

**Автоматизация виртуального скрининга библиотеки органических соединений для поиска молекул активных по отношению к рецептору CCR1**

**Научный руководитель – Порозов Юрий Борисович**

*Австрикова Мария Владимировна*

*Студент (магистр)*

Санкт-Петербургский национальный исследовательский университет информационных технологий, механики и оптики, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: marija.avstrikova@pharminnotech.com*

Хемокины - семейство цитокинов, участвующих в процессе миграции лейкоцитов в ткани. Рецептор СС хемокинов 1 (CCR1) - трансмембранный белок, рецептор, сопряженный с G-белком, встречается во многих типах иммунных клеток [3].

Неадекватная работа сети хемокинов ведет к развитию хронических воспалений, как ревматоидный артрит. Выявлена связь CCR1 с метастазированием многих видов рака, хотя механизм его участия плохо изучен. Тем не менее на основании многих исследований CCR1 считают перспективной мишенью для фармацевтического воздействия [2, 3].

На данный момент отсутствуют одобренные препараты-антагонисты этого белка. Самые перспективные разработки на стадии испытаний [3, 4]. Поэтому тема создания новых молекул, способных выступать в качестве лекарств, не теряет актуальности.

Виртуальный скрининг - процедура фильтрации библиотеки соединений с целью нахождения молекул с требуемой биологической активностью. Данный метод широко применяется в разработке лекарств, так как выгоднее и быстрее реального скрининга. Несмотря на это специалисты все больше склоняются к тому, что автоматизация этого процесса, позволит его ускорить и получать более точные данные [1].

Цель проекта - разработка алгоритма автоматизации виртуального скрининга библиотеки органических соединений и создание прототипа терапевтической молекулы на основании его результатов.

Алгоритм создан методом визуального программирования с помощью платформы KNIME, позволяющей оперировать элементами программного обеспечения компании Schrödinger. Ниже описан принцип работы алгоритма.

В работе использована гомологическая модель белка. Для нахождения активного центра использован инструмент SiteMap, определяющий наиболее вероятные сайты связывания. Из сгенерированных вариантов выбран сайт с наивысшим показателем Dscore, то есть с наибольшим сродством к молекулам со свойствами лекарств. По его координатам создан рецептор для докинга.

Библиотека органических соединений состоит из подструктур, выделенных из 770 соединений, обладающих биологической активностью в отношении CCR1 согласно данным PubChem.

После надлежащей подготовки всех структур проведен молекулярный докинг и отобраны молекулы с наилучшей скоринг-функцией GScore.

Далее эти структуры будут скомбинированы друг с другом с добавлением различных функциональных групп, и будет проведен докинг и молекулярная динамика комплексов полученных молекул с целью выявления наиболее удачной комбинации.

**Источники и литература**

- 1) Automated docking for novel drug discovery / Bello M. et al. // Expert Opin Drug Discov. 2013. №8(7). P.821-834

- 2) Chemokine receptor CCR1 antagonist CCX354-C treatment for rheumatoid arthritis: CARAT-2, a randomised, placebo controlled clinical trial / Tak P. et al. // Ann Rheum Dis. 2013. №72. P.337-344
- 3) Recent Advances in the Discovery and Development of CCR1 Antagonists / Zhang P. et al. // Annual Reports in Medicinal Chemistry. 2013. Vol.48. P.133-145
- 4) C-C chemokine receptor type 1 (human) / PubChem: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/target/protein/AAV38712>