**Молекулярное моделирование новых ингибиторов протеазы 3CLpro SARS-CoV-2**

***Маликин Д.О., Радченко Е.В., Палюлин В.А.***

*Аспирант, 4 год обучения*

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова,
химический факультет, Москва, Россия*

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

Пандемия COVID-19 показала необходимость поиска новых соединений с противовирусной активностью, особенно в связи с частым возникновением мутантных вариантов вируса SARS-CoV-2. Учитывая стоимость и ограничения экспериментального высокопроизводительного скрининга, актуальными являются методы виртуального скрининга и молекулярного моделирования, позволяющие ускорить процесс поиска потенциально активных соединений.

В данной работе был выполнен виртуальный скрининг библиотеки доступных соединений с целью поиска новых потенциальных ингибиторов вирусной протеазы 3CLpro. Скрининг проводился методом молекулярного докинга в ортостерический сайт связывания белка с помощью программы Smina. Точность метода оценивали на выборке соединений с известной ингибиторной активностью по характеристике площади под ROC-кривой (AUC ROC). В связи с обобщенным характером существующих оценочных функций точность прогноза может быть повышена путем оптимизации исходной функции под конкретную мишень. Используя набор известных активных соединений, нами с помощью метода логистической регрессии были оптимизированы веса компонентов оценочной функции, что позволило увеличить значение AUC ROC.

Устойчивость наилучших полученных комплексов была оценена методом моделирования молекулярной динамики в программе GROMACS, что позволило предсказать поведение молекул в водной среде при комнатной температуре. На основе полученных траекторий был проведен расчет энергий связывания лигандов с белком методом MM-PBSA. Для валидации этого подхода был проведен расчет энергий связывания известных ингибиторов и получена корреляция предсказанных значений с величинами концентрации полуингибирования (IC50). На основании полученных оценок лучшие молекулы были выбраны для дальнейшего исследования.

Работа выполнена при поддержке государственного задания Химического факультета МГУ имени М.В.Ломоносова (проект 121021000105-7).