**Виртуальный скрининг ингибиторов**

**L-галактонолактондегидрогеназы из *Trypanosoma cruzi***

***Щеголев В. О.1, Кудряшова Е. В.1***

*Аспирант, 2 год обучения*

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

*химический факультет, Москва, Россия*

*E-mail: v@sheg.cc*

Болезнь Шагаса, или американский трипаносомоз, — инфекционное заболевание, вызываемое простейшим *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*). Препараты, используемые для лечения этого заболевания (нифуртимокс и бензнидазол), вызывают серьезные побочные реакции и неэффективны в ряде случаев. Фермент TcGAL (L-галактонолактондегидрогеназа из *T. cruzi*) активен на последнем этапе биосинтеза витамина C в паразите (EC 1.3.2.3). Люди получают витамин C только из пищи, но паразит *T. cruzi* синтезирует его самостоятельно и не способен поглощать извне, что делает TcGAL потенциальной мишенью для новых препаратов. Мембранотропность TcGAL затрудняет его изучение *in vitro*, однако, фермент был стабилизирован в системе мицелл, где были определены его кинетические параметры. Экспериментально установить структуру фермента затруднительно; вычислительные методы незаменимы для изучения подобных систем.

В рамках работы проведено конструирование структуры ФАД-содержащего фермента TcGAL методами классического и нейронного гомологического моделирования. Структура фермента оптимизирована методами молекулярной динамики (МД) и валидирована экспериментальными данными. Рассчитаны константы кислотности аминокислотных остатков и пирофосфатного фрагмента кофактора ФАД. Исходя из результатов расчётов, ФАД в активном центре фермента существует в виде двух протомерных форм (эффективные p*Ka*,1 = 7.0–8.12 и p*Ka*,2 = 7.2–8.8). Проведено квантово-химическое моделирование ФАД для уточнения параметров модели и микросекундная ускоренная МД. Полученные траектории кластеризованы, построен ансамбль конформаций фермента для учёта конформационной гибкости.

Разработан эффективный алгоритм выбора структурно богатых подмножеств малых молекул для виртуального скрининга ([github.com/vsheg/moll](http://github.com/vsheg/moll)). Код написан на языке Python, поддерживаются ускорение на графических (GPU) и многоядерных процессорах. Алгоритм превосходит аналоги по скорости работы и по качеству итогового набора. С его применением из базы данных ZINC20 (700 млн соединений) сконструирована диверсифицированная библиотека малых молекул на одном компьютере за 18 ч.

С набором конформаций фермента в программе AutoDock-GPU проведён виртуальный скрининг по выбранному подмножеству ZINC20, идентифицированы карманы и аминокислотные остатки, определяющие связывание. Соединения с рассчитанной энергией связывания меньше –6 ккал/моль отобраны для дальнейшего исследования.

*Исследование выполнено при финансовой поддержке Некоммерческого Фонда развития науки и образования «Интеллект»*

*Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова*