

## РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА ПЕПТИДНЫХ ЛИГАНДОВ Н-ХОЛИНОРЕЦЕПТОРОВ

Орлова А.Б., Цой Д.В., Иванов И.М., Никифоров А.С., Юдин М.А., Чепур С.В.

ГНИИИ военной медицины МО РФ,  
195043, Санкт-Петербург, К-43,  
e-mail: gniiivm\_2@mil.ru

Проанализированы современные направления хемоинформатики, в том числе процедуры построения моделей, позволяющих по структурам химических соединений предсказывать их свойства. Установлено, что для дизайна биологически активных пептидов, воздействующих на макромолекулярные мишени с известной структурой наиболее обоснованным является использование методов молекулярного докинга, который позволяет предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию и положение одной молекулы по отношению к другой. Однако прогнозные значения энергии взаимодействия лиганда с макромолекулой не позволяют составить представление о вероятном биологическом эффекте. В этой связи для комплексного анализа результатов докинга целесообразно учитывать данные кристаллографического анализа *in vitro* комплексов макромолекул с лигандами с известным механизмом действия и селективностью<sup>1</sup>.

Важная функциональная роль холинергической нейромедиаторной системы, включающая активизацию процессов передачи импульса от нейронов к миоцитам, определяет актуальность поиска новых пептидных лигандов. Генерация библиотек пептидных лигандов проведена с использованием программного алгоритма CycloPs<sup>2</sup>, для минимализации энергетического состояния получаемых структур применены алгоритмы силовых полей GAFF, реализованные в OpenBabel<sup>3</sup>. С помощью молекулярного докинга были определены реакционные центры связывания миметиков, блокаторов и аллостерических модуляторов Н-холинорецептора. Полученные результаты виртуального скрининга сгенерированной библиотеки пептидных структур по энергии связывания с Н-холинорецептором с учетом предполагаемой области связывания и вероятного биологического эффекта позволили идентифицировать последовательность YNPY как блокатор канала Н-холинорецепторов, а FNPA – как холиномиметик. Результаты подтверждены медико-биологическими исследованиями на экспериментальных моделях *in vivo*.

### Литература

1. Unwin N. Journal Molecular Biology, 2005, 346, 967-989.
2. Duffy F. J. Journal of Chemical Information and Modeling, 2011, 51, 829-836.
3. O'Boyle N.M. Journal Cheminf, 2011, 3, 33.