

Трибулович В.Г., Новикова Д.С., Гарабаджиу А.В.

СПбГТИ(ТУ), Санкт-Петербург, Россия

## **ПРОБЛЕМАТИКА КОМПЬЮТЕРНОГО КОНСТРУИРОВАНИЯ АМФ-ПОДОБНЫХ ПРЯМЫХ АКТИВАТОРОВ АМФ-АКТИВИРУЕМОЙ ПРОТЕИНКИНАЗЫ**

**Цель:** разработка методики компьютерного конструирования низкомолекулярных соединений, селективно аффинных к АМФ-связывающему домену АМФК. Несмотря на наличие ряда соединений способных к аллостерической активации АМФК в настоящее время, отсутствуют критерии, позволяющие достоверно выявить потенциальные соединения-хиты с помощью компьютерных методов.

**Материалы и методы:** для проведения виртуальных экспериментов была использована 4SFH модель АМФК в активном состоянии. Молекулярный докинг проводили с использованием программных пакетов GOLD и Schrödinger's Small Molecule Drug Discovery Suite. Область докинга низкомолекулярных соединений ограничивалась АМРЗ сайтом гамма-субъединицы, способным к обратимому связыванию АМФ и АМФ-подобных соединений.

**Результаты:** докинг известных АМФ-подобных активаторов АМФК показал низкую степень корреляции скорингов различных типов с экспериментальными данными, отражающими активность соединений. Дополнительное изучение позволило установить значительное влияние способа укладки низкомолекулярного соединения в сайте связывания на его активность. Сравнительный анализ профилей связывания АМФ, AICAR (позитивный контроль) и различных структурно-родственных серий низкомолекулярных активаторов АМФК позволил установить ключевые области связывания. Можно предположить, что наряду с высокой аффинностью необходимо соответствие структуры потенциальных соединений-лидеров определенным требованиям. Виртуальный скрининг баз доступных соединений позволил выявить ряд потенциальных хитов-активаторов. Экспериментальное исследование активности на клеточной модели показало достаточно высокую предсказательную способность разработанного метода компьютерного конструирования низкомолекулярных активаторов АМФК.

**Выводы:** установлены требования к структуре соединений, способных к эффективному связыванию с АМРЗ сайтом АМФК.