

**Автоматический виртуальный мишень-ориентированный дизайн ингибиторов
JAK1 на основе правил органического синтеза**

Научный руководитель – Евтеев Сергей Антонович

Сизов Федор Алексеевич

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
фундаментальной медицины, Москва, Россия

E-mail: Sizovfedor2003@yandex.ru

Рациональный дизайн лекарственных молекул остается одной из ключевых задач современной медицинской химии. Стремительный рост доступного химического пространства открывает новые возможности для поиска соединений-хитов [1]. Существующие подходы к молекулярной генерации сталкиваются с двумя системными ограничениями: неудовлетворительной синтетической доступностью предложенных молекул и их низкой активностью при экспериментальной валидации [2, 3].

Проблема заключается в том, что большинство существующих моделей генерируют молекулярные структуры на основе лиганд-обоснованных подходов. В этом случае структура мишени используется лишь для оценки уже сгенерированных молекулярных структур [3]. Такой подход приводит к тому, что большинство генерируемых структур либо не соответствуют геометрии сайта связывания, либо представляют собой синтетически труднодоступные соединения.

В нашем исследовании мы предлагаем альтернативную стратегию: виртуальная генерация молекулярных структур в сайте связывания белка-мишени на основе правил органического синтеза с использованием коммерчески доступных реагентов. Таким образом, каждая генерируемая структура может быть синтезирована в течение заданного пользователем числа синтетических шагов, а позиция связывания на поверхности биомишени определяется в процессе генерации.

Работоспособность алгоритма была продемонстрирована на примере генерации ингибиторов киназы JAK1 — важной терапевтической мишени при лечении воспалительных и аутоиммунных заболеваний. В ходе *in silico* валидации алгоритм успешно воспроизвел структуру и позицию связывания известного ингибитора JAK1, в то же время предложив ряд новых химических структур с аналогичной позицией связывания. Полученные результаты подтверждают, что предлагаемый метод мишень-ориентированной генерации способен эффективно исследовать химическое пространство, повышая синтетическую доступность соединений-хитов.

Источники и литература

- 1) Coley C.W. Defining and Exploring Chemical Spaces // Trends in Chemistry. 2021. Vol. 3, No. 2. P. 133–145
- 2) Sindt F., Seyller A., Eguida M., Rognan D. Protein Structure-Based Organic Chemistry-Driven Ligand Design from Ultralarge Chemical Spaces // ACS Central Science. 2024. Vol. 10. P. 615–627
- 3) Tong X. et al. Generative Models for De Novo Drug Design // Journal of Medicinal Chemistry. 2021. Vol. 64. P. 14011–14027