**Сравнение моно- и полифункциональных фрагментных базисов для характеризации сайта связывания лиганда с белком**

***Сухоруков М.В.1, Моргунов И.А.1, Иванов Н.Н.1, Шульга Д.А.1, Палюлин В.А.1***

*Аспирант, 1 год обучения*

*1Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова*,
*химический факультет, Москва, Россия*

*E-mail: maksim.v.sukhorukov@gmail.com*

Моделирование фармакофора для поиска новых лекарств на основе структуры
белка – актуальный метод виртуального скрининга. Для определения сайта связывания белок-лиганд и построения фармокофора используют наборы молекул – фрагментные базисы, – например, ряд простейших органических молекул [1] или структуры разрешённых к применению лекарственных препаратов [2].

Фрагментный базис – набор молекул и структурных фрагментов, соответствующий всем типам белок-лигандных взаимодействий, достаточных для определения сайта связывания и построения фармакофора. Фрагменты могут соответствовать как одному, так и нескольким типам взаимодействий, однако сравнение структур с одним и
с несколькими преобладающими типами взаимодействий не описано в литературе.

В работе выполнено сравнение двух фрагментных базисов: монофункционального и полифункционального. Структуры, входящие в состав обоих базисов, перечислены в Таблице 1. В монофункциональный базис входят молекулы с преобладанием одного типа взаимодействий белок-лиганд. В полифункциональный базис – молекулы с несколькими типами взаимодействий. Структуры 5-10 получены комбинированием структур 1-4.

Таблица 1. Состав монофункционального и полифункционального фрагментных базисов

|  |
| --- |
| Монофункциональный базис |
| Структура |  |  |  |  |
| Номер | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Полифункциональный базис |
| Структура |  |  |  |  |  |  |
| Номер | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

Сравнение энергий и позиций связывания структур двух фрагментных базисов проведено на протеазе ВИЧ-1 (PDB ID: 3PHV) и ретинол связывающем белке 4 (PDB ID: 1BRQ). Белки выбраны на основе различий в строении лигандов, связывающихся с их активными центрами: 2-((3’-третбутил-4’-гидроксифенил)азо)бензойной кислоты для 3PHV и ретинола для 1BRQ.

Молекулярный докинг проводили в программе AutoDock Vina, версия 1.2.3. Результаты работы могут быть использованы для составления фрагментных базисов, достаточных для определения сайта связывания и фармакофора в мало изученных белках – потенциальных мишенях для новых лекарств.

**Литература**

1. Ngan C.-H., Hall D.R., Zerbe B., Grove L.E., Kozakov D., Vajda S. FTSite: High Accuracy Detection of Ligand Binding Sites on Unbound Protein Structures // Bioinformatics. 2011.
Vol. 28. P. 286-287.

2. Heider J., Kilian J., Garifulina A., Hering S., Langer T., Seidel T. Apo2ph4: A Versatile Workflow for the Generation of Receptor-based Pharmacophore Models for Virtual Screening // J. Chem. Inf. Model. 2023. V. 63. P. 101-110.