

МЕТОДОЛОГИЯ ВАЛИДАЦИИ 3D-МОДЕЛЕЙ БИОМИШЕНЕЙ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ПСИХОТРОПНОЙ АКТИВНОСТИ

Перфильев М.А., Васильев П.М., Мальцев Д.В., Голубева А.В., Королева А.Р.,
Кочетков А.Н.

Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград

maxim.firu@yandex.com

Цель исследования. Разработка методологии валидации 3D-моделей белков-мишеней, релевантных различным видам психотропной активности.

Материалы и методы. По данным текст-майнинга в PubMed выявлены две биомишени, наиболее значимые для формирования двух видов психотропной активности: 5-гидрокситриптаминовый рецептор 2A (HTR2A) для антидепрессивной и синаптический везикулярный транспортер аминокислот (SLC18A2) для анксиолитической. В международных базах данных PDBе, SWISS-MODEL, ModBase, AlphaFold найдено 15 3D-моделей HTR2A и 9 3D-моделей SLC18A2. По экспериментальным и расчетным данным о связывании селективных лигандов установлены координаты и ключевые аминокислоты специфических сайтов связывания HTR2A и SLC18A2. В базе данных IUPHAR найдены 10 наиболее активных известных антагонистов HTR2A и 3 высокоактивных ингибитора SLC18A2. С помощью оригинальной системы Microcosm BioS 18.1.9 в ее оригинальной QSAR-базе для каждого активного лиганда найдено по одному структурно наиболее сходному с ним соединению, неактивному в отношении заданного белка-мишени. С помощью методов молекулярной механики в программе MarvinSketch 17.1.23 и квантовой химии в программе MOPAC2016 для всех эталонных активных и неактивных соединений построены их оптимальные конформации. Ансамблевый докинг в сайты связывания всех эталонных соединений выполняли в программе AutoDock Vina 1.1.2, с вычислением минимальной энергии докинга ΔE . Метрикой валидности 3D-моделей белков-мишеней служила разность средних энергий ΔE для активных и неактивных эталонных лигандов.

Результаты и выводы. Найдено по три валидных 3D-модели белков HTR2A и SLC18A2, релевантных антидепрессивной и анксиолитической активностям. Модели используются в поиске *in silico* новых соединений с высокой психотропной активностью.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 20-015-00164).