

ОБРАЩЕНИЕ РЕДАКТОРОВ ВЫПУСКА

Дорогие коллеги!

Этот тематический выпуск журнала «Биомедицинская химия» содержит работы, представленные на XXVII Симпозиуме «Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств», который был проведён онлайн с международным участием 5-7 апреля 2021 года.

Впервые такой Симпозиум был организован в 1995 году в рамках II Российского национального конгресса «Человек и лекарство» по инициативе академика РАН Александра Ивановича Арчакова. С тех пор это мероприятие проводится ежегодно под председательством член-корреспондента РАН В.В. Поройкова — руководителя отдела биоинформатики Института биомедицинской химии (ИБМХ) совместно с академиком РАН Н.С. Зефировым (Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова), а с 2018 года — с профессором Р.Г. Ефремовым (Институт биоорганической химии РАН). Регулярное проведение Симпозиума даёт возможность исследователям, работа которых связана с созданием и практическим применением методов биоинформатики и компьютерного дизайна новых эффективных и безопасных лекарств, обмениваться информацией о последних достижениях и обсудить перспективы развития этой мультидисциплинарной области науки в будущем.

Традиционно значительная часть научных сессий Симпозиума, включая конкурс молодых учёных, проводилась в конференц-зале ИБМХ. В 2021 году, учитывая ситуацию с пандемией COVID-19, весь Симпозиум был проведён в онлайн режиме.

Общее число зарегистрированных участников составило 223 человека из 16 стран (Россия, Беларусь, Франция, Германия, Армения, США, Чехия, Украина, Молдова, Азербайджан, Грузия, Греция, Индия, Саудовская Аравия, Тунис, Узбекистан). Среди российских участников Симпозиума — учёные, аспиранты и студенты из Москвы, Санкт-Петербурга, Казани, Волгограда, Новосибирска и ряда других регионов России. На Симпозиуме было представлено и обсуждено 12 пленарных и 23 устных доклада, а также 22 сообщения участников Конкурса молодых учёных.

Тематика пленарных докладов охватывала актуальные направления развития биомедицинской науки. Доклад академика РАН А.М. Егорова (Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова) был посвящён конструированию аллостерических ингибиторов бета-лактамаз для преодоления резистентности бактерий к антибиотикам. В докладе академика РАН А.Г. Габилова (ИБХ РАН) были рассмотрены вопросы, связанные с дизайном специфических антител на основе комбинированного подхода с применением методов молекулярной и квантовой механики. Член-корреспондент РАН Е.Н. Ильина (ФНКЦ Физико-химической медицины) представила доклад «Микробиом кишечника и метаболизм лекарственных соединений»; Prof. Alex Tropsha (University of North Carolina in Chapel Hill, USA) — доклад «Biomedical knowledge graphs: development and application to drug discovery and repurposing», Prof. Alexandre Varnek (University of Strasbourg, France) — «Chemography approach to chemical space exploration», Dr. Alexander Kel (geneXplain GmbH, Germany) — «Genome enhancer: non-coding genome gives clues to anticancer drug treatment».

На Симпозиуме были рассмотрены исследования, направленные на поиск препаратов для борьбы с пандемией SARS-CoV-2/COVID-19. В частности, этой тематике были посвящены доклады Prof. Gennady Verkhivker (Chapman University, USA) «Computational structural biology and bioinformatics studies of the SARS-CoV-2 spike proteins: Probing molecular mechanisms of infectivity and antibody-induced neutralization through allosteric drug discovery», профессора В.Б. Сулимова (НИВЦ МГУ имени М.В. Ломоносова) «Разработка противовирусных лекарств на основе ингибиторов главной протеазы SARS-CoV-2», доктора Р.Ш. Бибилашвили (НМИЦ Кардиологии) «Моделирование пептидных ингибиторов взаимодействия рецептор-связывающего домена вируса SARS-CoV-2 с клеточным рецептором ACE-2».

В тематический выпуск журнала свои работы представили как зрелые исследователи, работающие в данной области не один десяток лет, так и молодые учёные, делающие первые шаги в биомедицинской науке.

В обзоре Е.В. Радченко с соавт. (Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова) «Лиганды глутаматных AMPA-рецепторов: механизмы действия и новые хемотипы» рассмотрены структурно-функциональные особенности этих рецепторов, а также основные сайты связывания и типы соответствующих лигандов. Приведены полученные в последние несколько лет результаты исследований механизмов действия лигандов AMPA-рецепторов; особое внимание уделено новым хемотипам агонистов и конкурентных антагонистов, положительных и отрицательных аллостерических модуляторов, аллостерических модуляторов, зависящих от вспомогательных белков.

В работе М.П. Каляя с соавт. (Университетский медицинский центр Геттинген, Германия) «Мастер-регуляторы, связанные с плохим прогнозом при глиобластоме» представлены результаты анализа 560 образцов транскриптомных данных пациентов с глиобластомой (GBM), что позволило идентифицировать 720 генов, которые оказывают значительное влияние на продолжительность выживания. В качестве «мастер-регуляторов» — белков в регуляторной сигнальной сети, играющих ключевую роль в управлении исследуемым молекулярным процессом, — определены: IGFBP2, PDGFA, OSMR, AEBP1, CD14, CD44, DUSP6, GRB10, IL1RAP, FGFR3 и POSTN. С применением программ Genome Enhancer и PASS отобрано несколько перспективных лекарственных препаратов в качестве потенциальных средств для борьбы с агрессивными формами GBM и повышения выживаемости пациентов.

В работе Р.П. Тийс с соавт. (Институт цитологии и генетики СО РАН) «Полиморфизм вариантов гена N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2) и анализ генной сети» проведена реконструкция генной сети, связанной с метаболизмом ксенобиотиков, регулируемых геном N-ацетилтрансферазы 2 (NAT2). Исследование аллельного полиморфизма гена *NAT2* имеет прогностическое значение для оценки рисков ряда онкологических заболеваний и их повышения на фоне курения и воздействия химических канцерогенов. У коренного ненецкого населения Ямала определены частоты двух важных «медленных» вариантов гена *NAT2* (*NAT2**5, rs1801280 и *NAT2**7, rs1799931), существенно влияющих на скорость ацетилирования ксенобиотиков. Показано, что полиморфные варианты у ненцев имеют промежуточные значения между таковыми для европейцев и азиатов, что, по-видимому, обусловлено особенностями их адаптации.

В работе Ю.Л. Орлова с соавт. (Сеченовский Университет) «Реконструкция генной сети болезни Паркинсона для поиска генов-мишеней» с помощью онлайн-инструментов биоинформатики OMIM, PANTHER, g:Profiler, GeneMANIA и STRING-DB проанализированы актуальные на момент исследования данные, связанные с болезнью Паркинсона. Рассчитаны и визуализированы категории генных онтологий для большого списка генов, построены генные сети, содержащие выявленные ключевые объекты и их взаимосвязи. Выполнена оценка перспективности генов, связанных с болезнью Паркинсона, в качестве мишеней для лекарственных воздействий.

В работе С.Р. Курпе с соавт. (Институт белка РАН) «Антибактериальные эффекты пептидов, синтезированных на основе последовательности рибосомного белка S1» с применением методов биоинформатики выбраны потенциально обладающие антимикробным эффектом пептиды на основе рибосомных белков S1 из *Thermus thermophilus* и *Escherichia coli*, содержащих склонные к агрегации и образованию амилоидов участки. Эти пептиды были синтезированы; исследовано их антимикробное действие на модельном организме *Escherichia coli* и цитотоксичность на клетках фибробластов человека. На основе анализа полученных результатов авторы пришли к заключению, что предрасположенность синтезированных пептидов к образованию белковых агрегатов и фибрилл не является уникальной характеристикой для проявления их антибактериальных свойств, и выбор фрагментов аминокислотной последовательности пептидов с потенциальными антимикробными свойствами должен также учитывать другие параметры.

В работе Р.Ш. Библашвили с соавт. (НМИЦ Кардиологии) «Моделирование пептидных ингибиторов взаимодействия рецептор-связывающего домена вируса SARS-CoV-2 с клеточным рецептором ACE-2» с помощью молекулярного моделирования на основе анализа структуры комплекса рецептор-связывающего домена (RBD) белка S с ACE2 осуществлен дизайн химерных молекул, состоящих из двух 22-23-членных пептидов, связанных друг с другом дисульфидными связями. Предложенные химерные молекулы были синтезированы; для трёх синтезированных пептидов показано связывание с RBD китайского и британского вариантов вируса. Представлены результаты оценки противовирусной активности полученных пептидов в клеточной культуре *Vero*.

В работе А.Е. Книги с соавт. (Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова) «*In silico* определение специфичности неоантиген-реактивных Т-лимфоцитов» по гомологии построены полноатомные модели переменных доменов иммунорецепторов неоантиген-реактивных Т-лимфоцитов в комплексе с пептидами, представленными молекулами главного комплекса гистосовместимости. Разработаны классификаторы, позволяющие с умеренной точностью различать аффинности тройных комплексов TCR-рМНС, что дает возможность выявления основных структурных детерминантов иммунного распознавания антигенов. Авторы предложили использовать *in silico* прогноз антигенной специфичности опухоль-инфильтрирующих Т-лимфоцитов для создания эффективных противораковых вакцин.

В работе А.В. Сулимова с соавт. (НИВЦ МГУ имени М.В. Ломоносова) «Разработка противовирусных лекарств на основе ингибиторов главной протеазы SARS-CoV-2» с использованием методов докинга и квантовой химии проведен виртуальный скрининг лекарственных-подобных соединений с целью поиска ингибиторов протеазы M^{Pro} коронавируса. Для экспериментального тестирования было отобрано 20 лигандов с лучшими значениями оценочной функции аффинности к мишени. Экспериментальное тестирование ингибирования M^{Pro} SARS-CoV-2 и подавления репликации этого коронавируса в культуре клеток позволило определить 8 молекул, ингибирующих главную протеазу SARS-CoV-2 в субмикромолярном и микромолярном диапазонах IC₅₀. Три соединения подавляли репликацию SARS-CoV-2 в культуре клеток на микромолярном уровне значений EC₅₀ и имели низкую цитотоксичность.

В работе П.М. Васильева с соавт. (Волгоградский государственный медицинский университет) «Консенсусная ансамблевая нейросетевая мультитаргетная модель RAGE-ингибирующей активности химических соединений» исследованы возможности ингибирования передачи сигнала по сигнальному пути RAGE-NF-κB, который является одним из механизмов возникновения воспалительных реакций, вызывающих тяжелые осложнения при сахарном диабете. Построена математическая модель, описывающая зависимость уровня RAGE-ингибирующей активности от аффинности соединений к 34 белкам-мишеням сигнального пути RAGE-NF-κB. Проведен виртуальный скрининг новых соединений — потенциальных ингибиторов RAGE; отобраны и синтезированы наиболее перспективные вещества из различных химических классов, проводится экспериментальное тестирование их биологической активности.

В работе Н.С. Ионова с соавт. (ИБМХ) «Возможности оценок *in silico* для разработки фармакокомпозиции Фитоадаптоген, цитотоксичной для клеток рака мочевого пузыря» с использованием компьютерной программы PASS выполнен прогноз спектров биологической активности для ряда вторичных метаболитов лекарственных растений, входящих в фармацевтическую композицию Фитоадаптоген. Предсказана возможность проявления противоопухолевого действия в отношении рака мочевого пузыря, желудка, толстой кишки, яичников и шейки матки. Установлено, что наиболее вероятными механизмами действия являются агонист апоптоза, стимулятор каспазы-3 и ингибитор транскрипционного фактора NF-κB, которые связаны с противоопухолевым эффектом в отношении рака мочевого пузыря. Экспериментальная валидация *in vitro* на клеточной линии рака мочевого пузыря человека RT-112 подтвердила результаты прогноза *in silico*. Авторы пришли к заключению, что Фитоадаптоген может служить основой для разработки препарата с противоопухолевой активностью в отношении рака мочевого пузыря.

В работе Н.А. Зефирова с соавт. (Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова) «Конъюгат подофиллотоксина с хлорамбуцилом: синтез, биотестирование и молекулярное моделирование» представлены результаты изучения ДНК-алкилирующего агента хлорамбуцила с подофиллотоксином — лигандом колхицинового сайта тубулина. Тестирование биологической активности было проведено на клетках карциномы A549. Показано, что полученный конъюгат ингибирует пролиферацию и рост клеток A549 в наномолярном интервале концентраций путём деполимеризации сети микротрубочек. Молекулярное моделирование (докинг и молекулярная динамика) позволило выявить различие в действии конъюгата подофиллотоксина с хлорамбуцилом на сеть микротрубочек по сравнению с его аналогом.

В работе Е.И. Короткевич с соавт. (ИБМХ) «Прогноз метаболической стабильности ксенобиотиков» представлены результаты построения количественных и классификационных моделей прогноза метаболической стабильности с использованием программного обеспечения GUSAR и PASS.

Точность моделей (коэффициент детерминации) варьирует от 0,5 (на тестовой выборке для количественной модели прогноза времени полувыведения) до 0,96 (на тестовой выборке для классификационной модели прогноза клиренса). Показано, что при удалении из выборки соединений с умеренной стабильностью (период полувыведения от 30 минут до часа) качество классификационных моделей существенно повышается.

В работе А.М. Кулаковой с соавт. (Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова) «Молекулярный механизм реакции гидролиза хромогенного субстрата *para*-нитрофенилацетата в активном центре карбоксилэстеразы-1 человека» определен молекулярный механизм реакции гидролиза *para*-нитрофенилацетата в активном центре карбоксилэстеразы человека с использованием комбинации методов молекулярной и квантовой механики. Показано, что реакция проходит через четыре элементарные стадии — две относятся к стадии ацилирования, две — к стадии деацилирования. При этом все эти стадии характеризуются низкими энергетическими барьерами, и каждый последующий реакционный интермедиат расположен по энергии ниже предыдущего, что ускоряет протекание реакции в прямом направлении. Проведена оценка констант связывания фермента с субстратом и диссоциации продуктов, и с использованием найденных констант определены кинетические параметры ферментативного гидролиза в активном центре карбоксилэстеразы.

Таким образом, содержание тематического выпуска журнала достаточно широко охватывает современное состояние исследований в области биоинформатики и компьютерного конструирования лекарств — от анализа молекулярных мишеней до поиска и оптимизации действующих на них лигандов, на основе которых могут быть созданы новые лекарственные соединения. Тематика Симпозиума особенно важна в связи с активным участием ИБМХ в создании и развитии Научного центра мирового уровня (НЦМУ) «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» в рамках Национального проекта «Наука». Это глобальный проект по цифровизации здравоохранения и управлению здоровьем, который будет реализован в период с 2020 по 2025 годы участниками Консорциума. В рамках данного проекта ИБМХ ведёт разработку информационно-цифровой платформы, предназначенной для аккумуляции и анализа полученных данных протеомного и метаболомного профиля пациентов с онкологическими заболеваниями. Конечной целью НЦМУ является интеграция полученных знаний в представление «цифровых двойников заболевания», что позволит оптимизировать принятие решений медицинскими работниками относительно стратегии и тактики фармакотерапии с учётом индивидуальных особенностей пациента.

В тематическом выпуске также представлена краткая информация об информационно-аналитических продуктах компании Clarivate (Metacore, Cortellis Drug Discovery Intelligence, Cortellis Clinical Trials Intelligence, OFF-X и Cortellis Generics Intelligence), которая выступила в качестве спонсора Симпозиума.

Редакторы выпуска, сопредседатели Симпозиума:

член-корреспондент РАН В. В. Поройков
профессор Р. Г. Ефремов