

## Виртуальный скрининг и молекулярный докинг потенциальных активаторов TRPC6 на основе фармакофора N-N дизамещенных пиперазинов

Научный руководитель – Унанян Лерник Суменович

Камарян В.С.<sup>1</sup>, Унанян Л.С.<sup>2</sup>

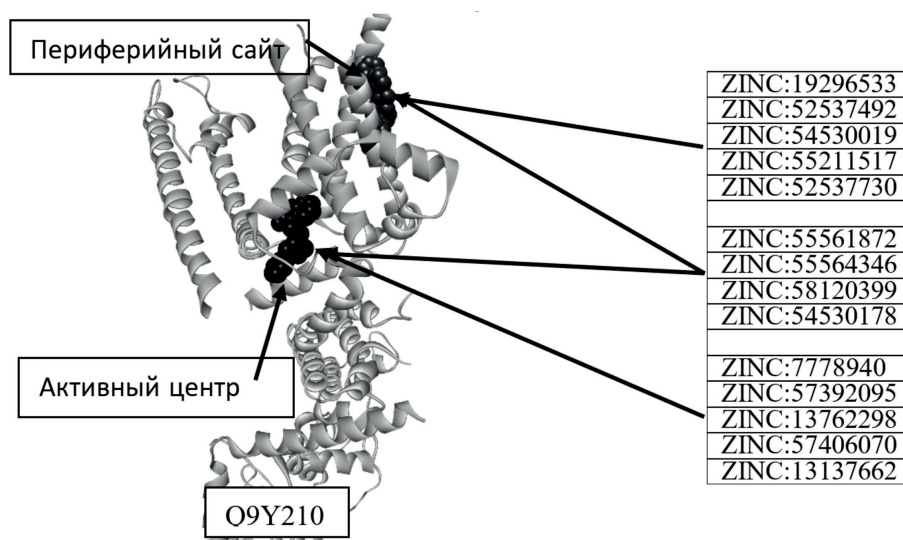
1 - Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра биоинженерии, биоинформатики и молекулярной биологии, Ереван, Армения, *E-mail: vghamaryan@gmail.com*; 2 - Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра биоинженерии, биоинформатики и молекулярной биологии, Ереван, Армения, *E-mail: lernik.hunanyan@rau.am*

Известно, что TRPC6 вовлечен в процесс патогенеза болезни Альцгеймера (БА). Ранее было показано, что пиперазины (ПП), а в частности 51164, являются потенциальными агонистами TRPC6 [1]. В работе приведены результаты *in silico* скрининга и докинг анализа N-N-дизамещенных ПП с TRPC6. Виртуальный скрининг ПП производных проводился с использованием баз данных ZINC и ChEMBL. Химическое пространство первичного отбора включало  $1.5 \times 10^7$  соединений. Отбор осуществлялся на основе дескрипторов молекулярного подобия FP2 fingerprints и Electroshape. Первичный отбор прошли 858 соединений. Были рассчитаны их физико-химические и фармакокинетические параметры с использованием дескрипторов ADME-Tox. В результате вторичного отбора, на основе критерий «правила пяти» Липинского, прохождения через гематоэнцефалический барьер соответствия «соединению лидеру» и отсутствия токсичности были выбраны 57 соединений. Был проведен молекулярный докинг соединений, прошедший второй этап с TRPC6 взятый из Uniprot с идентификационным номером (ID) Q9Y210. Докинг проводился с использованием метода «слепой способ» на платформе AutoDock Vina [2]. В результате были получены пространственно-энергетические параметры топ 14 соединений, взаимодействующих с TRPC6 и проявляющие высокие значения комплексообразования. На основе полученных конформационных карт были идентифицированы соединения, взаимодействующие с периферийным сайтом (5 соединений) и активным центром мишени (5 соединений). Были выбраны также соединения, которые взаимодействуют как с первым, так и со вторым сайтом (4 соединения) связывания. На данном этапе проводятся *in vitro* исследования для подтверждения биоактивности.

### Источники и литература

- 1) Popugaeva E., Cherniuk D., Zhang H., et al. (2019) Mol. Pharmacology, mol.118.114348; DOI: doi.org/10.1124/mol.118.114348.
- 2) Trott O. Olson A. J. (2010), J Comput Chem. 31(2): 455–461. doi: 10.1002/jcc.21334

### Иллюстрации



**Рис. 1.** Рис. 1. Сайты связывания топ 14 соединений на мономере TRPC6, с права приведены ID отображенных соединений.