

## РОЗРОБКА СКРИНІНГОВОЇ МОДЕЛІ ДЛЯ ІДЕНТИФІКАЦІЇ АГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРА OX2R

Морозова В. О.<sup>1,2</sup>, Прудь М. В.<sup>1,2</sup>

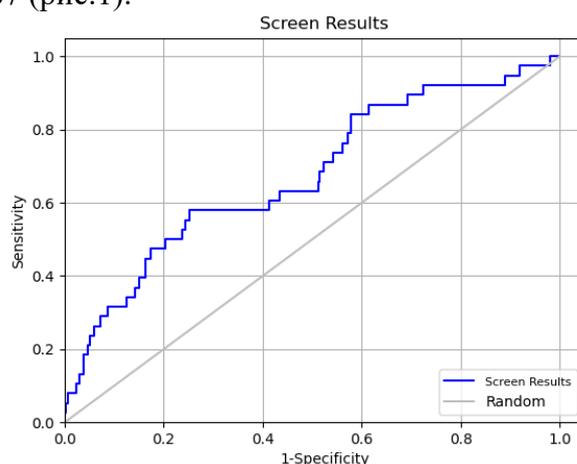
<sup>1</sup>Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна

<sup>2</sup>Enamine Ltd

[v.moroz.ukraine@gmail.com](mailto:v.moroz.ukraine@gmail.com)

Система орексинових рецепторів (OX1R та OX2R) відіграє ключову роль у регуляції сну, пробудження, енергетичного балансу та емоційних станів. Дисфункція рецептора OX2R пов'язана з розвитком нарколепсії, депресії та ряду когнітивних порушень, що робить його привабливою мішенню для фармакологічного втручання. Попри наявність окремих відомих агоністів, їхня кількість і структурне різноманіття залишаються обмеженими. Тому створення достовірної моделі рецептора OX2R є актуальним завданням, яке дозволить ефективно проводити віртуальний скринінг нових потенційних агоністів і сприяти прискоренню процесу пошуку перспективних лікарських сполук [1]. Основним джерелом експериментальної інформації для створення структурно-орієнтованих скринінгових моделей є вільнодоступна база кристалічних даних Protein Data Bank (PDB). Обраний нами таргет представлений 11 кристалічними структурами. Для аналізу обрано 4 найбільш репрезентативні комплекси OX2R з природним агоністом пептидної природи – орексином (PDB ID: 7L1U), пептидоміметиком (PDB ID: 7L1V) та з малими молекулами – агоністом (PDB ID: 7SR8) та антагоністом (PDB ID: 5WS3).

Референсні агоністи та антагоністи рецептора OX2R були отримані з бази даних BindingDB та кластеризовані за структурною подібністю за допомогою програмного пакета DataWarrior. У результаті відібрано 38 структур агоністів і 40 антагоністів, для яких згенеровано відповідні декої за допомогою інструменту MolMIM (NVIDIA). Проведено молекулярний докінг та аналіз енрічменту, за підсумками якого модель на основі структури 7SR8 продемонструвала найкращу здатність відрізнити агоністи від декоїв, не розрізняючи при цьому антагоністів. Для додаткової валідації моделі 7SR8 виконано докінг агоністів і 6242 антагоністів, що дало значення ROC = 0.67 (рис.1).



**Рис.1 ROC-крива моделі 7SR8 для розпізнавання агоністів рецептора OX2R серед антагоністів (ROC = 0.67)**

Таким чином, було розроблено і валідовано скринінгову модель для пошуку агоністів для OX2R рецептору.

### ЛІТЕРАТУРА

Davide Pozzi, Romain Siegrist, Jens-Uwe et al. Discovery of a New Class of Orexin 2 Receptor Agonists as a Potential Treatment for Narcolepsy. *Journal of Medicinal Chemistry* 68, 10 (2025)