**Отбор перспективных мод связывания соединений хитов на основании вкладов фрагментов**

***Чернов Д.Д., 1 Иванов Н.Н., 1 Шульга Д.А. 1***

*Студент, 4 курс специалитета*

*1Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,*

*химический факультет, Москва, Россия*

*E-mail: daniil.chernov@chemistry.msu.ru*

Направленно улучшение соединений с начальной биологической активностью (“хитов”) является важным этапом в разработке лекарств. Для его проведения необходимо предполагать окружение “хита” в сайте связывания. На этом этапе исследователю необходимо из всего пространства мод связывания выбрать несколько наиболее перспективных для рассмотрения.

В работе рассматривается гипотеза о том, что перспективные для развития моды связывания характеризуются наибольшими вкладами ключевого фрагмента молекулы (скаффолда) в общую энергию связывания лиганда с рецептором. В работе был использован подход обратной фрагментно-ориентированной разработки лекарств (R-FBDD)[1], который позволяет оценить вклад каждого фрагмента в энергии связывания, используя оценочные функции.

Для апробации данного похода были выбраны комплексы с такими мишенями, для которых из “хита” было получено лекарственное средство [2]. Были рассмотрены комплексы с человеческими ферментами PDE1B и 11β-HSD1, репликазой гепатита C (NS5B). Для комплексов лекарственных молекул с этими мишенями доступны экспериментальные структуры (PBD 5B25, 5PGY и 5PZP соответственно). Для оценки энергии связывания была использована программа AutoDock Vina. Были получены энергии связывания скаффолда и всей молекулы в целом для различных мод связывания, полученных докингом в программе AutoDock Vina.

Показано, что ранжируя моды связывания молекул-кандидатов в лекарства основываясь на нескольких показателях: лигандной эффективности скаффолда, энергии связывания фрагмента, общей аффинности — среди отсортированных мод мы получаем наиболее перспективные, среди которых есть мода, близкая с экспериментальной.

Результаты могут помочь в выборе наиболее перспективной, с точки зрения дальнейшей модификации, моды связывания.

1. Shulga D.A., Ivanov N.N., Palyulin V.A. Reverse fragment based drug discovery approach via simple estimation of fragment contributions // Mendeleev Communications. 2021. Vol. 31, № 3. P. 291–293.

2. Brown D.G., Boström J. Where Do Recent Small Molecule Clinical Development Candidates Come From? // J Med Chem. American Chemical Society, 2018. Vol. 61, № 21. P. 9442–9468.