FastRelax and FastDesign. We computed ddG(2) (when mutating the 6 central amino acids to Ala) across each 5 models for a TC and used the largest for analysis.

1. $dG = (E_{TCR} + E_{pMHC} - E_{TCR\text{-}pMHC})/dSASA$, [REU/nm^2]
2. $ddG = dG_{6*A} - dG_{WT}$
3. $d = ddG_B - ddG_{NB}$

- H_0: There is no difference, on average, between the change in TCR-pMHC dissociation energy upon mutation of central positions of an epitope to alanines for models of TC complexed with native and random epitopes.
  (H_0: $d = 0$)
- H_1: Models of native TCs change their dissociation energy more strongly when their binding epitope is mutated to alanine in comparison to TC with random non-binding peptides.
  (H_1: $d > 0$)

Results. When the binding epitope was replaced by a random one, the relative difference in changes in dissociation energies upon mutation of central positions into alanines was $\mu_d = 7.209 \times 10^{-2}$ REU/nm^2, 95% CI [3.938×10^{-2}, 1.047×10^{-1}], $\sigma_d = 2.03 \times 10^{-1}$, Cohen's d=0.4. The value of the paired one-sided t-test is t(200)=4.35 and $p = 1.1 \times 10^{-5}$, hence the null hypothesis can be rejected.

Conclusion. We show here that the modeling approach is able to distinguish between models of T-cell receptors in complex with binder and non-binder antigenic epitopes. The further research will examine effect of increased conformational sampling.

This work was supported by the Russian Foundation for Fundamental Research (project # 19-03-00043). The research was carried out using the resources of the Joint Supercomputer Center of the Russian Academy of Sciences.

1. Zhang, S.Q., Ma, K.Y., Schonnesen, A. et al. (2018) *Nat. Biotechnol*., 36, 1156–1159.
2. Alford R.F, Leaver-Fay, A., Jeliazkov, J.R. et al. (2017) *J. Chem. Theory Comput*., 13(6), 3031–3048.

ОЦЕНКА *IN SILICO* ВКЛАДА КИНАЗ-ИНГИБИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ В СНИЖЕНИИ LPS-ИНТОКСИКАЦИИ

А.Р. Королева*, *П.М. Васильев, Д.А. Бабков, А.А. Спасов, М.А. Перфильев, А.В. Голубева

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Цель. Определение вклада ингибирования сигнальных киназ в формировании LPS-ингибирующей активности химических соединений.

Материалы и методы. В качестве материалов в настоящем исследовании выступали пять верифицированных баз данных по структуре и активности известных соединений: 13149 веществ, снижающих интоксикацию липополисахаридным токсином (LPS); 3839 ингибиторов тирозинкиназы Брутона (BTK); 1127 ингибиторов интерлейкин-1 рецепторной киназы 1 (IRAK1); 3717 ингибиторов янус-киназы 1 (JAK1); 2156 ингибиторов нерецепторной тирозин-протеинкиназы 2 (TYK2). Градации уровней активности во всех пяти базах данных были определены путем объединения сходных методик и последующей кластеризации. С помощью системы IT Microcosm v7.3 пять обучающих выборок были преобразованы в QL-дескрипторное описание, затем с использованием консервативной стратегии был выполнен прогноз высокого уровня LPS-ингибирующей активности для соединений с высоким уровнем ингибирующей активности в отношении указанных четырех киназ.

Результаты. По данным прогноза, подавляющее большинство соединений с высокой экспериментальной ингибирующей активностью в отношении всех четырех киназ должны проявлять высокую способность снижать LPS-интоксикацию: 92.9% BTK-ингибиторов, 88.9% IRAK1-ингибиторов, 96.1% JAK1-ингибиторов и 93.0% TYK2-ингибиторов. Все процентные прогнозные оценки статистически очень высоко достоверны с $p<0.0001$.

Таким образом, между высоким уровнем ингибирующей активности соединений в отношении указанных четырех киназ и их высокой способностью снижать LPS-интоксикацию существует статистически очень высоко достоверная зависимость. По степени влияния на высокий уровень LPS-ингибирующей активности исследуемые сигнальные киназы располагаются в следующем порядке: JAK1 < TYK2 ~ BTK < IRAK1. Все четыре изучаемых киназы играют существенную роль в формировании комплекса воспалительных реакций при LPS-интоксикации, моделирующей развитие цитокинового шторма при тяжелых осложнениях COVID-инфекции.

Следовательно, высоко активные ингибиторы всех четырех изучаемых киназ могут рассматриваться как перспективные лекарственные вещества для лечения цитокинового шторма.

Выводы. Выполнен прогноз наличия среди высокоактивных ингибиторов BTK, IRAK1, JAK1 и TYK2 соединений с высокой способностью снижать LPS-интоксикацию. Показано, что высокоактивные ингибиторы данных киназ статистически достоверно будут проявлять высокую LPS-ингибирующую активность и могут рассматриваться как лекарственные вещества, блокирующие развитие цитокинового шторма.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (грант № 075-15-2020-777).

ВЕБ-ПРИЛОЖЕНИЕ ДЛЯ ПРОГНОЗА МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННО-ПОДОБНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

***Е.И. Короткевич*[1], *А.В. Рудик*[2], *А.В. Дмитриев*[2], *А.А. Лагунин*[1,2], *Д.А. Филимонов*[2]**

[1]*Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия;*

[2]*Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия*

Метаболическая стабильность определяет степень устойчивости лекарственно-подобных соединений к биотрансформации. Метаболическую стабильность характеризуют такие фармакокинетические параметры, как период полувыведения (T1/2) и клиренс (CL), и эти параметры важно оценивать при создании лекарств. Как правило, для их оценки используются *in vitro* системы на основе клеток или субклеточных фракций (в основном микросомальные ферменты печени), которые служат моделями процессов, протекающих в живом организме. Полученные в результате экспериментов данные используются для построения QSAR моделей [1,2]. На основе свободно доступной базы данных ChEMBL v.27 нами были собраны данные, содержащие структуры соединений и значения их клиренса и/или периода полувыведения, полученные *in vitro* на микросомах печени человека, мыши и крысы. Суммарно было извлечено более 6000 записей, которые были использованы для построения количественных моделей. Также соединения были разделены на классы стабильности, что было использовано для получения качественных моделей. В качестве порогов для разделения соединений на стабильные и не стабильные были выбраны T1/2=30 мин, CL=20 мл/мин. Для коррекции и обработки полученных наборов данных (например, удаление повторов) была использована аналитическая платформа KNIME. Для получения моделей было использовано программное обеспечение GUSAR [3] и PASS [4]. В качестве методов оценки качества моделей использовалась 5-кратная кросс-валидация и кросс-валидация с исключением по одному. Средняя точность прогноза количественных моделей составила более 0.7, качественных моделей - более 0.8. На основе полученных моделей создано свободно-доступное веб приложение для прогноза метаболической стабильности лекарственно-подобных соединений на основе их структурной формулы, расположенное по адресу: http://way2drug.com/metastab/.

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ 19-15-00396.

1. Słoczyńska, K. et al. (2019) *Acta Pharmaceutica*, 69(3), 345-361.
2. Podlewska, S., Kafel, R. (2018) *International journal of molecular sciences*, 19(4), 1040.
3. Filimonov, D. A. et al. (2009) *Res.*, 20(7-8), 679-709.
4. Filimonov D. A. et al. (2018) *Biomedical Chemistry: Research and Methods*, 1(1), e00004.

БОРОНОВЫЕ КИСЛОТЫ КАК ИНИБИТОРУЮЩИЕ АГЕНТЫ МЕТАЛЛО-β-ЛАКТАМАЗЫ NDM-1

***А.В. Кривицкая*[1], *М.Г. Хренова*[2]**

[1]*Федеральный исследовательский центр биотехнологии РАН, Москва, Россия;*
[2]*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия*

Борьба с бактериальной резистентностью к β-лактамным антибиотикам, которые на сегодняшний день занимают ведущую роль при лечении большинства инфекционных заболеваний, является одной из самых сложных задач. Превалирующим среди всех механизмов бактериальной резистентности является экспрессия бактериальных ферментов β-лактамаз, которые инактивируют β-лактамные антибиотики посредством реакции гидролиза. Реакция инициируется нуклеофильной атакой каталитического гидроксид-аниона на карбонильный углерод β-лактамного кольца, что в дальнейшем приводит к разрыву связи углерод-азот и необратимой инактивации антибактериального средства. Несмотря на активную работу в направлении разработки ингибиторов данного процесса до сих пор нет клинически одобренного ингибитора для металло-β-лактамазы класса B1 NDM-1. Данный фермент вызывает серьезное беспокойство в сфере здравоохранения, так как он устойчив ко всем имеющимся β-лактамным антибиотикам, карбапенемам и антибиотикам «последней линии защиты», а также поскольку патогены, несущие ген blaNDM-1 могут легко распространяться посредством горизонтального переноса генов.

В последнее время особое внимание в области разработки ингибиторов NDM-1 обращено на низкомолекулярные бороновые кислоты. Интерес к этим лекарственным средствам связан с их природой как кислот Льюиса, которые способны реагировать с рядом биологически релевантных нуклеофилов через их вакантную p-орбиталь. Бороновая кислота с атомом бора в sp^2-гибридизации хорошо имитирует β-лактамный субстрат в активном центре фермента. Вместо него она реагирует с каталитическим гидроксид-анионом, образуя устойчивый тетраэдрический комплекс ингибитор-металл-белок в активном центре фермента, блокируя его таким образом. Недавние исследования демонстрируют высокий потенциал бороновых кислот на основе бензо[b]тиофена в качестве ингибирующих агентов NDM-1. В данной работе рассмотрены молекулярные модельные комплексы этих ингибиторов с ферментом NDM-1.

Молекулярные модели построены на основе кристаллических структур NDM-1 металло-β-лактамазы в комплексе с борсодержащими ингибиторами PDB ID: 6Q30, 6IBV и 6Q2Y. Равновесные геометрические конфигурации найдены комбинированным методом квантовой механики/молекулярной механики методом DFT, где квантово-механическая часть описывается в варианте PBE0/6-31G**, а молекулярно-механическая силовым полем AMBER. Квантово-механическая подсистема, включающая в себя молекулу ингибитора, катионы цинка с координационными сферами, каталитический гидроксид анион, каталитическую аспарагиновую кислоту и аминокислотные остатки активного центра, образующие водородные связи с ингибитором, рассматривалась в рамках квантово-топологической теории атомов в молекулах. Были определены квантово-химические характеристики системы, оценена взаимосвязь с такими макроскопическими параметрами как концентрация полумаксимального ингибирования (IC50). На основе полученных результатов произведен дизайн новых ингибиторов. Также были рассмотрены молекулярные модели наиболее активного ингибитора из выборки и антибиотика имипенема в водном растворе, произведен сравнительный анализ электрофильности карбонильного углерода имипенема и атома бора ингибитора.

Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (проект № 18-74-10056).

IN SILICO SCREENING AND MOLECULAR DOCKING STUDY OF CHOLINESTERASE INHIBITORS BASED ON PHARMACOPHORE OF CHROMOPHORE OF GREEN FLUORESCENT PROTEIN

***A.T. Makichyan*[1,2], *V.O. Topuzyan*[2], *L.S. Hunanyan*[1]**

[1]*Russian-Armenian University, Yerevan, Armenia;*
[2]*Scientific-Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry NAS RA, Yerevan, Armenia*

There is growing evidence that Alzheimer's disease (AD) is primarily a disease of synaptic dysfunction [5]. One of the reasons is the change in the catalytic function of acetylcholinesterase (AChE) and butyrylcholinesterase (BuChE). The chromophore of green fluorescent protein (GFP) [1] is identical with the structure of 5-imidazolone [2]; it has been established that 5-imidazolones exhibit anticholinesterase properties and can be used for the treatment of such diseases as AD and Parkinson's [4]. This thesis presents the results of virtual screening and molecular docking of compounds obtained on the base of GFP chromophore. The virtual screening was performed based on the GFP pharmacophore with the use of FP2 fingerprint descriptors. The initial chemical space included 285 million compounds. At the first stage of the virtual screening, 1773 compounds were selected, which are presented in the Zinc, ChEMBL, Sigma-Aldrich, and PDB databases. The 105 compounds passed the second stage of screening based on the ADME-Tox properties. After the molecular docking and the computer analysis, the top compounds with high values of binding constants with ZINC ID: 01440975 (1); 03152509 (2); 06005516 (3); 00129594 (4) were selected. Our results show that compounds 1. and 2. interact with AChE in the active site of a protein, while compounds 3. and 4. do not interact. With BuChE, interactions are observed for all four compounds in the active center. The hydrophobic type of binding is observed with Trp82 included in the “choline-binding portion” of the catalytic center of the BuChE binding site. Interaction is also observed with Tyr332, which is in the peripheral zone of the active center and forms the “peripheral anionic site” of the active center of the protein with other amino acid residues [5]. All the compounds except 4. demonstrate an affinity for this residue, while compound 1. has a hydrogen bond with a distance of 3.1 Å. The compound 4. forms a hydrogen bond with Leu286 at a distance of 3.1 Å. It is known that Leu286 is a part of the “acyl-binding pocket” of the catalytic center of BuChE [3]. Based on our results, it can be stated that compounds 3. and 4. probably have BuChE specificity, which is a good result in terms of search by virtual screening.

Table. The biophysical properties of the complexations

Enzyme	Biophysical parameters	Compounds			
		1.	**2.**	**3.**	**4.**
AChE	$\Delta G_{.}$	-8.8 ± 044	-8.8 ± 044	-	-
	$K_{c.}$	$2.2x10^6$	$2.2x10^6$	-	-
BuChE	$\Delta G_{.}$	-8.96 ± 044	-8.8 ± 044	-8.65 ± 043	-8.3 ± 041
	$K_{c.}$	$3.3x10^6$	$2.3x10^6$	$2.1x10^6$	$1.09x10^6$

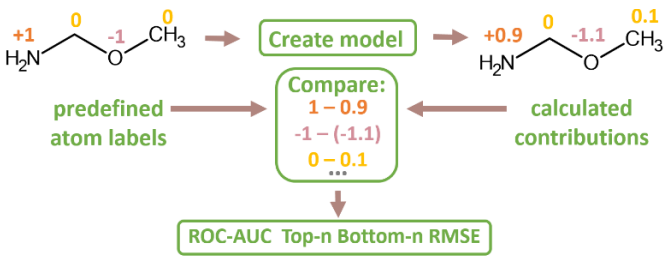
1. Зубова Н.Н., Булавина А.Ю., Савицкий А.П. (2003) *Успехи биологической химии*, 43, 163-224.
2. Топузян В.О., Казоян В.М. (2018) *Доклады НАН РА*, 118(3), 268-272.
3. Bernardi, A., Kirschner, K., & Faller, R. (2018) *Biophysical Journal*, 114, 47.
4. Selkoe, D.J. *(2002) Science*, 298(5594), 789–791.
5. Lockridge, O. (2015) *Pharmacology & Therapeutics*, 148, 34.

BENCHMARKS FOR INTERPRETATION OF QSAR MODELS

***M. Matveieva*, P. Polishchuk**

Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University and University Hospital in Olomouc, Olomouc, Czech Republic

Interpretation of QSAR models is useful to understand the complex nature of biological or physicochemical processes, guide structural optimization or perform knowledge-based validation of QSAR models. Highly predictive models are usually complex and their interpretation is non-trivial. This is particularly true for modern neural networks. Various approaches to interpretation of these models exist. However, it is difficult to evaluate and compare performance and applicability of these ever-emerging methods. In this study we developed several benchmark data sets with end-points determined by pre-defined patterns. These data sets are purposed for evaluation of the ability of interpretation approaches to retrieve these patterns. They represent tasks with different complexity levels: from simple atom-based additive properties to pharmacophore hypotheses. We proposed several quantitative metrics of interpretation performance. Applicability of benchmarks and metrics was demonstrated on a set of conventional models and end-to-end graph convolutional neural networks interpreted by the previously suggested universal ML-agnostic approach for structural interpretation. We anticipate these benchmarks to be useful in evaluation of new interpretation approaches and investigation of decision making of complex “black box” models.



КОРРЕЛЯЦИОННАЯ СЕТЬ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗ, РЕГУЛИРУЮЩИХ СНИЖЕНИЕ LPS-ИНТОКСИКАЦИИ

***М.А. Перфильев*, П.М. Васильев, Д.А. Бабков, А.А. Спасов, А.Н. Кочетков, А.Р. Королева, А.В. Голубева**

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Цель. Построение корреляционной сети ингибиторов киназ с симметричной матрицей связности и оценка ее применимости для прогноза химических соединений на способность снижать LPS-интоксикацию.

Материалы и методы. Матрица аффинности для построения корреляционной сети была получена по данным докинга 5328 известных соединений с высокой ингибирующей активностью в специфические сайты сигнальных киназ, влияющих на уровень LPS-интоксикации: тирозинкиназы Брутона (BTK); интерлейкин-1 рецепторной киназы 1 (IRAK1); янус-киназы 1 (JAK1); янус-киназы 3 (JAK3); нерецепторной тирозин-протеинкиназы 2 (TYK2). Построение оптимизированных 3D-моделей указанных соединений выполняли последовательно: методами молекулярной механики в программе Marvin 20.19 для каждой структуры создавали по 10 энергетически наиболее выгодных конформеров, которые затем оптимизировали в программе MOPAC2016 с использованием полуэмпирического квантово-химического метода P7 и с помощью специальной утилиты BestConf 17.10.24 выбирали лучшую конформацию с наименьшей общей энергией. Поиск валидных 3D-моделей релевантных бимишеней проводили в базах данных UniProtKB, PDBe и IUPHAR. Для каждого белка-мишени отбиралась экспериментальная рентгеноструктурная модель с непрерывно разрешенной аминокислотной последовательностью максимальной длины, разрешением не более 2.2Å и наличием в модели высокоактивного лиганда, известного как лекарственное средство. Найдены следующие валидные 3D-модели с PDB-кодами 4OTF, 6BFN, 6HZU, 7C3N и 3NZ0 для BTK, IRAK1, JAK1, JAK3 и TYK2, соответственно. Пространства для докинга были построены в программе PyRx 0.8 по данным о ключевых связывающих аминокислотах лигандов в специфических сайтах 3D-моделей соответствующих киназ. Докинг выполняли в программе AutoDock Vina 1.1.2 для каждого лиганда по 5 раз в сайт каждой 3D-модели белка-мишени, с определением минимальной энергии докинга. Построение корреляционной сети проводили с использованием в качестве метрики связности непараметрического коэффициента корреляции Спирмена, рассчитанного в программе Statistica 12.0. С применением построенной сети для каждого соединения были рассчитаны значения суммативного и мультипликативного функционалов и определены их классификационные диапазоны.

Результаты. Значения парных коэффициентов корреляции Спирмена между аффинностью известных высокоактивных ингибиторов пяти изучаемых киназ в построенной сети изменяются в диапазоне от 0.121 до 0.522 и являются статистически очень высоко значимыми с $p<1\cdot10^{-17}$. Классификационные диапазоны определены как [-90.7…-38.3] для суммативного и [549.1…97.9] для мультипликативного сетевых функционалов, границы соответствуют максимальному и минимальному влиянию соединения на систему пяти изучаемых киназ. Вариационные отношения равны 2.37 для суммативного и 5.61 для мультипликативного сетевых функционалов, что свидетельствует о большей предпочтительности использования мультипликативной метрики в сравнении с суммативной для оценки степени влияния соединений на исследуемую киназную систему.

Выводы. Построена корреляционная сетевая модель с симметричной матрицей связности расчетной аффинности ингибиторов пяти киназ, влияющих на уровень LPS-интоксикации. Показана приоритетность использования мультипликативного сетевого функционала для прогноза системной киназ-ингибирующей активности. Модель используется в направленном поиске новых соединений с высоким LPS-ингибирующим действием – потенциальных лекарственных веществ, предотвращающих развитие цитокинового шторма при тяжелых осложнениях COVID-инфекции.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (грант № 075-15-20-777).

ВЕБ-СЕРВИС ДЛЯ ОЦЕНКИ СХОДСТВА ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ И ИЗВЕСТНЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СУБСТАНЦИЙ

***П.И. Савосина*, Д.С. Дружиловский, А.В. Рудик, Д.А. Филимонов**

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, Москва, Россия

Исследования биологической активности химических соединений на основе *in silico* методов оценки молекулярного сходства получили широкое распространение в научной практике. Основой для применения данных методов является предположение о том, что сходные по структуре химические соединения обладают сходными свойствами, в том числе и видами биологической активности. Оценка структурного подобия новой молекулы с уже существующими фармакологическими веществами может использоваться для поиска аналогов среди известных терапевтических средств, а также для оценки вероятных механизмов действия, взаимодействий с ключевыми или нежелательными мишенями, побочных эффектов и других свойств исследуемого вещества.

Целью настоящей работы является создание свободного веб-сервиса, позволяющего выполнять оценку сходства химического соединения с фармакологическими субстанциями, которые одобрены к клиническому применению в различных странах.

Источником данных о химических структурах лекарств является созданная нами ранее база данных фармацевтических субстанций – World Wide Approved Drugs, которая интегрирует химическую, биомедицинскую и клиническую информацию о 4226 лекарственных средствах вне зависимости от страны их разработки и применения. Для описания структур веществ и расчета оценок сходства используются два типа дескрипторов атомных окрестностей: MNA (Multilevel Neighbourhoods of Atoms) и QNA (Quantitative Neighbourhoods of Atoms).

Для пользователей обеспечена возможность проводить оценку структурного подобия между заданной молекулой и 4033 терапевтическими препаратами. С целью фильтрации результатов поиска предложены значения точки отсечения (cut-off value), которые определяют минимальную границу значения оценок сходства. Результаты поиска представлены в виде интерактивной таблицы, содержащей наименования допущенных к клиническому применению препаратов, на основе структурных формул которых происходит поиск, их структурные формулы, известные механизмы действия, фармакотерапевтическое применение и соответствующие значения оценок сходства MNA и QNA Similarity отобранных лекарственных средств. Предложенный подход может быть использован как для поиска близких аналогов исследуемого химического соединения среди известных лекарственных средств, так и оценки вещества с точки зрения его фармакотерапевтического потенциала и изучения его вероятных механизмов действия.

Применение такого подхода является «методом выбора» в условиях пандемии COVID-19 и будущих биогенных угроз, поскольку при этом (1) информация об эффективных ингибиторах нового инфекционного агента крайне ограничена, и (2) выявление аналогов выявленных ингибиторов среди разрешенных к медицинскому применению препаратов дает возможность быстрого введения их в медицинскую практику по новому назначению.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 20-04-60285.

О ВОЗМОЖНЫХ ВЗАИМОСВЯЗЯХ АКТИВНОСТИ ХИРАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ И ХИРАЛЬНЫХ СТРУКТУР БИОМАКРОМОЛЕКУЛ-МИШЕНЕЙ

***Е.В. Семенова*, Е.В. Малышко, В.А. Твердислов**

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Симметрийность как явление, связанное с гомохиральностью мономеров, составляющих важнейшие классы биомакромолекул, имеет фундаментальное значение не только для всей молекулярной биологии как системный фактор её организации, но, по-видимому, и для фармакологии, также как один из существенных факторов стереоспецифичности лекарств. Энантиомеры, в том числе лекарственных препаратов, могут проявлять совершенно разную химическую специфичность в процессах с участием хиральных соединений, так же, как и неодинаковую биологическую активность. Особенности взаимодействия энантиомеров с асимметричными соединениями организма важно учитывать при создании лекарственных препаратов, так как может оказаться, что одна форма лекарственного средства обладает терапевтическим эффектом, а другая не усваивается, является менее активной или даже вызывает серьезные осложнения, являясь для организма токсичной. Широко известным примером лекарственного средства, иллюстрирующим важность роли хиральности в создании лекарственных препаратов, является талидомид. Талидомид поступил в продажу как рацемат, и позднее было установлено, что терапевтическим эффектом обладает только R-изомер талидомида, в то время как S-изомер оказывает тератогенное действие.

На основании литературных источников нами подготовлена выборка хиральных лекарственных препаратов, по которой обсуждается выявление системных соответствий знака хиральности препаратов и мишеней. Мы разделили препараты на три группы в соответствии со знаком хиральности биоактивного энантиомера: препараты с биоактивным «левым» S-энантиомером, препараты с биоактивным «правым» R-энантиомером и препараты с двумя биоактивными энантиомерами.

На основании имеющихся данных установлено, что большинство лекарственных средств выборки (55 из 100) обладают биоактивным «левым» S-энантиомером. К препаратам с «правой» биоактивной формой относится 31 лекарственное средство. Двумя биоактивными изомерами обладают 14 препаратов.

Установлено, что S-формы препаратов в большинстве случаев обладают терапевтическим эффектом (69 из 100). В свою очередь, R-формы лекарственных средств почти в равных долях обладают терапевтическим действием (45) и являются неактивными или менее активными (43). Стоит отметить, что среди изомеров, вызывающих побочные действия, чаще встречаются R-изомеры препаратов (12 R-изомеров, 4 S-изомера).

В результате классификации подборки по типу лекарственного средства показано, что «левые» препараты чаще являются анальгезирующими, антиангинальными и гипотензивными средствами. Среди «правых» препаратов чаще встречаются бронхолитические и противогрибковые средства.

Как установлено в ряде наших работ, внутри- и надмолекулярные структуры белков и нуклеиновых кислот имеют регулярную иерархическую структуру, характеризующуюся сменой знака хиральности при повышении уровня структуры. Это свойственно всем линейным полимерам, имеющим гомохиральную основу в первичной структуре. Представляется вероятной также вероятность закономерных соответствий между знаком хиральности эффективного лекарственного препарата и хиральными структурами макромолекулы-мишени.

Полученные в настоящей работе результаты могут быть использованы для выработки системы корреляций во взаимосвязи между хиральной формой лекарственного средства и ее воздействием на конкретную молекулярную мишень. В дальнейшем настоящая работа может помочь в установлении природы различий в воздействии противоположных энантиомеров на живой организм, что в свою очередь может быть использовано при разработке лекарственных средств.

СТРУКТУРНО-ДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛАНТИБИОТИКОВ НИЗИНОВОГО ТИПА В ВОДЕ: ИССЛЕДОВАНИЕ *IN SILICO*

***А.Х. Тальдаев*[1,2], *И.С. Панина*[1,3], *Р.Г. Ефремов*[1,3,4]**

[1]*Институт биоорганической химии им. ак. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия;*
[2]*Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;*
[3]*Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия*
[4]*Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет), Долгопрудный, Россия*

В связи с распространением антибиотикорезистентных штаммов возбудителей инфекционных заболеваний остро стоит задача разработки новых антибактериальных препаратов. Для этой цели представляет интерес класс бактериоцинов — лантибиотиков. Это катионные антимикробные пептиды (АМП), которые содержат неканонические аминокислотные остатки, образующиеся в результате посттрансляционных модификаций. Мишенью большинства лантибиотиков является пирофосфатный фрагмент (PPi) липида II — молекулы, жизненно необходимой бактериям для строительства клеточной стенки. Низин, галлидермин и эпидермин являются представителями данного класса АМП и отличаются между собой по длине полипептидной цепи и аминокислотному составу. Эти пептиды преимущественно связывают PPi с помощью первых 12 аминокислотных остатков. Для рационального дизайна новых антибиотиков необходимо установить структурно-динамические характеристики фрагментов лантибиотиков низинового типа в воде при связывании с диметилпирофосфатом (ДМПФ), являющимся аналогом PPi липида II.Исследование проводили путем моделирования молекулярной динамики (МД) укороченных аналогов трех пептидов. Низин$_{1\text{-}12}$ образует с ДМПФ 4-5 водородных связей, а галлидермин$_{1\text{-}12}$ и эпидермин$_{1\text{-}12}$ — 6-7 водородных связей, что коррелирует с экспериментальными данными, демонстрирующими большую антимикробную активность галлидермина и эпидермина по сравнению с низином. Наибольшее число межмолекулярных водородных связей образуется в одной сходной конформации, формируемой кольцами A (с 3 по 7 остаток) и B (с 8 по 11 остаток), расположенными друг напротив друга. В этой конформации углы ψ_7 and φ_8 между атомами, образующими соединение колец, составляют для всех исследованных лантибиотиков ≈-35° и ≈125°, соответственно. Время существования вышеупомянутой конформации в МД траекториях для низина$_{1\text{-}12}$ составляет ≈28%, галлидермина$_{1\text{-}12}$ ≈85%, эпидермина$_{1\text{-}12}$ ≈88%. Существенным отличием низина от галлидермина и эпидермина, влияющего на число водородных связей с мишенью, является положение амидного протона пятого аминокислотного остатка, направленного в сторону связанного лиганда (ДМПФ). Это подтверждается значением угла φ_5. Так, для низина в вышеупомянутой конформации он составил ≈168°, а для галлидермина и эпидермина ≈-67°. Таким образом, было показано, что все исследованные нами лантибиотики образуют устойчивый комплекс с ионом ДМПФ в одной сходной конформации. Полученные результаты представляют интерес для рациональной разработки новых антибактериальных препаратов на основе исследованных лантибиотиков путем модулирования их активности аминокислотными заменами.

ПЛАТФОРМА ДЛЯ ДИЗАЙНА СИНТЕЗА МОЛЕКУЛ С ЗАДАННЫМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ

***А.А. Фатыхова*[1], *Д. Хорват*[2], *Д.В. Занков*[1], *Р.И. Нугманов*[1], *Т.И. Маджидов*[1], *А. Варнек*[2]**

[1]*Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М. Бутлерова, Казань, Россия*
[2]*Университет Страсбурга, Страсбург, Франция*

В данной работе мы представляем виртуальную платформу для планирования синтеза химических соединений, которая позволяет предсказать путь синтеза не только целевой молекулы, но и ее аналогов, а также проводить поиск молекул с заданными характеристиками. Данный инструмент способен оптимизировать заданную целевую функцию.

Ключевым элементом платформы является виртуальный реактор, который позволяет осуществлять трансформации с молекулами и генерировать химически валидные соединения с учетом правил валентности. Виртуальный реактор кодирует путь синтеза молекулы в виде строки целых чисел - набора действий для виртуального реактора. Каждому числу соответствует определенное действие, которое интерпретируется реактором, таким образом, длина данной строки соответствует количеству стадий синтеза. Наш инструмент поддерживает более 390 тысяч возможных действий, включающих в себя различные типы реакций и участвующие в них строительные блоки.

В качестве методов оптимизации целевой функции от отношению к строке чисел, поступающей на вход виртуального реактора, в данной работе мы использовали генетический алгоритм, который позволяет эффективно искать лучшее решение. В данном случае хромосома является набором генов, каждый из которых представляет собой действие, например, провести реакцию гидролиза или провести реакцию с участием определенного реагента. Таким образом, генетический алгоритм предсказывает последовательность действий, которые необходимо осуществить, чтобы синтезировать целевую молекулу при этом оптимизируя определенную целевую характеристику.

В качестве оптимизируемой функции на данном этапе использовалось структурное сходство с целевой молекулой. Если за определенное количество шагов целевая молекула не была достигнута, в качестве решения будет предложено соединение, максимально похожее на целевое. Таким образом, разработанный подход позволяет находить пути синтеза не только целевой молекулы, но также и структурно похожих на нее. Использование в качестве оценочной функции характеристик, связанных с биологической активностью, позволяет превратить предложенную платформу в инструмент de novo дизайна молекул. Так, при использовании в качестве оценочной функции индекса фармакофорного сходства, можно предсказывать пути синтеза молекул с желаемым фармакофором. Использование в качестве оценочной функции предсказанных QSAR моделями параметров активности молекул позволяет искать молекулы с желаемыми свойствами.

Таким образом, разработанная платформа представляет собой универсальный инструмент, позволяющий планировать синтез молекулы, проводить поиск синтетически доступных аналогов молекулы и осуществлять de novo дизайн молекул с желаемыми свойствами.

Работа финансировалась в рамках проекта, поддержанного Российским научным фондом, номер 19-73-10137 (Код ГРНТИ 31.01.77)

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕАЗЫ 3CLPRO КОРОНАВИРУСА SARS-COV-2 НА ОСНОВЕ АНСАМБЛЕВОГО ДОКИНГА

***А.Д. Фомина*[1,2], *Д.И. Осолодкин*[1,2]**

[1]*Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, Москва, Россия;*

[2]*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия*

Пандемия COVID-19 длится уже больше года. Несмотря на разработку и успешное применение вакцин против SARS-CoV-2, разработка эффективных противовирусных лекарстве остается актуальной проблемой вследствие наличия противопоказаний и ограниченного покрытия вакцинацией. Кроме того, остаются неизвестными перспективы долгосрочной эффективности новых вакцин.

Коронавирусы обладают самым большим геномом среди РНК-вирусов. В ходе жизненного цикла вируса РНК транслируется в несколько полипротеинов, которые процессируются в отдельные белки двумя протеазами. Протеаза PLpro осуществляет протеолиз в трех сайтах, а протеаза 3CLpro (Mpro) - в 11. Важность протеазы 3CLpro в жизненном цикле вируса и ее консервативность делают ее перспективной мишенью для разработки лекарства от SARS-CoV-2.

Целью нашей работы была разработка и валидация метода виртуального скрининга ингибиторов протеазы 3CLpro SARS-CoV-2 на основе ансамблевого докинга. Благодаря достижениям структурной биологии в базе данных PDB менее чем за год было опубликовано несколько сотен структур протеазы 3CLpro SARS-CoV-2. Такое количество данных позволяет максимально эффективно использовать метод ансамблевого докинга, в котором для ранжирования лигандов используются результаты докинга в различные структуры.

Для валидации результатов докинга и подбора ансамбля была составлена библиотека соединений, ингибиторная активность которых против протеазы 3CL различных коронавирусов была определена и опубликована в научных статьях в период с 2001 по 2021 год. Среди структур протеазы 3CL SARS-CoV-2, депонированных в PDB, мы отобрали 22 наиболее разнообразных, на основе значения среднего попарного RMSD между остатками активного центра не менее 1Å.

В отобранные структуры провели докинг при помощи программы DOCK6 (версия 6.9), для полученных ранжированных списков молекул рассчитали коэффициент корреляции рангов Спирмена. Из 22 структур были отобраны 7, для которых коэффициент Спирмена был меньше 0.9. Для результатов докинга в структуры ансамбля рассчитывали средние оценки докинга (консенсусный результат), и строили ROC-кривые. В итоге мы выбрали ансамбль, для которого площадь под ROC-кривой была наибольшей. Он использовался для докинга библиотеки соединений, доступных в ФНЦИРИП им. М.П. Чумакова РАН; отобранные молекулы ожидают экспериментальной валидации.

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ИНГИБИТОРОВ МЕТИЛТРАНСФЕРАЗЫ ВИРУСА КЛЕЩЕВОГО ЭНЦЕФАЛИТА НА ОСНОВЕ МЕТОДОВ МАШИННОГО ОБУЧЕНИЯ

***В.С. Фроленко*[1,2], *А.А. Никитина*[3], *Д.И. Осолодкин*[1,2,3]**

[1]*Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, Москва, Россия;*
[2]*Первый Московский государственный медицинский университет им. Сеченова, Москва, Россия*
[3]*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, Москва, Россия*

Клещевой энцефалит (КЭ) – вирусное заболевание, передающееся человеку через укусы клещей. Возбудителем является вирус клещевого энцефалита (ВКЭ), который относится к роду *Flavivirus* семейства *Flaviviridae*. Самыми распространенными представителями рода являются переносимые комарами флавивирусы: вирус Западного Нила, вирус денге, вирус желтой лихорадки и др. Ежегодно инфицирование вирусом денге происходит приблизительно у 300 миллионов человек, 40 тысяч случаев оказываются летальными. Распространенность ВКЭ многократно ниже, случаи инфицирования фиксируются у 10 тысяч человек в год. ВКЭ распространен в северной Евразии и, прежде всего, в России. Как следствие, ВКЭ является менее изученным по сравнению с переносимыми комарами видами.

Степень тяжести заболевания и затруднения в применении вакцины делают актуальной задачу разработки специфического лекарства против КЭ. В качестве мишени используются закодированные в вирусном геноме белки, в частности - ферменты. Одним из них является метилтрансфераза (МТ), которая катализирует кэпирование генома вирусной РНК. Кэпирование необходимо для защиты вирусной РНК от разрушения клеточными ферментами.

Наша работа посвящена поиску потенциальных ингибиторов МТ ВКЭ. Для прогнозирования активности ингибиторов нами была построена модель, в основе которой лежит метод случайных лесов (Random Forest), основанный на построении ансамблей деревьев решений. Для построения модели были использованы результаты высокопроизводительного экспериментального скрининга ингибиторов МТ вируса денге серотипа 2, доступные в базе данных PubChem BioAssay. Набор данных, включающий в себя 338 тысяч соединений, 1013 из которых, согласно экспериментальному скринингу, оказались активны, был разбит на обучающую и тестовую выборки.

Поскольку методы машинного обучения чувствительны к дисбалансу классов, а обучающая выборка является несбалансированной, мы применили метод разбиения исходной обучающей выборки на подвыборки с фиксированным соотношением активных соединений к неактивным. Все вычислительные процедуры производились при помощи инструментов библиотеки scikit-learn.

Оценку качества модели производили на тестовой выборке при помощи стандартных для задачи классификации метрик: *Precision, Recall, F1-score*. Для оценки применимости модели на несбалансированных выборках проводился сравнительный анализ *ROC*-кривых и кривых *Precision-Recall*.

Для дальнейшей экспериментальной валидации в качестве внешней выборки мы использовали набор соединений ФНЦИРИП им. М.П. им. М.П. Чумакова РАН, включающий в себя 1125 соединений. Для них был проведен прогноз, в результате которого 19 соединений были отнесены к классу активных. Согласно ранее проведенным экспериментальным исследованиям, 9 из соединений проявили ингибиторную активность по отношению к репродукции ВКЭ *in vitro*. Таким образом, нами была разработана система прогнозирования активности, для которой на данный момент ведется разработка экспериментальной методики валидации путем определения активности ингибиторов МТ ВКЭ.

ВЛИЯНИЕ ОСТАКА ASN676 НА СВОЙСТВА ПОРЫ ИОННОГО КАНАЛА TRPV1

***Л.Р. Хадеева*, Ю.А. Трофимов, Н.А. Крылов, Р.Г. Ефремов**

Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», Москва, Россия;
Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия

TRPV1 (ванилоидный рецептор 1) - неселективный ионный канал-рецептор, способеный пропускать ионы кальция и натрия, активируется капсаицином (веществом, содержащемся в остром перце), анандамидом (содержится в черных трюфелях), температурой, превышающей 43°C и другими физическими и химическими стимулами. В клетках периферийной нервной системы TRPV1 отвечает за болевую чувствительность, чувствительность к острому вкусу, высоким температурам. Пора TRPV1 – доступный молекулам воды и ионам канал нанометрового масштаба, образованный четырьмя идентичными субъединицами белка и обладающий вдоль совей оси гетерогенными физико-химическими свойствами. Asn676 – один из консервативных остатков, экспонирующих в пору полярные группы, важность которого для функционирования канала ранее была показана экспериментальных работах и моделировании.

В данной работе методами компьютерного моделирование исследовалось влияние Asn676 на характеристики поры TRPV1 в открытом состоянии. Было показано, что боковые цепи Asn676 обладают двумя ориентациями, приводящими к значительному отличию свойств поверхности поры в области нижних ворот – узкому участка канала, ответственному за переходы TRPV1 между открытым и закрытым состояниями. Первая ориентация – боковая цепь остатка экспонированы в пору, она характерна меньшим радиусом и (несмотря на наличие полярных групп) выраженной гидрофобностью нижних ворот. Вторая ориентация – боковая цепь остатка отвернута от поры, приводит к обратному эффекту: увеличению радиуса и уменьшению гидрофобности ворот. Переход Asn676 из первой во вторую ориентацию приводит к увеличению уровня гидратации и проводимости створа ворот (соответственно с XX до XX мол воды и от XX до XX мол воды/нс). Также было показано, что при замене Asn на Ser пропадает регулирующая роль 676 остатка, нижние ворота формируют состояние, характерное для второй ориентации Asn676 с высокой проводимостью.

ВЛИЯНИЕ ХОЛЕСТЕРИНА НА «МОЗАИЧНОСТЬ» ПОВЕРХНОСТИ ЛИПИДНОГО БИСЛОЯ

***К.А. Костюк*[1], *Р.Г. Ефремов*[2]**

[1]*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Биологический факультет, Москва, Россия*

[2]*Институт биоорганической химии им. ак. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия*

Распределение гидрофобных свойств на поверхности липидного бислоя обладает локальной гетерогенностью, формирующей т.н. «мозаичную картину». Мембраны различного состава имеют характерные паттерны такой мозаичности, и их изменение может привести к изменению структуры и функции важных сигнальных белков [1].

Индуцируемая холестерином (ХС) повышенная упорядоченность ацильных цепей липидов, сопутствующее ей увеличение толщины бислоя, а также специфические невалентные взаимодействия с ХС модулируют активность мембранных белков, в частности, рецепторных тирозинкиназ (РТК) [3]. Однако молекулярные механизмы этих явлений до конца неизвестны, и их изучение – актуальная проблема, так как РТК часто становятся мишенями для таргетной терапии рака и других значимых патологий.

В настоящей работе для определения влияния ХС на гетерогенность гидрофобных свойств мембранной поверхности использовали метод молекулярной динамики (МД). При условии надёжной калибровки МД дополняет экспериментальные методы и позволяет получить важную информацию о процессах, происходящих в молекулярных масштабах. В связи с этим, основными задачами являлись валидация протокола МД на основании имеющихся в литературе экспериментальных данных и анализ гетерогенности гидрофобных свойств поверхности мембран с различным содержанием ХС.

Экспериментальных данных по влиянию ХС на мембраны сравнительно мало, наиболее изучены бислои из дипальмитоилфосфатидилхолина (ДМФХ), поэтому их выбрали для калибровки протокола МД. В дальнейшем методом МД изучали влияние ХС на свойства бислоя из пальмитоилолеоилфосфатидилхолина (ПОФХ), имитирующего эукариотические мембраны. Проведён сравнительный анализ параметров геометрической упаковки липидов в бислое и параметров порядка ацильных цепей в системах ПОФХ-ХС и ДМФХ-ХС при различной концентрации холестерина с целью валидации получаемых результатов. На основании результатов анализа водородных связей, плотности липидов и геометрических параметров систем охарактеризовали вертикальное и латеральное распределения ХС, которые согласуются с экспериментальными данными. На равновесных участках траекторий МД проанализировали гетерогенность гидрофобных свойств поверхности мембран и влияние на неё молекул ХС.

Полученные результаты позволят пролить свет на механизмы модулирования активности трансмембранных белков (в частности, РТК) путём воздействия на их мембранное окружение и на роль холестерина в этом процессе.

1. Polyansky, A.A., Volynsky, P.E., Arseniev, A.S., Efremov, R.G. (2009) *Journal of Physical Chemistry B*, 113(4), 1120-1126.

2. Fantini, J., Barrantes, F. (2013) *Frontiers in Physiology*, 4(31). doi: 10.3389/fphys.2013.00031.

3. Ge, G., Wu, J., Lin, Q. (2001) *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 282(2), 511-514.

ТЕЗИСЫ РАБОТ

ПОИСК ИНГИБИТОРОВ РНК-ПОЛИМЕРАЗЫ МЕТАПНЕВМОВИРУСА ЧЕЛОВЕКА

***Е.А. Артамонова*[1], *А.В. Абдуллатыпов*[2]**

[1]*Школа 2065, Москва, Россия*

[2]*Институт фундаментальных проблем биологии РАН – обособленное структурное подразделение Федерального исследовательского центра «Пущинский научный центр биологических исследований РАН», Пущино, Россия*

Метапневмовирус человека был выделен в 2001 году из назофарингеальных выделений детей. Он является основной причиной сезонных инфекций верхних дыхательных путей у детей дошкольного и младшего школьного возраста. В данной работе была поставлена задача поиска ингибиторов ключевого фермента этого вируса, РНК-зависимой РНК-полимеразы, среди активных компонентов лекарственных растений семейства Розоцветные. Активные компоненты, присутствующие в растениях, находили по литературе в базе данных Google Scholar, после чего координатные файлы найденных соединений скачивали из базы PubChem. Проводили докинг найденных веществ в активный центр РНК-зависимой РНК-полимеразы (PDB ID: 4UCZ), выбирая в качестве центра ячейки центр масс субстрата (ГТФ либо ГМФ). Файлы для докинга готовились в программе AutodockTools, а сам докинг проводился в Autodock VINA. Первый этап докинга показал, что среди компонентов гравилата речного присутствует ряд веществ, способных связываться с ферментом с достаточно низкими значениями энергии связывания; при сравнении с субстратами было показано, что только эллаговая кислота обладает значением энергии связывания, сравнимой с энергией связывания субстрата (ΔG = -8.2 ккал/моль для эллаговой кислоты; ΔG = -8.8 - -9.1 ккал/моль для ГТФ). В базе данных PubChem присутствует целый ряд производных эллаговой кислоты; после докинга с ними для пяти соединений были показаны расчётные значения ΔG связывания менее -10 ккал/моль при докинге на обе субъединицы фермента, что делает их весьма перспективными веществами для дальнейшей экспериментальной проверки. Таким образом, производные эллаговой кислоты, встречающиеся в растениях родов Гравилат и Лапчатка, могут быть интересны с точки зрения их экспериментального исследования в качестве противопростудных средств для детей.

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ДИЗАЙН БЕЛКОВЫХ КОМПОНЕНТОВ ЭПИТОПНОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ COVID-19

В.Г. Лунин, А.В. Громов, Т.М. Грунина, А.М. Лящук, Н.В. Струкова, З.М. Галушкина, О.Ю. Добрынина, Т.Н. Большакова, А.В. Гришин, А.С. Карягина

Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, 123098 Москва, Россия

В случае перехода COVID-19 в разряд сезонных заболеваний население всего мира будет нуждаться в периодической вакцинации сезонными вариантами антикоронавирусных вакцин. Поэтому разработка новых вариантов высокоэффективных, безопасных и дешевых вакцин является чрезвычайно актуальной задачей. Одним из перспективных современных подходов является разработка эпитопных вакцин на основе формирующих наночастицы гибридных белков. У этих вакцин нет недостатков, характерных для живых вакцин (реверсия патогенных свойств, остаточная вирулентность, неполная инактивация и т.п.). Они отличаются высокой степенью стандартности, обладают слабой реактогенностью, безопасны, при иммунизации такими вакцинами можно избежать развития аутоиммунных процессов, а при использовании доминантных пептидов можно получить вакцины против возбудителей с высокой степенью изменчивости. Наработка белков микробиологическим синтезом является дешевой альтернативой получения белков синтезом в клетках эукариот. Основой успешного функционирования такого рода вакцин является правильный подбор эпитопов – участков поверхности белков, в данном случае – S-белка вируса SARS-CoV-2, способных эффективно индуцировать образование вируснейтрализующих антител. Анализ пространственных структур комплексов S-белка SARS-CoV-2 с нейтрализующими антителами позволил отобрать 8 эпитопов, четыре из которых в S-белке представлены петлеобразными структурами со сближенными N- и C-концами. Два эпитопа представляют собой два сближенных в структуре белка участка из антипараллельных тяжей β-листа, расположенных на линейной последовательности белка достаточно далеко друг от друга. Еще два – короткие α-спиральные эпитопы. Для воспроизведения конформации эпитопов, близкой к природной, необходимо закрепить вблизи друг друга концы петлеобразных эпитопов. В случае участков антипараллельных тяжей необходимо также пространственно сблизить N- и C-концы и вместо длинной промежуточной последовательности, не взаимодействующей с антителами, вставить короткий гибкий спейсер такой длины, чтобы он обеспечивал возможность образования между двумя тяжами системы характерных для бета-листов водородных связей. Для α-спиральных эпитопов необходимо обеспечить их правильное экспонирование в пространстве. В качестве каркаса для фиксации вторичной структуры эпитопов был выбран белок Rop ColE1 из ColE1 плазмиды *Escherichia coli* длиной 50 а.о., в котором присутствует структурный мотив спираль – поворот – спираль. Достаточно длинные антипараллельные α-спирали обеспечивают жесткую фиксацию начала и конца поворота. Все три вида отобранных конформационных эпитопов – петлеобразные, состоящие из антипараллельных β-тяжей и α-спиральные – вставляли в область поворота (с заменой его а.о.), при этом для вставки α-спиральных участков использовали дополнительные гибкие спейсеры. Гибридную конструкцию из Rop ColE1 белка и конформационного эпитопа присоединяли к N-концу альдолазы из *Termotoga sp.*, длиной 200 а.о., способной самопроизвольно с высокой константой связывания образовывать тример. При отборе эпитопов необходимыми условиями было отсутствие в них участков гликозилирования и вариабельных аминокислотных остатков. Все генетические конструкции хорошо экспрессировались в *E. coli*, белки выделяли в высокоочищенном виде. Полученными белками иммунизировали мышей. 6 из 8 иммунных сывороток в высоком титре ($>10^4$) взаимодействовали в ИФА с инактивированным вирусом SARS-CoV-2 и его рецептор-связывающим доменом. Дальнейшая иммунологическая характеристика, оценка вируснейтрализующего эффекта и возможности развития антитело-зависимого усиления инфекции, а также подбор адъювантов и оптимизация схемы иммунизации позволят разработать вакцинную композицию и перейти к доклиническим исследованиям эпитопной вакцины.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-04-60373\20).

СИНТЕЗ И ТЕСТИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТРОПИЛИРОВАННЫХ 2-АМИНОПИРИМИДИНОВ

***Е.А. Данилова*[1], *Ю.В. Суворова*[1], *Е.Н. Иванов*[1], *Л.П. Юнникова*[2], *Т.А. Акентьева*[2], *М.К. Исляйкин*[1]**

[1]*Ивановский государственный химико-технологический университет, Иваново, Россия*
[2]*Пермский государственный аграрно-технический университет им. ак. Д.Н. Прянишникова, Пермь, Россия*

Пиримидиновый цикл является ключевым структурным компонентом витаминов, коферментов, нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) – жизнеобеспечивающих и наиболее важных составляющих клетки. Кроме того, известны производные 2-аминопиримидина, способные к ингибированию киназы и обладающие противоопухолевыми свойствами [1]. Соединения, содержащие 1,3,5-циклогептатриеновый фрагмент, обладают широким спектром биологической и фармакологической активности. Так, 1,3,5-циклогептатриен входит в состав лоратадина – современного антигистаминного препарата; антидиабетического комплекса; синтетических производных природных тропонов и трополонов (синтезируемых растениями и грибами), обладающих противовирусным, антиканцерогенным, антибактериальным и противогрибковым действиями [2,3]. Известно, что тропилированные амины и азометины являются малотоксичными [4]. Объединение этих двух фармакофоров в составе одной молекулы может привести к созданию новых систем, обладающих интересными фармакологическими свойствами. Проведенный нами прогноз спектра биологической активности подобных соединений с использованием программы PASS [5] показал, что с большой степенью вероятности (Pa=0,921-0,792) данные молекулы могут проявлять спазмолитическое действие; с использованием программы Anti-Bac-Pred [6] - противомикробную активность по отношению к грамотрицательному штамму *Escherichia coli* и некоторым видам грамположительного *Staphylococcus aureus*, а с применением программы Ochem [7] – противогрибковые свойства по отношению к *Candida albicans*.

Взаимодействием 2-амино-, 2-амино-3,5-диметил- и 2-амино-3,5-дигидроксипиримидинов с солями тропилия нами были синтезированы 2N-гептатриенилзамещенные продукты [8, 9], изучены особенности их электронного и геометрического строения.

Антимикробная активность конъюгатов, исследованная *in vitro* на грамположительных (*Staphylococcus aureus*) и грамотрицательных (*Escherichia coli*) микроорганизмах, а также на возбудителе кандидоза (*Candida albicans*), показала, что полученные экспериментальные данные согласуются с результатами проведенного прогнозирования.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ №19-03-00888 и гранта Правительства РФ № 2020-220-08-8565.

1. Radwana, M.A.A., Alshubramya, M.A., Abdel-Motaala, M., Hemdand, B.A., El-Kady, D.S. (2020) *Bioorg. Chem*., 96, 103516.
2. Yamane, M., Adachi, Y., Yoshikawa, Y., Sakurai, H. (2005) *Chem. Soc. Jap*., 34(12), 1694-1695.
3. Zhao, J. (2007) *Curr. Med. Chem*., 14(24), 2597-2621.
4. Акентьева Т.А., Махмудов Р.Р. (2017) *Журнал общей химии*, 87(7), 1204-1206.
5. Lagunin, A., Zakharov, A., Filimonov, D., Poroikov, V. (2011) *Mol. Informatics*, 30(2–3), 241–250.
6. http://way2drug.com/antibac/.
7. Sushko, I., Novotarskyi, S., Körner, R., Pandey, A.K. et al. (2011) Comput. Aided Mol. Des., 25(6), 533-54.
8. Юнникова Л.П., Эсенбаева В.В. (2018) *Журнал органической химии*, 54(7), 1015-1018.
9. Yunnikova, L.P., Esenbaeva, V.V., Shklyaeva, E.V. (2018) *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Tekhnol*., 61(8), 47-52.

MAPEX A GENETIC ALGORITHM BASED SOLUTION FOR RIGID MOLECULE ALIGNMENT

Y.V. Kashkur

Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus

In the process of in-silico drug design, the high-throughput virtual screening (HTVS) is one of the most important steps. It could be performed in different ways with a lot of tools available. One of the possible pipelines based on retrieving pharmacophore features from a complex of pre-aligned molecules. Then extracted features could be used for HTVS and new hits identification.

Both for molecule alignment and pharmacophore features extraction MAPex tool could be used. MAPex is an open-source tool written in python and available on GitHub. As input MAPex takes a set of molecules, presented in SMILE format, and returns a set of 3D-coordinates of aligned molecules as well as coordinates of pharmacophore features extracted.

Rigid molecule alignment is a crucial step in MAPex working pipeline. Initially, a number of conformations for each of the input molecules are generated. For the conformer generation, the ETKDG method provided by RDkit is used. Molecule alignment and superimposition performed by Open3DALIGN. It's known, that the rigid molecule alignment step is an NP-hard problem, when the number of molecules and their conformations rise – computational time increases dramatically. For problem optimization genetic algorithm (GA) based solution is used.

The main component of GA is the chromosome, which consists of genes. Each gene is an integer value that stands for a particular conformation of a particular molecule. In the beginning, chromosomes are generated with random values. Than molecules in conformations, stored in the chromosome, goes through fitness function. Fitness function aligns molecules and returns a score for each chromosome. After fitness chromosomes are sorted based on their score. Two operations on the chromosome are performed: crossover and mutation. Crossover operation splits parent chromosomes in a random place to create two different parts, which will be exchanged to produce the next generation. A mutation is just a substitution of a random gene in a chromosome with a random value.

Every generation goes through fitness, sorting, crossover and mutation to find a chromosome with the best alignment score. To preserve through generations chromosome with the best score, elitism based selection is used. To reduce computational time chromosome caching is used. In the end, the algorithm returns pre-aligned molecules in conformations from the best chromosome.

Further individual pharmacophore features from each of the pre-aligned molecules are extracted. Features types that available are hydrogen acceptors, hydrogen donors and hydrophobics. Then features are clustered depending on the distance and number of molecules that share the same features at the same position in 3D space. For these purposes, the DBSCAN clustering algorithm is used.

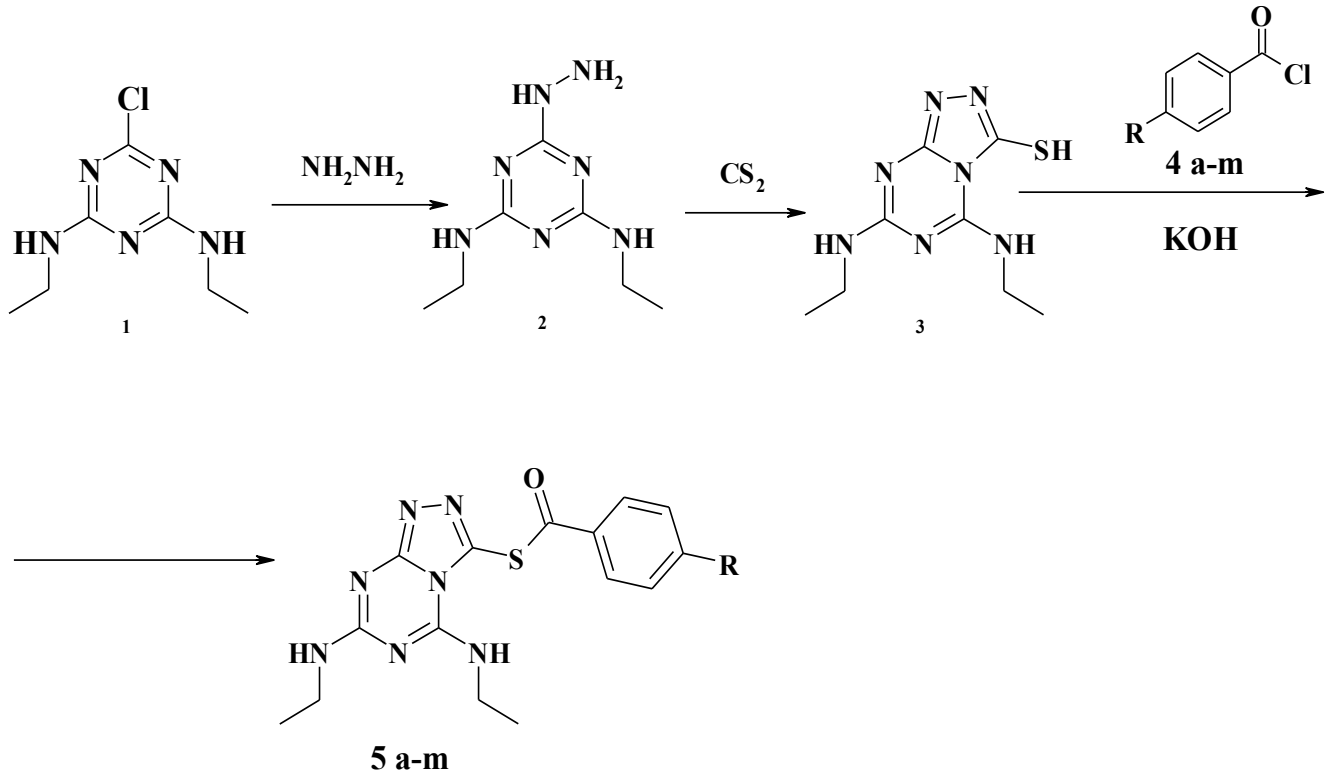
GA based optimization for a problem of rigid molecules alignment helps to reduce computational time significantly. Furthermore, the pharmacophore representation of pre-aligned molecules allows researchers to guess about protein active site structure and screen molecule databases for new hit identification.

SYNTHESIS AND ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY OF 4-R-THIOBENZOIC ACID S-(5,7-BIS-ETHYLAMINO-[1,2,4]TRIAZOLO[4,3-A][1,3,5]TRIAZIN-3-YL) ESTER DERIVATIVES

O. Kolesnikov, S. Garnaya

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine.

Synthesis of compound **2** (N,N'-diethyl-6-hydrazino[1,3,5]triazine-2,4-diamine) was carried out by boiling compound **1** (6-chloro-N,N'-diethyl[1,3,5]triazine-2,4-diamine) with an excess of hydrazine hydrate in dioxane. Interaction compound **2** with carbon disulfide in alkaline solution gave compound **3** (5,7-bis-ethylamino-[1,2,4]triazolo[4,3-a][1,3,5]triazine-3-thiol). The yield of compound **3** was 77%. Condensation compound **3** with compounds **4a-m** in alcohol solution of potassium hydroxide produced compounds **5a-m**. The structure and purity of synthesized products was proved by HNMR-spectroscopy and results of LCMS respectively.



4-5 a-m: a)R=H, b)R=CH_3, c)R=$CH(CH_3)_2$, d)R=OCH_3, e)R=F, f)Cl, g)R=Br, h)R=NO_2, i)R=$NHCOCH_3$, j)R=$N(CH_3)_2$, k)R=$NHCH(CH_3)_2$, l)R=$NHCOC_6H_5$, m)R=$NHCOCH_2CH_2COOH$

We studied the anti-inflammatory activity of newly synthesized compounds at the carrageenan paw edema model. The anti-inflammatory effect of compound 5j exceeded those of the reference drugs: it reduces edema by 60.9±0.35%, while the effect of Diclofenac is 56.8±0.45%, Indometacin – 26.0±0.65%, Ibuprofen – 50.6±0.45% and Mefenfmic acid – 33.0±0.66%. Compound 5j does not have the carboxylic group; thus, the ulcerogenic activity may be absent. The anti-inflammatory activity of compound **5j** is not predicted by PASS (www.way2drug.com/passonline), which could be explained by its relative novelty compared to the PASS training set. Besides, acute rat toxicity estimated by GUSAR (www.way2drug.com/gusar/acutoxpredict.html) categorizes it as low toxic (class 4 according to the OECD classification). Compound **5j** is also predicted by PASS as Proteasome ATPase inhibitor and HCV IRES inhibitor, which indicates the direction of further studies.

ПОЛИМОРФИЗМ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА

И.Н. Карасева, М.О. Карасев, С.В. Курбатова

Самарский национальный исследовательский университет им. ак. С.П. Королева, Самара, Россия

Производные ароматических азотистых гетероциклов в течение многих лет вызывают неизменный интерес исследователей в различных отраслях науки, прежде всего как потенциальные биологически активные соединения. Полифункциональность подобных соединений, наличие одного или нескольких гетероароматического фрагмента и различных заместителей, кроме того, позволяют использовать данные соединения в качестве модельных при выявлении взаимосвязи «структура – свойство». Известно также, что многие азотистые гетероциклы существуют ввиде различного рода полиморфных модификаций, а в настоящее время конформационные полиморфы в литературе рассматривают в качестве перспективных объектов изучения взаимосвязи кристаллической структуры и биологической активности соединений. Различия в физико-химических характеристиках разных полиморфных модификаций биологически активных соединений или лекарственных препаратов на основе этих соединений могут оказывать влияние на многие физиологически важные свойства этих соединений. Так, к настоящему времени достоверно подтверждены существенные различия в биологической активности, например, двух энантиомеров одного и того же соединения. Показано, что полиморфизм соединений влияет на их растворимость, проницаемость биологических барьеров, скорость поступления в организм и адресную доставку, изменение токсичности и т.п. Таким образом, полиморфизм лекарственных веществ может быть причиной фармацевтической и, как следствие, фармакокинетической и терапевтической неэквивалентности препаратов в твердой лекарственной форме, а различия в растворимости полиморфных модификаций, вероятно, способствуют определенным различиям в кинетике их растворения in vivo и, как следствие, различиям в биодоступности лекарственных средств.

Нами проведен кристаллохимический анализ структур некоторых производных имидазола, способных к полиморфным превращениям.

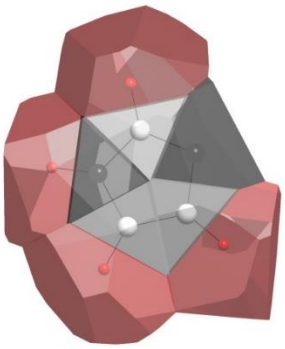


Рисунок. МПВД имидазола

Для характеристики структуры этих соединений был использован метод кристаллохимического анализа невалентных взаимодействий в структурах кристаллов, базирующийся на использовании характеристик молекулярных полиэдров Вороного–Дирихле (МПВД), развиваемый проф. В.Н. Сережкиным и его школой. На рисунке приведен МПВД незамещенного имидазола. Был осуществлен кристаллохимический анализ структуры соединений, брутто-формулы которых можно представить в виде $C_aH_bN_c$. Таким образом были выбраны 5 производных имидазола, каждое из которых имеет 2-3 полиморфных модификации. Для соединений с такой структурой теоретически возможны 6 типов взаимодействий – гомоатомные (C/C, H/H и N/N) и гетероатомные (C/H, C/N и N/H). При этом было установлено, что наибольший вклад в межмолекулярные взаимодействия (ММВ) вносят контакты H/H, число которых лежит в пределах 44.6% - 89.7% для разных полиморфов. Весьма существенным вкладом в ММВ полиморфов незамещенного имидазола является также вклад N/H, включающий водородные связи средней силы N–H···N и слабые водородные связи C–H···N, а также контакты C/H, представленные двумя вкладами – C–H···C и N–H···C. При этом было установлено, что каждому полиморфу исследованных производных имидазола отвечает свое уникальное сочетание типов реализующихся межмолекулярных невалентных контактов, что в конечном итоге может повлиять на проявление определенных типов ММВ в растворах и, соответственно, на их фармакокинетические характеристики.

К ВОПРОСУ О РОЛИ МЕТОДА МОЛЕКУЛЯРНЫХ ОРБИТАЛЕЙ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ АНТИГЛИКИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ

***Р.А. Литвинов*, П.М. Васильев, И.В. Скачко, Д.Р. Клименко, А.Ш. Рзаева, У.М. Ибрагимова**

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

Цель. Теоретическое обоснование применимости энергий молекулярных орбиталей (МО), определяемых по методу Хартри-Фока (ХФ) на трехмерных конформационно-валидных моделях соединений, как прогнозных критериев антигликирующей активности этих соединений. Дискуссия об обоснованности использования энергий МО в построении квантово-химической QSAR-модели прогноза антигликирующей активности.

Материалы и методы. Обобщение научных концепций теории МО, современных знаний о путях протекания и патогенетической роли гликирования в организме человека, и известных механизмах действия антигликирующих соединений. Обобщение теоретических основ разработки квантово-химической QSAR-модели прогноза антигликирующей активности новых соединений.

Результаты. Выдвигается предположение о возможности использования рассчитанных с применением метода ХФ энергий МО новых соединений в качестве прогнозных критериев их антигликирующей активности. Предположение основывается на следующих тезисах: 1) МО, энергии которых определяются с применением метода ХФ, не являются реально существующими объектами, но представляют собой абстрактную математическую модель поведения электронов в поле ядер и других электронов, чувствительную к структуре, атомному составу и конформации молекулы; 2) энергии МО могут быть рассмотрены как абстрактные производные молекулярной структуры соединения; 3) величины энергий МО, рассчитанные с достаточной точностью на конформационно-валидной 3D-модели, могут формировать представительный набор данных о молекуле, ее свойствах и структуре; 4) на основе представительного набора данных о энергиях МО множества молекул, при соблюдении требований к размеру выборки соединений и разнообразию ее наполнения, возможно построение количественной связи «структура-активность»; 5) гликирование – каскад биохимических реакций, берущих начало от нуклеофильного присоединения карбонильного соединения (глюкозы, фруктозы, глиоксаля, метилглиоксаля, дезоксиглюкозона и др.) к различным молекулам (белки, нуклеиновые кислоты, липиды), реакции катализируются переходными металлами, фосфат-анионами, активными формами кислорода и тд., и завершаются образованием стабильных токсичных конечных продуктов гликирования (КПГ); 6) в основе механизма действия антигликирующих соединений лежит взаимодействие валентных молекулярных орбиталей активной молекулы с орбиталями мнимой мишени реакций гликирования (карбонильные соединения, аддукты карбонильных соединений, активные формы кислорода и тд.), связывание/инактивация промежуточных продуктов и замедление образования КПГ; 7) наибольшую значимость при поиске соединений с высокой антигликирующей активностью надлежит отводить анализу энергий граничных МО (HOMO и LUMO), с которыми связывается реакционноспособность, однако более глубокие МО неявно представляют информацию о структурных паттернах молекулы, создающих благоприятные или неблагоприятные условия для связывания мишеней реакций гликирования, тем самым способствуя или препятствуя проявлению совокупной антигликирующей активности, а потому их энергии также следует учитывать при прогнозе.

Выводы. Выдвинуто и в тезисной форме обосновано предположение о возможности применения расчетных энергий молекулярных орбиталей, определяемых по методу Хартри-Фока, как прогнозных критериев при поиске высокоактивных антигликирующих соединений.

Работа проведена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для молодых ученых – кандидатов наук, МК-1887.2020.7.

QSAR-МОДЕЛИРОВАНИЕ АНТИОКИСЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ В РЯДУ ПРИРОДНЫХ ФЕНОЛОВ

***Ю.З. Мартынова*, В.Р Хайруллина, А.Г. Мустафин**

Башкирский государственный университет, Уфа, Россия

Целью данной работы было установление взаимосвязи «структура-антиокислительная активность» в ряду некоторых природных фенолов. Моделирование проводили с использованием компьютерной программы GUSAR 2019 (General Unrestricted Structure Activity Relationships) [1, 2]. Для описания взаимосвязи «структура-антиокислительная активность» в данной работе использовали метод Both, основанного на сочетании самосогласованной регрессии и метода радиальных базисных функций, заложенных в программе GUSAR 2019, на основе дескрипторов многоуровневых атомных окрестностей (MNA) и количественных атомных окрестностей (QNA). В качестве моделируемого количественного параметра, характеризующего антиокислительную активность соединений обучающих выборок ОВ1 и ОВ2, выбрали литературные значения констант скорости обрыва цепи на ингибиторе в виде lgk_7 [3-5]. В общей сложности было построено шесть статистически значимых моделей QSAR M1-M6, таблице. Эти модели применимы для виртуального скрининга и поиска новых соединений с выраженной антиокислительной активностью.

Таблица.. Статистические характеристики и оценка показателей точности предсказаний значений lgk_7 по консенсус-моделям M1-M6

Обучающая выборка	Модель	N	R^2ов	Q^2ов	R^2тв	F	S.D.	V
Модели QSAR, построенные на основе QNA-дескрипторов								
ОВ1	M1	111	0.970	0.806	0.869	8.099	0.702	28
ОВ2	M4	114	0.969	0.807	0.760	9.340	0.689	28
Модели QSAR, построенные на основе MNA-дескрипторов								
ОВ1	M2	111	0.965	0.793	0.874	8.745	0.726	25
ОВ2	M5	114	0.970	0.841	0.678	12.680	0.636	25
Модели QSAR, построенные на основе QNA- и MNA-дескрипторов								
ОВ1	M3	111	0.981	0.863	0.873	11.027	0.613	28
ОВ2	M6	114	0.979	0.863	0.701	11.897	0.601	28

Примечание. N – число структур в ОВ; $R^2_{ОВ}$ – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из ОВ $R^2_{ТВ}$ – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из ТВ, Q^2 - коэффициент корреляции, рассчитанный на ОВ при скользящем контроле с исключением по одному; F – критерий Фишера; S.D. – стандартное отклонение; V - число переменных в конечном регрессионном уравнении.

Работа выполнена при поддержке гранта №19-73-20073 Российского научного фонда.

1. Martynova, Y.Z.; Khairullina, V.R.; Gimadieva, A.R.; Mustafin, A.G. (2019) *J. Biomed. Chem.*, 65, 103–113.
2. Martynova, Y.Z.; Khairullina, V.R.; Biglova, Y.N.; Mustafin, A.G. (2019) *J. Mol. Graph. Model.*, 88, 49–61.
3. Денисов Е. Т., Денисова Т. Г.(2009) *Успехи химии*, 78(11), 1129-1155.
4. Denisov, E.T.; Denisova, T.G. (Eds.) (1999) Handbook of Antioxidants: Bond Dissociation Energies, Rate Constants, Activation Energies, and Enthalpies of Reactions, In Chemisrty/Thermodynamics; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, p. 312.
5. Heim, K.E.; Tagliaferro, A.R.; Bobilya, D.J. (2002) *J. Nutr. Biochem.*, 13, 572–584.

QSAR-МОДЕЛИРОВАНИЕ ИНГИБИТОРОВ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ-2 В РЯДУ НЕКОТОРЫХ ДИАРИЛГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ПРОИЗВОДНЫХ

***Ю.З. Мартынова*, В.Р Хайруллина, А.Г. Мустафин**

Башкирский государственный университет, Уфа, Россия

Целью данной работы было установление количественной связи «структура-ингибиторная активность» в ряду диарилгетероциклических производных в отношении циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) человека, экспериментально изученных в работе [1], и построение моделей QSAR на основе этих классов соединений для виртуального скрининга виртуальных библиотек и баз данных. Исследования проводили с использованием программы GUSAR 2019 (General Unrestricted Structure Activity Relationships) по методике, описанной в работах [2-3]. С использованием метода Both, основанного на сочетании самосогласованной регрессии и метода радиальных базисных функций, заложенных в программе GUSAR 2019, на основе QNA- и MNA-дескрипторов [3-5], а также их сочетания, построено шесть статистически значимых устойчивых консенсус моделей QSAR прогноза численных значений IC_{50} для моделируемых соединений. Каждая из консенсус-моделей включала в себя от 20 до 320 частных QSAR-уравнений со статистическими параметрами R^2>0.7; Q^2>0.6 (таблица). Эти модели применимы для виртуального скрининга и поиска новых соединений с выраженной ингибиторной активностью в отношении ЦОГ-2 с целью разработки новых ингибиторов данного фермента. Дополнительно идентифицированы структурные дескрипторы, позволяющие регулировать активность ингибиторов данного фермента.

Таблица. Статистические характеристики и оценка показателей точности предсказаний значений pIC_{50} по консенсус-моделям M1-M6

Обучающая выборка	Модель	N	R^2ов	Q^2ов	R^2тв	F	S.D.	V
Модели QSAR, построенные на основе QNA-дескрипторов								
OB1	M1	267	0.948	0.703	0.792	10.055	0.510	46
OB2	M4	271	0.946	0.696	0.775	9.531	0.514	49
Модели QSAR, построенные на основе MNA-дескрипторов								
OB1	M2	267	0.962	0.771	0.803	12.098	0.449	52
OB2	M5	271	0.962	0.765	0.858	10.845	0.454	56
Модели QSAR, построенные на основе QNA- и MNA-дескрипторов								
OB1	M3	267	0.963	0.779	0.814	12.604	0.443	51
OB2	M6	271	0.961	0.769	0.854	12.316	0.450	51

Примечание. N – число структур в ОВ; $R^2_{ОВ}$ – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из ОВ $R^2_{ТВ}$ – коэффициент детерминации, рассчитанный для соединений из ТВ, Q^2 - коэффициент корреляции, рассчитанный на ОВ при скользящем контроле с исключением по одному; F – критерий Фишера; S.D. – стандартное отклонение; V - число переменных в конечном регрессионном уравнении.

Работа выполнена при поддержке гранта №19-73-20073 Российского научного фонда.

1. Chavatte, P., Yous, S., Marot, C., Baurin, N., & Lesieur, D.(2001) *Journal of Medicinal Chemistry*, 44(20), 3223–3230
2. Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Лагунин А.А., Зарудий Ф.С. (2015) *Биохимия*, 80(1), 96-110.
3. Хайруллина В.Р., Герчиков А.Я., Зарудий Ф.С. (2014) *Вестник Башкирского университета*, 19(2), 417-422.
4. Khairullina V., Safarova I., Sharipova G., Martynova Y., Gerchikov A. (2021) *Molecules*, 26, 421.

БИОИНФОРМАТИЧЕСКАЯ ИДЕНТИФИКАЦИЯ СУБСТРАТОВ ПРОТЕАЗ НА ОСНОВЕ ИЗВЕСТНОЙ ТРЁХМЕРНОЙ СТРУКТУРЫ БЕЛКОВ

***Е.В. Матвеев*[1], *В.В. Сафронов*[2], *М.Д. Казанов*[1,3]**

[1]*Институт проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН, Москва, Россия;*
[2]*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия;*
[3]*Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия*

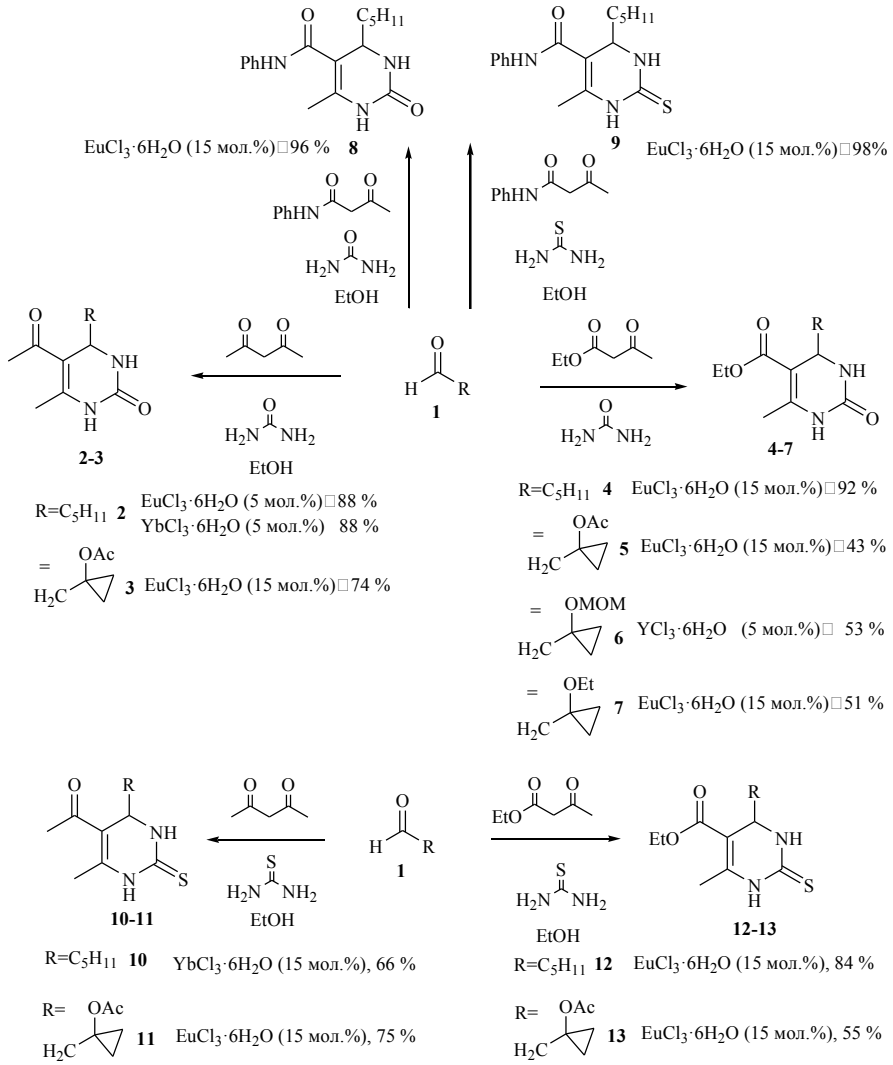
Идентификация белковых субстратов протеолитических ферментов крайне важна для выяснения механизмов многих молекулярных процессов, протекающих в живой клетке, как, например, апоптоз, пролиферация клеток, активация или деградация белков. Вычислительные предсказания событий протеолиза могут существенным образом сократить количество экспериментальных затрат, необходимых для идентификации белковых субстратов протеаз. Известно, что наряду со специфичностью протеазы по последовательности, трехмерная структура субстратов также влияет на возможность протеолитического расщепления определённых участков белка. Однако большинство из существующих биоинформатических методов используют для предсказания сайтов протеолиза информацию о специфичности протеолитических ферментов по последовательности, а информация о трёхмерной структуре потенциального субстрата практически не используется. Насколько нам известно, на данный момент существует лишь один метод, который использует информацию о 3D структурах потенциальных субстратов протеаз, и при этом нет ни одного метода, который бы предсказывал подверженность определённых участков белка протеолитическому расщеплению только на основе трехмерной структуры. Чтобы восполнить данный пробел, мы разработали биоинформатический алгоритм для оценки подверженности участков белков к ограниченному протеолизу, который основывается на информации об известных трёхмерных структурах белков. В основу алгоритма легли выводы о значимости структурных детерминант ограниченного протеолиза, полученные в наших предыдущих исследованиях на основе данных из базы экспериментально зафиксированных протеолитических событий CutDB. Мы создали отдельные модели машинного обучения для каждого типа вторичной структуры, и, затем, объединили результаты предсказания отдельных моделей в единую прогностическую модель, задав различные веса для предсказаний отдельных моделей. Такая предсказательная модель способна выдавать оценку подверженности протеолитическому расщеплению пептидных связей белка с известной трёхмерной структурой. Полученная модель может быть использована в связке с предсказаниями специфичности протеазы по последовательности, обычно получаемых с помощью позиционно-весовых матриц специфичности (PWM). На основе данных эксперимента о расщеплении металлопротеиназой MMP9 белков *E.coli*, имеющей большое количество разрешенных трехмерных структур белков, нами также разрабатывается оптимальный подход к совмещению двух предсказаний – вероятностей расщепления пептидной связи с точки зрения структурных данных и специфичности протеазы по последовательности.

СИНТЕЗ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 3,4-ДИГИДРОПИРИМИДИН-2(1H)-ОНОВ ПО РЕАКЦИИ БИДЖИНЕЛЛИ И ПРОГНОЗ ИХ БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА

<u>И.В. Минеева</u>, Я. В. Фалетров, В.М. Шкуматов

Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

Впервые осуществлен синтез новых производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она посредством мультикомпонентной реакции Биджинелли с использованием алифатических альдегидов, в том числе содержащих циклопропанольные фрагменты, и хлорида европия как катализатора с выходами 51-98 %. С использованием данного метода получено более десятка таких производных. Компьютерное моделирование для выбранных четырех соединений этой серии показало, что они способны локализоваться вблизи гема цитохромов P450 микобактерий: CYP51 и CYP126 для **5**, CYP51 для **4**, **6** и **7**. Величины расчетной энергии связывания были в диапазоне -8 - -7 ккал/моль. В целом, получены расчетные данные для 86 структур этих белков. Готова *для in vitro* и *in vivo* биологического тестирования библиотека из 30 уникальных циклопропанол-содержащих производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она. Полученные результаты показывают на возможность получения новых циклопропанольных производных 3,4-дигидропиримидин-2(1H)-она и оценки их биологических свойств методами *in silico* для целей получения новых молекулярных инструментов и прототипов лекарств.



ГЕННАЯ СЕТЬ ГЛИОМЫ: РЕКОНСТРУКЦИЯ И АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ

***С.С. Ковалев*[1], *А.Н. Лузин*[1], *Д.К. Куликова*[1], *А.О. Брагин*[1], *Е.Ю. Леберфарб*[2], *Ю.Л. Орлов*[1,3]**

[1]*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия;*
[2]*Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия;*
[3]*Институт цифровой медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, Москва, Россия*

Реконструкция генных сетей заболеваний представляет собой важную задачу биоинформатики, служащую основой для поиска перспективных лекарственных средств для воздействия на известные гены-мишени, исследованные ранее для других заболеваний. Рассмотрим реконструкцию генных сетей онкологических заболеваний на примере глиомы.

Первичные опухоли центральной нервной системы (ЦНС) составляют примерно 2% всех онкологических заболеваний. Глиома, имеющая нейроэктодермальное происхождение, представляют собой наиболее распространенную среди взрослого населения гетерогенную группу злокачественных опухолей ЦНС. Около 5-10% первичных опухолей головного мозга связаны с наследственными, генетическими нарушениями. Для поиска новых генов мишеней для терапии и анализа молекулярных механизмов возникновения глиомы ставилась задача исследования генной сети глиомы с помощью инструментов биоинформатики.

Использовались открытые международные базы данных по экспрессии генов (GEO NCBI), по экспрессии в клетках опухолей различных типов (The Cancer Gene Atlas), базы данных белковых взаимодействий, HPRD (http://hprd.org/), KEGG, Interactome (http://interactome.org/). Рассмотрены данные секвенированных геномов опухолей, в том числе глиом и глиобластом (https://cghub.ucsc.edu/), Ivy Glioblastoma Atlas Project (http://glioblastoma.alleninstitute.org/). Использовались инструменты реконструкции генных сетей Reactome, GeneMANIA, STRING-DB, GeneCards и MalaCards (https://www.malacards.org/).

Скомпилирован список генов, относящихся к глиоме. Показано, что соматические мутации в следующих генах могут способствовать формированию глиомы: PTEN, BRCA2, POT1, ERBB, ERBB2, LGI1, GAS41, GLI, DMBT1, DH1, IDH2, BRAF, PARK2, TP53, RB1, PIK3CA. Для расширенного списка генов глиомы с помощью инструментов DAVID, и PANTHER рассчитаны категории генных онтологий. Показана представленность категорий, связанных с регуляцией клеточных процессов, метаболизмом, пролиферацией, дифференциацией, нейро- и глиогенезом, с процессами клеточной смерти, в частности апоптозом.

Для реконструкции генной сети взаимодействий генов глиомы использовались ресурсы STRING-DB (https://string-db.org/) и GeneMANIA (https://genemania.org/). Показано, что сеть достаточно разреженная, часть объектов (белков) не контактируют с другими. Выделяется центральный, сильно связанный кластер генов — PIK3CA, CDKN2A, PTEN, NF1, TP53, BRAN. Наибольшее число связей у гена TP53 (известного онкогена). В целом анализ структуры генной сети для генов глиомы показывает существование значительной связи между генами, что определяется молекулярными механизмами взаимодействия макромолекул.

Структура генной сети содержит кластеры взаимодействующих генов (белковых продуктов), ядром которых являются гены TP53, PTEN. Связность сети выше, чем для случайного набора генов, формирующих генную сеть (оценка по STRING-DB). Исследование структуры генной сети позволит выявить мишени для лекарственной терапии. Таким образом, реконструирована сеть взаимодействия генов, нарушение экспрессии которых связано с развитием глиобластомы. Представлена методика анализа структуры генной сети заболеваний на основе стандартных биоинформационных онлайн-ресурсов.

Работа поддержана грантом РНФ 19-15-00219.

КОНСЕНСУСНАЯ ОЦЕНКА ГЕМОРЕОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ИЗОБОРНИЛФЕНОЛОВ

О.И. Острикова

Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

Цель. консенсусный прогноз перспективности исследования изоборнилфенолов и их полимер-конъюгатов, как новых лекарственных субстанций с гемореологической активностью.

Материалы и методы. Всего проанализировано 25 соединений, пространственно-затрудненные фенолы с изоборнильным радикалом (2-((ди-н-бутил амино)метил)-6-изоборнил-4-метилфенола, 2,6-диизоборнил-4-метилфенол, 2-гидрокси-3-изоборнил-5-метилбензальдегид), полимеры (ГЭК, ПЭГ, инулин, хитозан, соли метилцеллюлозы) и их конъюгаты. Был выполнен прогноз ADME характеристик с использованием интернет-ресурса SwissAdme и ChemAxon, PASS, позволяющий осуществить виртуальный скрининг фармакологической активности.

Результаты. С помощью программы PASS был оценен гемореологический и антиоксидантный и нейропротекторный потенциал синтезированных производных изоборнилфенола. Программа PASS показала средние вероятности (значение Pα) наличия у изучаемых производных данных видов активности (Pα от 0.289 до 0.595). Вещества были отнесены к 4 классу токсичности (мало токсичны) и к низко растворимым (LogS<-4). Ни для одного соединения не выполнялись все правила лекарственного подобия, также была показана низкая способность к абсорбции в кишечнике (SwissAdme). Изучение влияния полимеров на физико-химические свойства соединений показало, что на изменение LogS, значимо влияют только гидроксиэтилированнный крахмал и инулин, а, следовательно, и растворимость конъюгатов производных изоборнилфенола с данными соединениями будет выше. Экспериментальные результаты, полученные в дополнительных исследованиях in vitro, в целом соответствуют прогнозу в отношении наличия у производных изоборнилфенола гемореологической активности, показанной с помощью компьютерной программы PASS, растворимости полимер-коньюгатов (ChemAxon) и абсорбции (SwissAdme), что делает перспективным поиск соединений в ряду пространственно-затрудненных фенолов.

Выводы. В ходе работы с использованием компьютерных программ PASS, SwissAdme и ChemAxon было выполнено прогнозирование спектра биологической активности и ADMET показателей, ранее синтезированных соединений. Выявлены наиболее перспективные вещества для дальнейшего изучения.

КОМПЬЮТЕРНЫЙ ПРОГНОЗ И *IN VITRO* ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ ДВУХ «ГИБРИДНЫХ» ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СИСТЕМ, СОДЕРЖАЩИХ ТЕТРАЗОЛИЛЬНЫЙ, 1,2,4-ТРИАЗОЛИЛЬНЫЙ, ТИАДИАЗИНОВЫЙ И ПИРИМИДИНОВЫЙ ФРАГМЕНТЫ

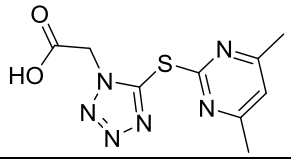
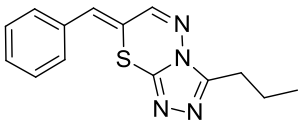
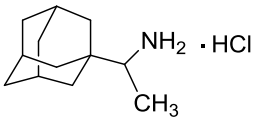
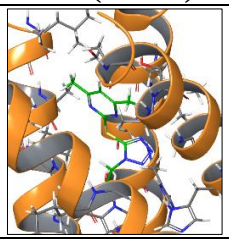
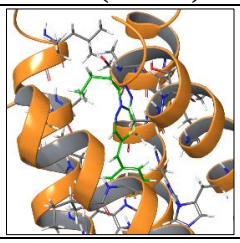
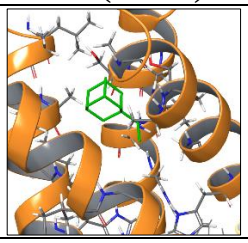
М.А. Гуреев[1], М.А. Скрыльникова[1], Н.Т. Шманёва[1], Ю.Н. Павлюкова[1], А.В. Храмчихин[1], В.В. Зарубаев[2], В.А. Островский[1]

[1]Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург, Россия;
[2]НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Санкт-Петербург, Россия

Драматические события 2020/2021 года показали актуальность разработки лекарственных средств, препятствующих взрывному распространению вирусных пандемий. В настоящей работе выполнен компьютерный прогноз и изучена *in vitro* противовирусная активность двух гетероциклических соединений, содержащих тетразольный, 1,2,4-триазольный, тиадиазиновый и пиримидиновый фрагменты, в качестве перспективных фармакофоров [1]: 2-((5-((4,6-диметилпиримидин-2-ил)тио)-1*H*-тетразол-1-ил)уксусная кислота **1** и (Z)-7-бензилиден-3-пропил-7*H*-[1,2,4]триазоло[3,4-b][1,3,4]тиадиазин **2**. Молекулярный докинг исследуемых структур указывает на возможность эффективного блокирования активного сайта белка M2 вирусов гриппа A, выполняющего функции протонного насоса [2]. Эксперименты *in vitro* (вирус гриппа A/Puerto Rico/8/34 (H1N1), препарат сравнения – ремантадин **3**) согласуются с результатами моделирования (табл.).

Результаты моделирования коррелируют с показателями IC50. При этом, наихудшими показателями сродства обладает малоактивная структура **1**, а наилучшими – **2.** Референсное соединение **3** связывается идентично референсной структуре, указанной в модели белка (pdb: 6NV1, RMSD=2.16Å)

Таблица. Результаты *in vitro* противовирусной активности и компьютерного моделирования с применением пакета программ Schrodinger Suite 2020-4

№ соединения	**1**	**2**	**3**
Структура			
CC50	>1100	>300	310
IC50	116	9,1	61
SI	10	33	5
GlideScore (lig. eff)	-5.5 (-0.308)	-6.6 (-0.349)	-6.3 (-0.420)
Укладка в M2 канале			

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект 20-53-05010 Arm_a).

1. Попова Е.А., Трифонов Р.Е., Островский В.А. (2019) *Успехи химии*, 88 (6), 644.
2. Киселев О.И. (2011) Химиопрепараты и химиотерапия гриппа. Росток: Санкт-Петербург., с.9.

IN SILICO INVESTIGATION OF A 5-HYDROXYINDOLE INHIBITION OF C6 GLIOMA GROWTH AND MITOCHONDRIAL FUNCTION

***J.U. Panada*[1,2], *V.A. Klopava*[1,3], *T.A. Kulahava*[4], *Y.V. Faletrov*[1,2], *N.S. Frolova*[1], *V.M. Shkumatov*[1,2], *S.V. Koran*[5], *E.G. Fomina*[5]**

[1] *Research Institute for Physical Chemical Problems of the Belarusian State University, Minsk, Belarus*
[2] *Faculty of Chemistry, Belarusian State University, Minsk, Belarus*
[3] *Department of Biophysics, Faculty of Physics, Belarusian State University, Minsk, Belarus*
[4] *Research Institute for Nuclear Problems of the Belarusian State University, Minsk, Belarus*
[5] *Republican Research and Practical Center for Epidemiology & Microbiology, Minsk, Belarus*

Serotonin (5-HT) and melatonin, two endogenous indolamines, have been widely studied for their ability to regulate cancer signaling and metabolism [1]. In particular, the action of melatonin is closely associated with mitochondria. For example, melatonin was shown to bind to mitochondrial complex III, disrupting electron transfer and causing ROS overproduction [2]. Besides, the role of 5-HT receptor signaling in glioma and glioblastoma is well documented. As such, 5-HT receptors are under intensive study as targets for glioma treatment. Recently, agonists of 5-HT receptors were reported to induce apoptosis and autophagy in human glioblastoma and inhibit xenograft growth [3]. Therefore, serotonin- and melatonin-like compounds are of interest as potential drugs to treat glioma.

To this end, several 5-hydroxyindoles were obtained via Nenitzescu reaction. We found that the first homologue, 5-hydroxy-3-acetyl-2-methylindole (5-HIET), decreases C6 glioma cell proliferation at 10 μM by 32±7% relative to control after 24 hrs incubation. No decrease in cell viability was detected with ethidium bromide staining, indicating non-necrotic cell death. When incubated with mitochondrial membrane potential (MMP) probe JC-1, 5-HIET causes a rapid 50% decrease in MMP compared to control. Due to the presence of an acidic phenol moiety (which is conjugated to the electron-withdrawing 3-acetyl group, stabilizing the anion *via* mesomeric effect), it is possible 5-HIET acts as a protonophore, disrupting the electron flow in mitochondria. To investigate the mechanism of 5-HIET action, we performed a docking simulation with several proteins involved in indole or melatonin action (table). The 5-hydroxyindole was predicted to bind comparably to the model ligand tryptophan, suggesting it may decrease C6 cell proliferation by inhibiting the above proteins with a moderate affinity.

In summary, we demonstrated the ability of 5-hydroxyindole to inhibit C6 glioma growth and disrupt mitochondrial processes. Further study is underway to investigate the details of their mode of action. This work was funded by Belarusian Republican Fund for Fundamental Research grant X20M-113.

Table. Predicted interaction energy for selected indole-binding glioma proteins

Ligand	E_{bind}, kcal/mol					
	IDO1		TDO		Mitochondrial complex III (cyt. bc_1)	
	2d0t	5wmv	5ti9	6a4i	1ntk	1ntz
Tryptophan	-7.7	-8.9	-7.4	-7.1	-7.8	-7.4
5-HIET	-7.7	-8.1	-7.2	-7.6	-7.3	-7.1

1. Neamati, F., Asemi, Z. (2020) *Fund. Clin. Pharmacol.*, 34(2), 192–199.
2. Fu, J. L. et al. (2013) *J. Pineal Res.,* 55(4), 364–370.
3. Qiao H. et al. (2018) *BMC Neurology*, 18 (80). doi: 10.1186/s12883-018-1083-7

РАСТИТЕЛЬНЫЕ ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ АДЕНОВИРУСА

Е.П. Рыбас [1]***, А.В. Абдуллатыпов***[2]

[1]*Школа 2065, Москва, Россия*

[2]*Институт фундаментальных проблем биологии РАН – обособленное структурное подразделение Федерального исследовательского центра «Пущинский научный центр биологических исследований РАН», Пущино, Россия*

Аденовирус человека вызывает различные заболевания, такие, как ОРВИ и кератоконъюнктивит. Протеаза аденовируса, аденаин, является одним из ключевых белков этого патогена, обеспечивающим правильную сборку вирионов. Поэтому поиск ингибиторов аденаина является актуальной задачей. В работе представлены результаты поиска ингибиторов аденаина среди активных компонентов лекарственных растений Московской области (семейства Норичниковые, Губоцветные, Ворсянковые и Зверобойные). Активные компоненты, присутствующие в растениях, находили по литературному поиску по базе данных Google Scholar. Затем из базы данных PubChem скачивали координатные файлы найденных соединений, после чего проводили молекулярный докинг выбранных веществ в активный центр протеазы аденовируса штамма D8 (возбудителя кератоконъюнктивита). Для докинга использовали координатный файл протеазы из базы данных PDB (ID: 4PIQ). Докинг проводился в программе Autodock VINA. Из компонентов 4 семейств исследованных растений два соединения показали хорошие значения энергии связывания. Так, для цинарозида (компонент шлемника обыкновенного) эта величина была равна -7.1 ккал/моль (соответствует константе связывания 9.87 мкмоль/л); для гиперицина (компонент зверобоя продырявленного) энергия была равна -9.2 ккал/моль, а константа – 0.326 мкмоль/л. Для сравнения, ингибиторы, исследованные другими учёными, показывали значения констант связывания, равные 0.49 – 18 мкмоль/л. Таким образом, гиперицин, цинарозид и их производные могут рассматриваться как потенциальные ингибиторы аденовирусной протеазы.

MOLECULAR MODELING AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF 5-ARYLIDENEPYRIMIDINE-TRIONES AS POTENTIAL INHIBITORS OF NDM-1

***R.S. Tumskiy*[1], *A.V. Tumskaia*[2]**

[1]*Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Russian Academy of Sciences, Saratov, Russia*
[2]*Chemistry Institute, Saratov State University, Saratov, Russia*

Antibiotic resistance, which is provided by the action of metallo-beta-lactamases (NDM-1), is a serious problem in the treatment of infectious diseases. Metallo-beta-lactamases (in particular, NDM-1) are induced a serious concern of medical specialists, since effective inhibitors of these enzymes are still lacking in clinical practice. For this reason, many researchers are developed of novel inhibitors of MBLs.

A virtual library of 5-arylidene barbituric acids was created and molecular docking was performed for identification of novel possible inhibitors of NDM-1. Molecular docking was performed by using CCDC GOLD Suite 5.3 software. GOLD (Genetic Optimization for Ligand Docking) is a genetic algorithm for docking flexible ligands into protein binding sites.

Perspective compounds have been found that have a unique spatial structure in the NDM-1 binding pocket. The docking poses and possible interactions of **1** (5-(3-Ethoxy-4-hydroxyphenyl)methylidene-pyrimidine-2,4,6(*1H,3H,5H*)-trione) with the active site residues are depicted in figure. Compound **1** binds with two ions Zn^{2+} through OH group (distances are 1.56, 1.62 Å, respectively). Also, hydroxyl group of 1e can interact with Asp124 to form strong electrostatic hydrogen bond. Residue Asp124, acting as general base, can deprotonate the OH group of **1**. Moreover, the 2,4,6-pyrimidinetrione moiety can interact with Val73, His250. Furthermore, the compound **1** may have hydrophobic contacts with side chains His189 and Met67.

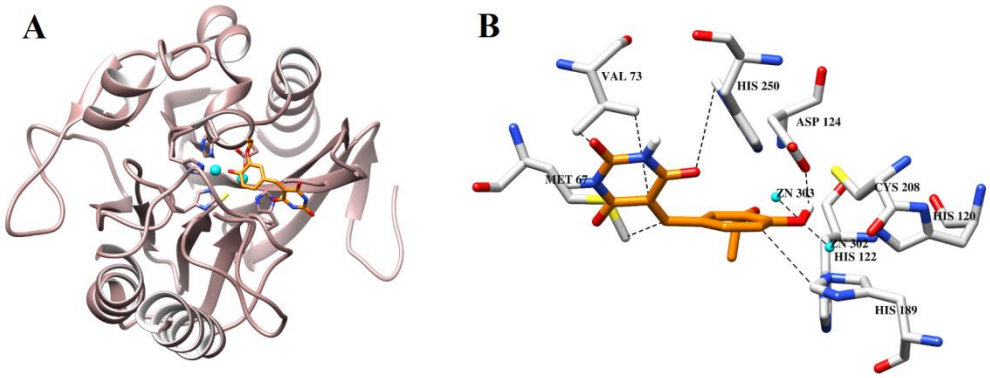


Figure. (A) The docking pose of compound **1** within NDM-1; (B) Possible interactions of compound **1** within the active site of NDM-1.

The antibacterial activity of potential inhibitors of NDM-1 was evaluated against Gram-positive strain *Staphylococcus aureus* 209 P and Gram-negative strain *Escherichia coli* K-12 using the agar well-diffusion method. 5-Arylidene barbituric acids showed moderate/weak bacteriostatic activity against *S. aureus* 209 P and *E. coli* K-12.

The cytotoxic effect on the normal Vero cells was assessed as a primary *in vitro* biosafety screening of the 5-arylidene barbituric acids. Most of 5-arylidenepyrimidine-2,4,6(*1H,3H,5H*)-triones did not show marked cytotoxicity on the Vero cells even at high concentration.

For drug discovery pharmacokinetic and toxicity properties are one of the key parameters. According to the predicted data 5-arylidene barbituric acids, have potential excellent ADMET profile and may be used for further studies *in vivo*.

КОНФОРМАЦИОННОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ИБУПРОФЕНА

***В.В. Туровцев*[1,2], *Ю.Д. Орлов*[2], *В.Н. Емельяненко*[3]**

[1]*Тверской государственный медицинский университет, Тверь, Россия*
[2]*Тверской государственный университет, Тверь, Россия*
[3]*Университет Ростока, Росток, Германия*

Экспериментальное определение термодинамических свойств многоатомных веществ очень ресурсоёмко, особенно в газовой фазе. С развитием компьютерной техники и алгоритмов расчётные методы и моделирование (*in silico*) становятся всё более востребованными и, в многих случаях, единственно возможными.

Моделирование веществ начинается с конформационного анализа – генерации конформеров и поиска их равновесного строения, при этом число конформеров растёт в геометрической прогрессии с числом атомов в молекуле. Современные лекарства, как правило, есть большие многоатомные соединения, состоящие из огромного числа конформеров. Теоретическое определение свойств вещества требует знания парциальных свойств каждого конформера, а также зависимости свойств и мольных долей от температуры.

Генерация структур ибупрофена была проведен с помощью силового поля MMFF94. Далее в программах GAUSSIAN 09 и FireFly каждая структура последовательно оптимизировалась методами HF/3-21G* и B3LYP/6-311++G(3df,3pd) 6d 10f, и в каждом локальном минимуме были вычислены частоты гармонических колебаний. Для самых низколежащих по энергии молекул были сделаны дополнительные расчёты по определению потенциальных функций внутреннего вращения и получены новые структуры, не выявленные методом молмеханики. Поиск конформеров был прекращен при достижении относительной полной электронной энергии 20 кДж/моль (по отношению к E_{total} наиболее устойчивого конформера). Согласно квантовохимическим расчетам из 32 возможных структур было получено 17 конформеров, при этом все из них имеют зеркальный изомер.

Таблица. Температурная зависимость мольных долей $\chi_i(T)$ конформеров (I - XVII) ибупрофена и энтропия смешения S_{mix}, Дж моль $^{-1}$ К $^{-1}$, [a]

T, К	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX
298.15	0.140	0.247	0.192	0.223	0.035	0.026	0.033	0.036	0.034
300	0.139	0.246	0.193	0.222	0.035	0.026	0.034	0.036	0.035
400	0.125	0.218	0.172	0.199	0.048	0.037	0.046	0.049	0.047
500	0.113	0.197	0.156	0.180	0.056	0.044	0.054	0.058	0.056
1000	0.083	0.144	0.115	0.132	0.068	0.055	0.066	0.071	0.069
T, К	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII	S_{mix}
298.15	0.014	0.016	0.001	0.001	0.001	0.001	0.000	0.000	22
300	0.014	0.016	0.001	0.001	0.001	0.001	0.000	0.000	22
400	0.022	0.025	0.003	0.003	0.003	0.003	0.000	0.000	24
500	0.029	0.031	0.007	0.006	0.006	0.006	0.001	0.001	25
800	0.038	0.042	0.019	0.017	0.018	0.017	0.004	0.005	27
900	0.040	0.043	0.023	0.020	0.022	0.021	0.006	0.006	27
1000	0.041	0.044	0.026	0.023	0.025	0.024	0.007	0.008	27

Примечание. [a] мольные доли даны только для одного зеркального изомера

Далее в рамках ангармонического приближения были вычислены парциальные термодинамические функции и мольные доли $\chi_i(T)$ изомеров (Таблица) в зависимости от температуры. По полученным данным найдены термодинамические свойства ибупрофена.

IN SILICO ОЦЕНКА АФФИННОСТИ АЛКЕНОНОВ И АЛКИНОНОВ ИЗ РАСТЕНИЙ К БЕЛКАМ КОРОНАВИРУСА SARS-COV-2 В РЕЖИМЕ ОБРАТНОГО ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА

***Я. В. Фалетров*, В.А. Старовойтова, А.Р. Дудко, М.С. Хорецкий, Я.В. Панада, В.М. Шкуматов**

Белорусский государственный университет, химический факультет, Научно-исследовательский институт физико-химических проблем, Минск, Беларусь

С использованием программ Microsoft Excel, скриптов на языке программирования Python, Autodock Vina, MGL Tools и Open Babel создан программный пакет (программа-помощник FYTdock), позволяющий осуществлять быстрые полуавтоматические стадии скачивания, выборки, аннотирования и обработки библиотек файлов белков и лигандов, расчета, табулирования и анализа результатов докинга в режимах прямого и обратного виртуального скрининга. Финальный отчет включает таблицы с аннотациями белков и лигандов, информацией об эффективности взаимодействия, аминокислотном окружении молекулы лиганда и близости его заданного атома к атомам аминокислот белка, статистику взаимодействия для разных структур одного белка. С использованием FYTdock для актуальной цели поиска новых молекул для создания лекарства от COVID-19 был осуществлен докинг 10 структур электрофильных сопряженных алкинонов и алкенонов из БД Pubchem, обнаруженных в растениях, к центрам цепей А четырехсот структур белков коронавируса Sars-CoV-2 из БД PDB. Определено, что наименьшим значением энергии связывания (Ecв=-9,2 ккал/моль) наблюдалось для соединения амид из перца *Piper longum* (cid71579732) с NSP3 (pdb 6W02), однако его электрофильная группа была удалена от остатка цистеина этого белка. Структура Гинсеноина Е, диина из женьшеня (cid5320336) была определена способной располагаться в активном центре NSP12 (pdb 6XQB) с Ecв=-7,0 ккал/моль так, что расстояние (0,37 нм) между атомами серы CYS697 и терминальным атомами его электрофильного фрагмента C=OC=C. Это указывает, что данное природное соединение может выступать как ковалентный ингибитор NSP12 Sars-Cov-2. Виртуальный скрининг электрофильных соединений из съедобных и лекарственных растений избрана как стратегия поиска новых потенциальных средств для терапии и облегчения протекания коронавирусной инфекции.

Работа выполняется при финансовой поддержке гранта БРФФИ Х21ковид-030 и ГПНИ (код 02.02.04.01).

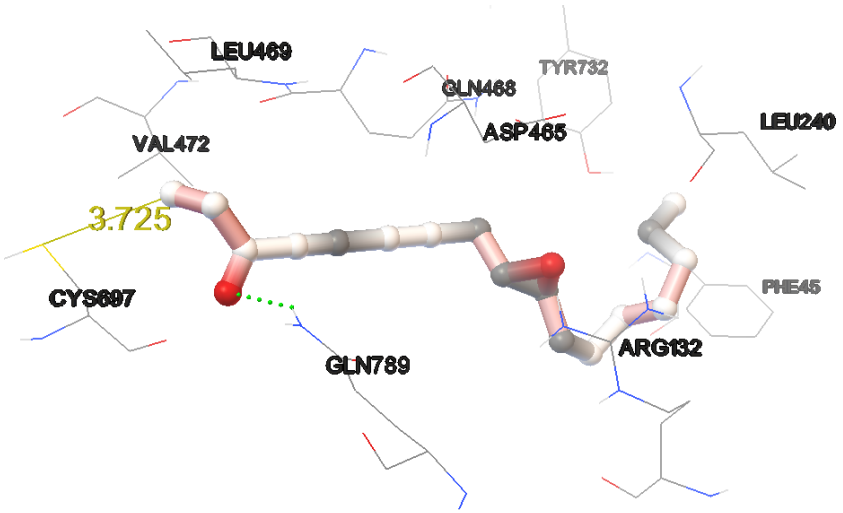


Рисунок. Рассчитанное положение молекулы гинсеноина Е в активном центре NSP12

ОЦЕНКА ВЕРОЯТНОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА РИАМИЛОВИР С НУКЛЕАРНЫМИ РЕЦЕПТОРАМИ ПРИ ПОМОЩИ ОН-ЛАЙН ПЛАТФОРМЫ ADMETSAR

К.Д.Федулова

Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

Нуклеарные рецепторы являются важной мишенью для лекарственных препаратов. Данные рецепторы представляют собой суперсемейство, включающее 7 семейств рецепторов, в том числе – тиреоидные, эстрогеновые, андрогеновые, глюкокортикостероидные рецепторы и рецепторы, активируемые пероксисомным пролифератором (PPAR) [1]. Взаимодействие с этими рецепторами может приводить к реализации, как лечебных (терапевтических) эффектов, так и нежелательных лекарственных реакций. Противовирусный препарат риамиловир (торговое наименование «Триазавирин ®») рекомендуется для лечения гриппа у взрослых, при этом в противопоказаниях для препарата указаны только возраст до 18 лет, лактацию и беременность, печеночную и почечную недостаточность и непереносимость отдельных компонентов [2]. Однако, в структуре риамиловира имеется триазольное кольцо, которое позволяет отнести его к группе функционально-структурных пептидомиметиков, способных связываться с высокой аффиностью с ферментами или рецепторами, включая нуклеарные, что может способствовать возникновению эндокринотоксичности [3].

Цели. Оценить вероятность взаимодействия противовирусного препарата риамиовир с нуклеарными рецепторами (эстрогеновыми, андрогеновыми, тиреоидными, глюкокортикостероидными рецепторами и рецепторами PPAR-гамма).

Материалы и методы. провести расчет вероятности взаимодействия противовирусного препарата риамиовир с нуклеарными рецепторами (эстрогеновыми рецепторами (ЭР), андрогеновыми рецепторами (АР), тиреоидными рецепторами (ТР), глюкокортикостероидными рецепторами (ГКР) и рецепторами PPAR-гамма) при помощи веб-сервиса admetSAR.

Для проведения моделирования использовалась структура риамиловира в формате SMILES из открытой базы данных PubChem: CSC1=NN2C(=C(N=NC2=N1)[N+](=O)[O-])[O-].O.O.[Na+].

Результаты. Каждому параметру в отчете веб-сервиса admetSAR присваивалось прогнозное значение:1 – максимальная вероятность взаимодействия, 0 – минимальная вероятность взаимодействия; «+» - взаимодействие возможно, «-» - взаимодействие невозможно. В результате проведенной оценки взаимодействия была выявлена возможность взаимодействия риамиловира со всеми типами исследуемых нуклеарных рецепторов (таблица 1). Риамиловир получил положительные прогнозные значения вероятности взаимодействия с эстрогеновыми (+0,7496), андрогеновыми (+0,5674), глюкокортикостероидными (+0,5598), тиреоидными (+0,5952) рецепторами и рецепторами PPAR-гамма (+0,6083).

Выводы. Риамиловир потенциально способен связываться с эстрогеновыми, андрогеновыми, глюкокортикостероидными, тиреоидными рецепторами и рецепторами PPAR-гамма.

Таблица. Прогнозные значения вероятности взаимодействия с нуклеарными рецепторами (эстрогеновые, андрогеновые, глюкокортиокстероидные, тиреоидные и PPAR-гамма) риамиловира

МНН препарата	Нуклеарные рецепторы				
	ЭР	АР	ГКР	ТР	PPAR-гамма
Риамиловир	+0.7496	+0.5674	+0.5598	+0.5952	+0.6083

1. Weikum E.R., Liu X., Ortlund E.A. (2018) *Protein Sci.*, 27(11), 1876–1892.
2. Инструкция по медицинскому применению Триазавирин *https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View v2. aspx ? routingGuid=d552450f-6223-43a2-87af-e5840a632b19&t=*
3. Trabocchi A., Lenci E. (2020) Small Molecule Drug Discovery Methods, Molecules and Applications. Amsterdan: Elsevier, p. 356.

ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕРИЧЕСКОЙ КОМПЛЕМЕНТАРНОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА С АКТИВНЫМ ЦЕНТРОМ ТИМИДИЛАТСИНТАЗЫ МЫШЕЙ

***В.Р. Хайруллина*, Ю.З. Мартынова, Н.С. Бильдин, А.Г. Мустафин**

Башкирский государственный университет, Уфа, Россия

Целью данной работы было изучение стерической комплементарности 39 производных хиназолина из базы данных ChEMBL [1] с общими структурными формулами I-IV (рисунок), с активным центром тимидилатсинтазы (ТС) мышей. Эти соединения являются ингибиторами фермента дигидрофолатредуктазы, который также, как и ТС участвует в биосинтезе нуклеиновых кислот в опухолевых и здоровых клетках. Однако их ингибиторная активность в отношении ТС мышей не изучена. Изучение стерической комплементарности соединений с общими структурными формулами I-IV, с активным центром ТС мышей позволит выявить новые теоретически эффективные ингибиторы данного фермента, перспективные в дальнейшем как противоопухолевые лекарственные средства мультитаргетного действия.

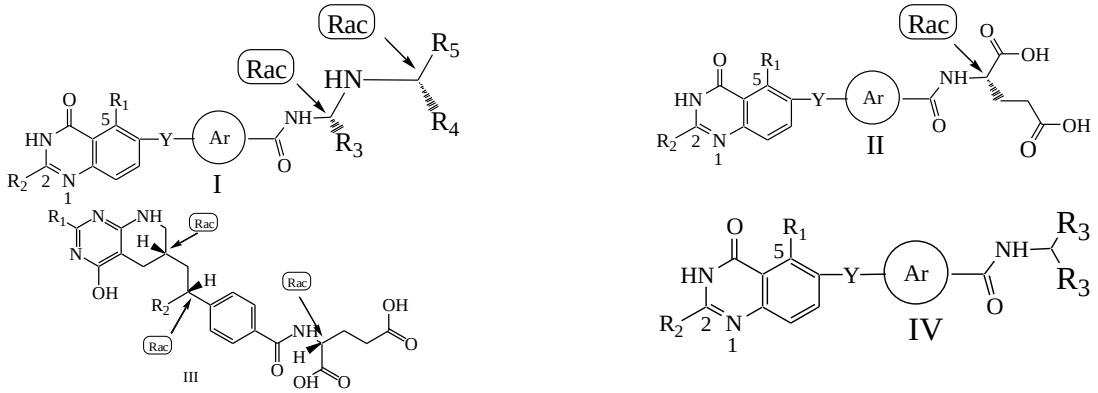


Рисунок. Структурные формулы моделируемых производных хиназолина

В качестве модели ТС выбрали из PDB макромолекулу с кодом 4eb4 (цепь A) [2]. Оптимальное положение лигандов в активном центре ТС, а также свободную энергию их взаимодействия с активным центром данного фермента (E_{bind}) определяли методом молекулярного докинга с использованием программы AutoDock Vina [3]. Подготовку структур лигандов и белка проводили в программе AutoDockTools с учетом стереоизомерии. Активный центр макромолекулы помещали в трехмерный бокс размером 22 Å, за центр которого принимали положение известного лиганда ТС — 2′-дезоксиуридин 5′- монофосфата.

Результаты исследований позволяют предположить, что все 39 соединений являются эффективными ингибиторами ТС. Численные значения свободной энергии связывания, рассчитанные с использованием скоринг-функции в программе AutoDock Vina, для всех 39 соединений практически сопоставимы с аналогичной величиной для активного компонента противоопухолевого препарата Томудекс (E_{bind}=-10.8 ккал/моль) и находятся в интервале -9.10 — -12.20 ккал/моль. При этом стереоизомерия не оказывает существенную роль на эффективность связывания производных хиназолина с активным центром ТС мышей. Определены биоактивные конформации всех производных хиназолина в активном центре белка и факторы стабилизации их положения в нем. На основании сравнительного анализа численных значений E_{bind} отобраны пять теоретически наиболее эффективных ингибиторов ТС мышей.

Работа выполнена при поддержке гранта №19-73-20073 Российского научного фонда.

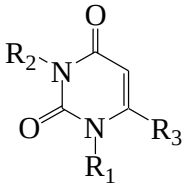
1. https://www.ebi.ac.uk/chembl/
2. https://www.rcsb.org/
3. http://vina.scripps.edu/

ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕРИЧЕСКОЙ КОМПЛЕМЕНТАРНОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА С АКТИВНЫМ ЦЕНТРОМ ДИГИДРОПИРИМИДИН ДЕГИДРОГЕНАЗЫ ПЕЧЕНИ СВИНЕЙ

***В.Р. Хайруллина*[1], *Ю.З. Мартынова*[1], *Ю.В. Киселева*[1], *А.Р. Гимадиева*[2], *А.Г. Мустафин*[1-2]**

[1]*Башкирский государственный университет, Уфа, Россия;*
[2]*Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Уфа, Россия*

Целью данной работы было изучение стерической комплементарности 12 производных урацила с общей структурной формулой, изображенной на рисунке, с активным центром дигидропиримидин дегидрогеназы (ДПД) печени свиней. Эти соединения синтезированы в Уфимском Институте химии УФИЦ РАН под руководством старшего научного сотрудника, кандидата химических наук. Гимадиевой А.Р. и в настоящее время изучаются на разные виды биологической активности. Их ингибиторная активность в отношении ДПД не изучена. Изучение стерической комплементарности этих соединений с активным центром ДПД позволит выявить один из каналов их биодеградации и откроет перспективы их использования в качестве сопутствующих компонентов потенциальных противоопухолевых лекарственных средств на основе 5-фторурацила.



Общая структурная формула моделируемых производных урацила.

В качестве модели ДПД выбрали из PDB макромолекулу с кодом 1gth (цепи A,B) [1]. Позиционирование лигандов в активном центре ДПД, а также энергию E_{bind} определяли методом молекулярного докинга с использованием программы AutoDock 4.2 [2] в рамках Ламарковского генетического алгоритма с параметрами по умолчанию по методике, описанной в работе [3]. Активный центр белка помещали в трехмерный бокс размером 18 Å, за центр которого принимали положение нативного лиганда ДПД — 5-йодурацила [1].

Установлено, что из 12 протестированных соединений только 2 производных урацила могут являются эффективными ингибиторами ДПД конкурентного типа. Численные значения энергии E_{bind}, рассчитанные с использованием скоринг-функции в программе AutoDock 4.2, для этих двух соединений практически сопоставимы с аналогичной величиной для активного компонента противоопухолевого препарата 5-фторурацила (E_{bind}=-5.69 ккал/моль) и незамещенного урацила (E_{bind}=-5.74 ккал/моль) и составляют -6.11 и -5.57 ккал/моль соответственно. Это позволяет предположить, что совместное введение этих соединений с 5-фторурацилом в составе противоопухолевых лекарственных средств позволит снизить скорость биодеградации 5-фторурацила и, следовательно, снизить его терапевтическую дозу. Определены биоактивные конформации всех производных урацила в активном центре белка и факторы стабилизации их положения в нем.

Работа выполнена при поддержке гранта №19-73-20073 Российского научного фонда.

1. https://www.rcsb.org/
2. http://autodock.scripps.edu/
3. Akhmadiev, N.S., Mescheryakova, E.S., Khairullina, V.R., Akhmetova, V.R., Ibragimov, A.G (2020) *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 56(4), 473–481.

ИССЛЕДОВАНИЕ СТЕРИЧЕСКОЙ КОМПЛЕМЕНТАРНОСТИ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ УРАЦИЛА С АКТИВНЫМ ЦЕНТРОМ УРИДИНФОСФОРИЛАЗЫ *E. COLI*

***В.Р. Хайруллина*[1], *Ю.З. Мартынова*[1], *Л.Г. Абдрахманова*[1], *А.Р. Гимадиева*[2], *А.Г. Мустафин*[1-2]**

[1]*Башкирский государственный университет, Уфа, Россия*
[2]*Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН, Уфа, Россия*

Целью данной работы было изучение стерической комплементарности 12 производных урацила с активным центром уридинфосфорилазы *E. Coli* (УФаза). Предварительно структуры урацилов с незамещенным положением N1 переводили в нуклеозидную форму, так как УФаза участвует в метаболизме уридина и его аналогов. Общая структурная формула моделируемых соединений изображена на рисунке.

Эти соединения синтезированы в Уфимском Институте химии УФИЦ РАН под руководством старшего научного сотрудника, кандидата химических наук. Гимадиевой А.Р. и в настоящее время изучаются на разные виды биологической активности. Изучение стерической комплементарности этих соединений с активным центром УФазы позволит выявить новый вид их биологической активности и возможность использования этих соединений в качестве потенциальных противоопухолевых лекарственных средств.

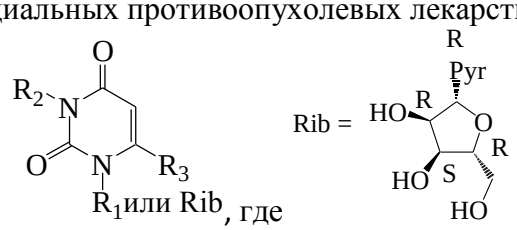


Рисунок. Общая структурная формула моделируемых производных урацила.

В качестве модели УФазы выбрали из PDB макромолекулу с кодом 1rxs (цепи A,B) [1]. Позиционирование лигандов в активном центре УФазы, а также энергию E_{bind} определяли методом молекулярного докинга с использованием программы AutoDock 4.2 [2] в рамках Ламарковского генетического алгоритма с параметрами по умолчанию по методике, описанной в работе [3]. Активный центр макромолекулы помещали в трехмерный бокс размером 18 Å. За центр бокса принимали положение нативного лиганда УФазы — дезоксиуридина [1].

Установлено, что из 12 протестированных соединений 5 производных урацила могут являются эффективными ингибиторами УФазы конкурентного типа. Численные значения энергии E_{bind}, рассчитанные с использованием скоринг-функции в программе AutoDock 4.2, для этих пяти соединений лежа в интервале -5.72 — -6.95 ккал/моль и в пределах погрешности расчетов (2.5 ккал/моль) сопоставимы с аналогичной величиной для активного компонента противоопухолевого препарата 5-фторуридина (E_{bind}=-7.07 ккал/моль) и незамещенного дезоксиуридина (E_{bind}=-7.34 ккал/моль). Определены биоактивные конформации всех производных хиназолина в активном центре фермента и факторы стабилизации их положения в нем.

Работа выполнена при поддержке гранта №19-73-20073 Российского научного фонда.

1. https://www.rcsb.org/
2. http://autodock.scripps.edu/
3. Akhmadiev, N.S., Mescheryakova, E.S., Khairullina, V.R., Akhmetova, V.R., *Ibragimov, A.G* (2020) *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 56(4), 473–481.

PREDICTING DRUG-DRUG INTERACTIONS BY ELECTROCHEMICALLY DRIVEN CYTOCHROME P450 3A4 REACTIONS

V.V. Shumyantseva

Institute of Biomedical Chemistry, Moscow, Russia

Human cytochrome P450 3A4 is the most abundant hepatic and intestinal Phase I enzyme that metabolizes approximately 60% marketed drugs. Specious substrate majority of cytochrome P450 3A4 can lead to the adverse drug reactions. Simultaneous administration of several drugs may result in appearance of the phenomenon known as drug-drug interaction (DDI), which manifests in the mutual influence of drugs on their biotransformation (its attenuation or acceleration) significantly influencing the pharmacological action of the drugs. Due to the great interest in the combination therapy, the exploration of the role of drug as “perpetrator” or “victim” is important task in enzymology, pharmacology, and pharmacokinetics. In this work the model systems based on electrochemically driven cytochrome P450 3A4 for the analysis of drug combinations was used. We probed the interaction of erythromycin, omeprazole, cortisol in electrochemical cytochrome P450 3A4 system. We have shown that analysis of electrochemical parameters of cytochrome P450 3A4 and especially, potential of the start of catalysis, Eonset, possess predictive properties in the determination of the leading (“perpetrator”) properties of drug. Based on these experimental data, we concluded, that the more positive potential of the start of catalysis, Eonset, the more pronounced the role of drug as leading medication. These conclusions were confirmed by experimental determination of products of electrocatalytical cytochrome P450 3A4-dependent metabolic pathways with erythromycin, omeprazole, and cortisol.

This work was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of state support for the creation and development of World-Class Research Centers “Digital Biodesign and Personalized Healthcare” no. 75-15-2020-913.

АЛФАВИТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ ДОКЛАДЧИКОВ

Арзуманян В.А., 52
Артамонова Е.А., 75
Бессонова Т.А., 47
Бибилашвили Р.Ш., 28
Бизюкова Н.Ю., 53
Васильев П.М., 39
Васильева В.О., 54
Галзитская О.В, 41
Голубева А.В.,55
ГригорьеваТ.А , 36
Громов А.В., 76
Данилова Е.А., 77
Егоров А.М., 15
Задорожный А.Д., 56
Зефиров Н.А., 40
Иванов С.М., 48
Ильина Е. Н., 19
Ионов Н.С., 57
Камарян В.С.,58
Ковалев С.С., 86
Королева А.Р., 60
Короткевич Е.И.,61
Костюк К.А., 73
Кривицкая А.В., 62
КулаковаА.М., 32
Курбатова С.В., 80
Литвинов Р.А., 31, 81
Маджидов Т.И. , 44
Мартынова Ю.З , 82, 83
Матвеев Е.В., 84
Махаева Г.Ф., 42
Минеева И.В., 85
Немухин А.В., 16
Нилов Д.К., 35
Орлов Ю.Л., 49
Острикова О.И., 87
Островский В.А., 88
Палюлин В.А., 23
Перфильев, М.А., 65
Поляков И.В., 30
Радченко Е.В., 37
Рыбас Е.П.,90
Савосина П.И., 66
Семенова Е.В.,67
Тальдаев А.Х., 68
Тиньков О.В., 46
Туровцев В.В.,92
Унанян Л.С., 50
Фалетров Я. В., 93
Фатыхова А.А., 69
Федулова К.Д., 94
Филимонов д.А., 20
Фомина А.Д., 70
Фроленко В.С., 71
Хадеева Л.Р., 72
Хайруллина В.Р., 95,96,97
Хренова М.Г., 27

Anashkina A.A. , 34
Buglak A.A., 38
Golebiowski J., 22
Kashkur Y.V., 78
Kel A., 17
Kniga A.E., 59
Kolesnikov O., 79
Makichyan A.T., 63
Matveieva M.,64
Orlov A.A., 33
Panada J.U., 89
Shumyantseva V.V., 98
Singh Ipsa A., 45
Sorokina M., 43
Sulimov V.B., 29
Tetko I.V., 21
Tropsha A., 24
Tumskiy R.S., 91
Varnek A., 18
Verkhivker G.M., 25

ISBN 978-5-900760-17-9

9 785900 760179