МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК СПОСОБ РАЗРАБОТКИ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ЛИГАНДОВ ДЛЯ ГЕМОСОРБЕНТОВ

Рябцева Т.В., Макаревич Д.А.

УО «Белорусский государственный медицинский
университет» (Минск, Беларусь)

Основными требованиями к гемосорбентам являются их безопасность и специфичность. В связи с этим использование олигопептидов (до 8 аминокислотных остатков) может являться весьма перспективным для разработки специфических и безопасных лигандов для последующего синтеза сорбентов. А метод молекулярного моделирования, позволяющий предсказать наиболее выгодную для образования устойчивого комплекса ориентацию и положение одной молекулы по отношению к другой, – одним из наиболее эффективных, так как позволяет сократить затраты и повысить эффективность создания оригинальных лигандов для связывания с биологически активными молекулами.

Цель исследования – изучить эффективность использования молекулярного моделирования для разработки специфических лигандов и возможности их применения для синтеза гемосорбентов.

Материалы и методы. Визуализацию исследуемых молекулярных комплексов и работу с PDB-файлами проводили с помощью программного обеспечения Chimera 1.14 с утилитой AutoDoc Vina. Данные о трехмерной структуре макромолекул (цитокинов, компонентов системы комплемента) и их рецепторов были получены в базе данных Protein Data Bank. Для получения более достоверного результата для сравнительного анализа использовали медианные значения энергии связывания олигопептидов с макромолекулой. Для расчета медианных значений использовали величины энергии связывания в 10 наилучших конформациях, полученные при проведении 2–3 сеансов докинга. Подтверждение правильности расчетов

и оценки эффективности связывания олигопептидов с цитокинами проводили в исследованиях *in vitro*.

Результаты. Результаты анализа позволили определить первичную структуру участков специфического лиганд-рецепторного взаимодействия для провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа) и компонентов системы комплемента (С3а, С5а и С1q). Необходимым условием являлось определение аминокислотных остатков на молекуле рецептора, атомы которых наиболее близко расположены к атомам аминокислотных остатков лиганда. На основании энергии связывания сделали выводы об энергетической эффективности и стабильности комплекса олигопептидов (структурных аналогов лигандсвязывающего участка рецептора) с молекулой-мишенью. В случае наименьшего модуля свободной энергии связывания олигопептиды считали наиболее эффективными и перспективными для химического синтеза и иммобилизации на полимерном носителе. Подтверждение результатов исследования *in silico* проводили в экспериментах *in vitro*.

Выводы. В результате работы *in silico* были разработаны специфические лиганды на основе оригинальных олигопептидов для связывания с макромолекулами (ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа, С3а, С5а и С1q). Далее *in vitro* подтверждена эффективность использования разработанных олигопептидов для синтеза специфических гемосорбентов и снижения концентрации в плазме крови человека провоспалительных цитокинов.

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ им. А. Н. БАКУЛЕВА
МИНЗДРАВА РОССИИ**

**ФЕДЕРАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ И РЕАНИМАТОЛОГОВ
АССОЦИАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГОВ-РЕАНИМАТОЛОГОВ**

***ТРИНАДЦАТАЯ
МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ***

**«АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ
ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОЧИЩЕНИЯ КРОВИ
В ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ»**

**ПРОГРАММА
МАТЕРИАЛЫ ДОКЛАДОВ И СООБЩЕНИЙ**

***6–7 октября 2023 года
Москва***