

**Флавоноиды как возможные ингибиторы вируса Африканской чумы свиней.**

**Научный руководитель – Назарян Карен Бабкенович**

***Аракелов Ваграм Галустович***

*Студент (специалист)*

Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра биоинженерии, биоинформатики и молекулярной биологии, Ереван, Армения

*E-mail: vahram.va.arakelov@gmail.com*

Вирус африканской чумы свиней (АЧС) вызывает смертельное заболевание домашних и диких свиней. Мишени вируса АЧС изучены плохо. Однако, известна третичная структура белка ДНК-полимеразы X (PolX), ингибирование которой может быть использовано для создания лекарственных препаратов против вируса АЧС.

Флавоноиды - полифенольные соединения, растительного происхождения, обладающие значительной противовирусной активностью.

Нами были проведены *in silico* эксперименты по изучению влияний флавоноидов на третичную структуру PolX, для выяснения степени их активности против вируса АЧС.

Определение сайтов взаимодействия PolX, молекулярный докинг, поиск структур флавоноидов и их производных, виртуальный скрининг и визуализация были осуществлены с помощью программного пакета ICM-PRO 3.8-5 [1]. Моделирование молекулярной динамики было проведено с помощью программы CHARMM c38b1 [2]. В *In silico* экспериментах была использована структура PolX, полученная с помощью ЯМР [PDB ID: 2M2U]. Так как PolX является специфическим белком, обладающий высокой подвижностью, было проведено моделирование молекулярной динамики. Структура PolX вместе с двумя ионами  $Mg^{2+}$ , которые являются необходимыми кофакторами, были сольватированы в воде с последующей нейтрализацией системы ионами  $Cl^-$ ,  $Na^+$  и  $Mg^{2+}$  в концентрации 150 мМ. Размер полученной системы составил 30837 атомов (3003 - PolX, 27756 - воды, 25 -  $Na^+$ , 50 -  $Cl^-$ , 3 -  $Mg^{2+}$ ). Время симуляции составляло 100нс с шагом моделирования 2фс.

На начальной стадии экспериментов был проведен молекулярный докинг PolX с его естественным лигандом - dGTP, для определения сайтов взаимодействия, конкурентное ингибирование которых, теоретически может привести к ингибированию PolX и тем самым повлиять на процесс репарации и репликации вирусной ДНК.

Исходя из общих структур классов флавоноидов был осуществлен субструктурный поиск в базе данных MolCart, на основании которого была создана библиотека флавоноидов и их производных содержащая 26618 соединений.

Полученные траектории динамики PolX и определенный карман взаимодействия были использованы для осуществления докинга и виртуального скрининга, с полученной библиотекой соединений флавоноидов, с помощью методов четырехмерного молекулярного докинга.

Исходя из результатов экспериментов можно сделать следующие выводы:

1) Создана оптимизированная библиотека соединений натуральных флавоноидов и их химически синтезированных производных.

2) Выявлены флавоноиды обладающие ингибирующим воздействием относительно сайта взаимодействия PolX с dGTP.

3) Предполагается, что эти флавоноиды могут быть использованы в качестве лекарственных препаратов для лечения АЧС.

**Источники и литература**

- 1) 1) Bottegoni G, Kufareva I, Totrov M, Abagyan R. Four-dimensional docking: a fast and accurate account of discrete receptor flexibility in ligand docking // J Med Chem. 2009. № 52(2). pp. 397-406
- 2) 2) Brooks B.R., Brooks C.L., Mackerell A.D., Nilsson L., Petrella R.J., Roux B., Won Y. CHARMM: the biomolecular simulation program // J. Comput. Chem. 2009. № 30. pp. 1545 - 1614.