

Поджуна Рита Витаутовна, тел +49-151-46160-245, email: rita.podzuna@schrodinger.com.
ШТАЙНБРЕХЕР Т.Т., БОРИСЕВИЧ С.С.

Schrödinger, Мюнхен, Германия; Уфимский Институт Химии РАН, Уфа, Россия

IN SILICO СКРИНИНГ В РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Цель: Обзор методов молекулярного моделирования для исследования взаимодействий лигандов с биологическими мишенями

Материалы и методы: Сегодня развитие компьютерных технологий сделали возможным изучение характера взаимодействия миллионов молекул (потенциальных лигандов) и биологических мишеней с оценкой прочности их связывания. Как правило, *in silico* скрининг включает в себя ряд стандартных процедур: исследование структур молекул, оценка их фармакокинетических и физико-химических свойств, обоснование выбора биологической мишени и анализ активных сайтов, молекулярный докинг, оценка характера взаимодействий лиганда с рядом аминокислот протеина и расчет свободной энергии связывания в лиганд-белковый комплекс. Все эти инструменты могут быть использованы в программном обеспечении Schrodinger Suite.

Результаты: Для примера мы использовали инструменты компьютерного моделирования для поиска новых селективных ингибиторов ЦОГ-2 на основе (-)-цитизина, обладающих высокой ноотропной активностью. Мы провели *in silico* скрининг ряда 3-амино производных 12-*N*-метилцитизина в отношении активных сайтов изоформ циклооксигеназ-1/2. На основании теоретических результатов, были выбраны лидирующие соединения, селективно ингибирующие ЦОГ-2, среди которых один образец обладает самой высокой противовоспалительной активностью, что однозначно подтверждается результатами *in vitro* и *in vivo* тестов. Соединение-лидер может быть рекомендовано для углубленного фармакологического изучения, как мультитаргетный агент ноотропного и противовоспалительного действия.

Выводы: С помощью *in silico* скрининга можно провести целенаправленный поиск соединений с заданной биологической активностью, что, безусловно, приведет к сокращению расходов на *in vitro* и *in vivo* тесты.

Раздел: 9- Разработка и создание новых лекарственных препаратов, XXII Симпозиум «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств»