

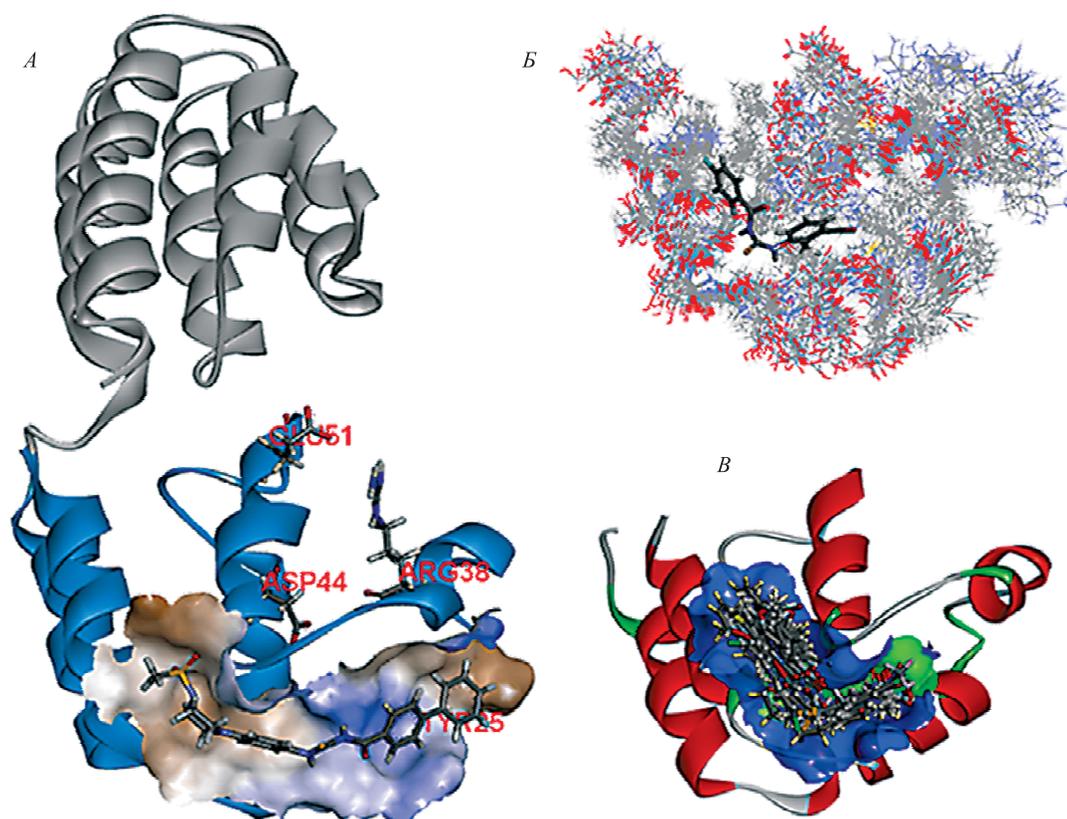
## ПРИОРИТЕТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ VI.61.

### БИОФИЗИКА, РАДИОБИОЛОГИЯ, МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ В БИОЛОГИИ, БИОИНФОРМАТИКА

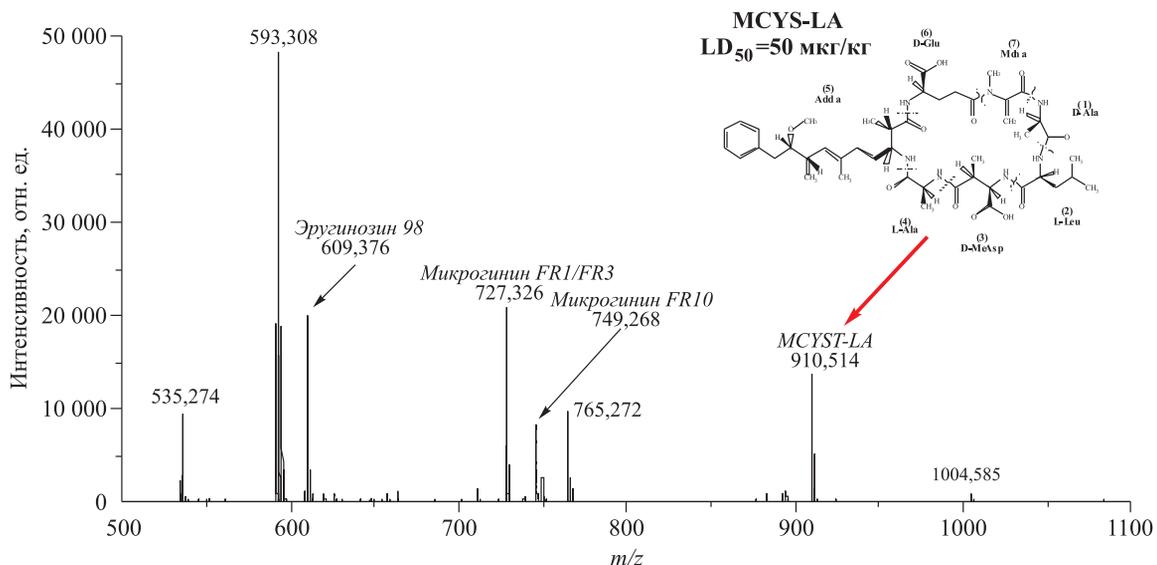
#### Программа VI.61.1. Молекулярно-генетические, биофизические, экосистемные и биосферные процессы: информационные системы, экспериментально-компьютерный анализ и моделирование (координаторы акад. Н. А. Колчанов, акад. А. Г. Дегерменджи)

В Институте цитологии и генетики сконструированы компьютерные модели ингибиторов образования комплекса FADD/прокаспазы-8, препятствующих запуску апоптозной гибели клетки. Низкомолекулярные соединения, ингибирующие процесс образования комплекса FADD с прокаспазой-8, представляют большой интерес для создания лекарств, останавливающих программируемую смерть клеток, а также для изучения фундаментальных механизмов запуска клеточного апоптоза и ак-

тивации пути NF- $\kappa$ B. Проведен виртуальный скрининг по библиотеке коммерчески доступных соединений ZINC – потенциальных ингибиторов образования комплекса FADD/прокаспазы-8. В ЯМР-структуре рецептора (pdb id: 2GF5) определена гидрофобная полость, находящаяся вблизи аминокислот, критических для связывания белка FADD с прокаспазой-8. Поиск осуществлялся с использованием пакета молекулярного докинга CCDC GOLD. В результате компьютерного скрининга отобра-



**Рис. 34.** Результат компьютерного скрининга ингибиторов образования комплекса FADD/прокаспазы-8. *А* – структура белка FADD (pdbid: 2GF5). Показан сайт связывания потенциального лиганда в комплексе с потенциальным ингибитором. Аминокислоты, критические для образования комплекса с прокаспазой-8, показаны красным цветом. *Б* – наложение конформаций рецептора. Показан потенциальный связывающийся лиганд, имеющий высокую аффинность ко всем конформациям рецептора. *В* – наложение найденных лигандов в результате виртуального скрининга по одной из конформаций рецептора.



**Рис. 35.** Масс-спектр экстракта фитопланктона образца К-12 (оз. Котокельское, Республика Бурятия) и структурная формула высокотоксичного MCYST-LA.

ны 30 лигандов для дальнейшей экспериментальной проверки, обладающих наибольшей способностью, согласно предсказаниям, ингибировать образование белковых комплексов прокаспазы-8 и DED FADD (рис. 34).

Учеными Лимнологического института впервые с использованием методов жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии проведена идентификация микроцистинов и других пептидных токсинов у микроорганизмов оз. Байкал и водоемов Байкальской природной территории. Идентификация микроцистинов проведена методами ВЭЖХ-УФ-МСВР и MALDI-TOF/TOF. Анализ полученных образцов методом MALDI-TOF показал наличие анабенопептина В, деметилирован-

ного аналога MCYST-LR; цианопептолина 1014 и MCYST-YR в образце К-09 (Республика Бурятия, оз. Котокельское); в образце К-12 (рис. 35) обнаружен высокотоксичный MCYST-LA (LD<sub>50</sub> = 50 мкг/кг) и некоторые другие биологически активные пептиды – ингибитор трипсина эругинозин 98, ингибитор сериновых протеаз микроцин SF608, ингибиторы лейциновой аминопептидазы микрогинины FR1/FR3 и FR10. В образцах К-11, М (Иркутская обл., залив Мухор пролива Малое море оз. Байкал), ММ (пролив Малое море, центр), 4 (Республика Бурятия, Чивыркуйский залив) и Y.-I. (Иркутская обл., Усть-Илимское водохранилище, пос. Железнодорожный) микроцистины не обнаружены.