

Метаболиты цианобактерий: компьютерный прогноз биологической активности неосакситоксина, гониатоксина II и аэругинозида 126A

Я.В. Русских¹, Е.Н. Чернова¹, Е.И. Афонина¹, З.А. Жаковская¹,
Е.В. Федорова², В.А. Островский^{1,3}

¹ – ФГБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский центр экологической безопасности РАН», Санкт-Петербург

² – ООО «ВВС Лаб», Санкт-Петербург

³ – Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет), Санкт-Петербург

Контактная информация: Русских Яна Владимировна, yanarussk@gmail.com;
Федорова Елена Викторовна, elena.vic.fedorova@gmail.com

С помощью методов компьютерного моделирования выявлены новые и подтверждены ранее известные виды биологической активности для ряда наиболее распространенных цианобактериальных метаболитов (микроцистинов, анабаенопептинов, сакситоксинов). В рамках дизайна, основанного на структуре мишени (structure-based drug design), изучены докинг-взаимодействия (3D-QSAR) с участием молекул цианометаболитов. На основе результатов проведенного исследования были отобраны наиболее перспективные кандидаты для дальнейшего изучения – неосакситоксин (neosaxitoxin), гониатоксин II (gonyautoxin GTX2) и аэругинозид 126A (aeruginoside 126A), для которых отмечено проявление свойств цитостатиков, противоопухолевых антибиотиков и антикоагулянтов.

Ключевые слова: цианометаболиты, сакситоксины, аэругинозид 126A, методы компьютерного моделирования, PASS, QSAR, биологическая активность.

Введение

В последние десятилетия доминирующее положение в составе фитопланктона во многих пресноводных и морских экосистемах занимают цианобактерии (фотосинтезирующие прокариоты) [18]. Большинство метаболитов цианобактерий проявляют различные виды биологической активности. В настоящее время широко проводятся исследования метаболитов цианобактерий как потенциальных лекарственных средств, обладающих эффективностью и селективностью действия и проявляющих противоопухолевую, противовирусную, противомикробную, противомаларий-

ную, антигрибковую активность; предложено их использование в качестве антифидантов, гербицидов и иммунодепрессантов [4, 18]. Так, сакситоксины – соединения, принадлежащие группе нейротоксичных цианобактериальных метаболитов, рассматриваются как эффективные анестезирующие и обезболивающие средства [8, 17]. В ходе клинических испытаний было показано, что неосакситоксин обеспечивает более выраженный анестезирующий эффект по сравнению с применяемыми в настоящий момент аналогами новокаина (Bupivacaine) [17], а гониатоксин II может использоваться для лечения патологий,

вызванных мышечными спазмами [8]. В то же время не следует пренебрегать вероятностью проявления этими соединениями более широкого спектра биологической активности.

Благодаря новым возможностям выделения таких соединений из объектов окружающей среды [9], развитию методов компьютерного моделирования [11], а также успехам тонкого органического синтеза [6, 10, 14], целесообразность исследования цианометаболитов как перспективных объектов медицинской химии возрастает.

В связи с этим, **целью** работы являлось компьютерное прогнозирование спектра биологической активности наиболее распространенных в водоемах России цианометаболитов – микроцистинов, анабаенопептинов, сакситоксинов и азругинозидов.

В рамках настоящего исследования использовали два альтернативных подхода: PASS (prediction of activity spectra for substances) прогнозирование и 3D-QSAR моделирование. Качественный прогноз и определение спектра биологической активности осуществляли с использованием программного комплекса PASS с целью отбора наиболее перспективных кандидатов. Для выбранных соединений проводили последующий количественный анализ с помощью 3D-QSAR моделирования [1].

Материалы и методы

Для проведения исследования была предложена следующая схема эксперимента. На первом этапе было проведено компьютерное моделирование для оценки биологической активности наиболее часто детектируемых нами цианомета-

болитов. Далее для соединений, показавших наиболее интересные результаты, были изучены возможности их получения путем химического синтеза и/или выделения из объектов окружающей среды с использованием хроматографических методов.

Компьютерное моделирование

PASS Refined 2014 – компьютерная программа, позволяющая выполнять прогноз спектров биологической активности химических соединений на основе анализа взаимосвязей «структура – активность» в обучающей выборке. Химическая структура соединений в PASS представлена в виде набора дескрипторов многоуровневых атомных окрестностей (multilevel neighborhoods of atom – MNA), для анализа взаимосвязей «структура–активность» использован модифицированный метод Байесовской статистики [5], биологическая активность описана на качественном уровне (наличие/отсутствие). Современная версия программы PASS – PASS Refined 2014 прогнозирует 7158 видов биологической активности, включая 480 терапевтических эффектов и 3818 механизмов действия со средней точностью около 95% (скользящий контроль с исключением по одному). Результаты прогноза PASS для каждой анализируемой молекулы содержат списки мишеней с оценками вероятности наличия взаимодействия – P_a и вероятности отсутствия взаимодействия – P_i , которые могут принимать значения в диапазоне от нуля до единицы.

В данном исследовании прогноз и анализ возможных терапевтических эффектов и связанных с ними механизмов действия осуществлялся для ряда цианометаболитов с использованием

PASS 2014 Refined с порогом вероятности проявления предсказанной активности $P_a > 0,3$. Результаты прогноза с использованием программы PASS представлены в табл. 1 в виде списков предсказанных активностей, убывающих по вероятности их проявления. Данные, полученные с помощью PASS, могут быть использованы для выбора видов биологической активности, на которые следует протестировать анализируемое соединение в первую очередь, а также отбора претендентов на проявление данного вида биологической активности.

SYBYL: QSAR-моделирование («quantitative structure – activity relationship», или «количественное соотношение структура–активность») широко используется при поиске новых перспективных фармакологически активных веществ, поскольку наряду с наличием целевой специфической активности необходимо обеспечить минимум побочных и токсических эффектов и приемлемые фармакокинетические характеристики потенциального препарата [1]. В работе использовался 3D-QSAR-метод CoMFA (сравнительный анализ молекулярных полей) и методы молекулярного докинга и симуляции молекулярной динамики. Начальная оптимизация структуры проводилась с использованием молекулярной механики (пакет Sybyl-X), пространственное выравнивание лигандов выполнялось с использованием модуля Sybyl/GALAHAD [20]. В результате отбирались лучшие выравнивания, для каждого из них строились модели предсказания аффинности методом частичных наименьших квадратов на

основании полей CoMFA. Моделирование комплексов белок-лиганд осуществляли посредством докинга [19].

AutoDock Vina. На данный момент одними из самых используемых в научном сообществе программ докинга являются AutoDock и AutoDock Vina. Среди них AutoDock Vina лучше сортирует тестовую выборку. Кроме того, она работает существенно быстрее, чем AutoDock, и дает в среднем более воспроизводимые результаты. С учетом вышесказанного, докинг структур в данном исследовании произведен с помощью программы AutoDock Vina, которая разрешает изменения в конформации лиганда в процессе докинга, таким образом подбирая наиболее выгодную структуру. В процедуре докинга структуру молекулы белка принимали жесткой, в то время как молекулы лигандов были подвижными. Для поиска наиболее оптимальных положений лигандов в активном центре использовали Ламарковский генетический алгоритм [13] с параметрами по умолчанию, за исключением угла вращения вокруг ординарных связей и вращательного движения молекул, которые были равны 30° . Оценку качества позиционирования характеризовали величиной RMSD, представляющей собой среднеквадратичное отклонение положения лиганда после докинга от его нативного положения в белке. При этом результат докинга кластеризовали на основе величины $RMSD = 2,0$ Å. Оценка эффективности связывания лигандов с белком проводилась по полуэмпирической оценочной функции AutoDock Vina при наложении силового поля AMBER [2].

Аналитическое определение

Экстракция цианометаболитов из биомассы

Процедура пробоподготовки для масс-спектрометрического анализа цианобактериальных метаболитов включала в себя разрушение клеточной стенки бактерий при помощи лиофильной сушки или соникации с последующей ультразвуковой экстракцией водно-органическими смесями. Для извлечения микроцистинов и азругинозидов использовали метанол водный 75% [7]. Для экстракции сакситоксин-подобных вариантов применяли комплексную смесь в соотношении 40:60 (А:В), состоящую из 4 мМ формиата аммония (рН=3,5) (фаза А) и смеси ацетонитрила с 4 мМ формиатом аммония в соотношении 95:5 (фаза В) [9].

Хромато-масс-спектрометрический анализ

Определение присутствующих в фитоплактоне водоемов цианометаболитов проводили с использованием хромато-масс-спектрометра высокого разрешения LTQ Orbitrap («Thermo Finnigan») с линейной и орбитальной ловушками в режиме электрораспылительной ионизации с регистрацией спектров положительных ионов. Идентификацию соединений проводили по рассчитанным с помощью программы NIST IsoForm ver. 1.02 (NIST formula and isotopic pattern generator, «NIST», США) точным массам ионов $[M+H]^+$ и $[M+2H]^{2+}$ (при условии их совпадения в пределах 5 ppm). Хроматографическое разделение экстракта биомассы для определения микроцистинов, анабаенопептинов и азругинозидов выполняли на обращенно-фазовой колонке типа Thermo Hypersil Gold (100×3 мм, 3 мкм)

в градиентном режиме. Хроматографическое разделение производных сакситоксинов (неосакситоксина и гониатоксина) осуществляли согласно работе [9] с использованием гидрофильной колонки TSK-gel Amide-80 (2,0×250 мм, 5 мкм) («Tosoh Bioscience», Япония) в изократическом режиме элюирования комплексной смесью в соотношении 40:60 (А:В), состоящей из 4 мМ формиата аммония (рН=3,5) (фаза А) и ацетонитрила с формиатом аммония в соотношении 95:5 (фаза В).

Результаты и их обсуждение

При помощи хромато-масс-спектрометрического анализа были определены наиболее встречаемые и распространенные в северо-западной и центральной части России метаболиты цианобактерий. Далее, с помощью программного комплекса PASS был определен спектр биологической активности 16-ти наиболее распространенных цианометаболитов – микроцистинов, анабаенопептинов, сакситоксинов и азругинозидов.

Для микроцистинов и анабаенопептинов (циклические пептиды) выявлена ранее известная биологическая активность – ингибирование протеинфосфатазы и карбоксипептидазы соответственно. Кроме того, для анабаенопептинов отмечено проявление следующих видов активности: ингибитор протонного насоса (general pump inhibitor), церебральный антиишемический агент и антибиотик гликопептидного типа, о которых ранее не сообщалось.

Соединения из группы сакситоксинов (производные триалкилтетрагидропурина) показали разнообразную биологическую активность (противо-

опухолевый антибиотик, антибактериальный агент, ингибитор синтеза ДНК, антибиотик, радиопротектор). Для азругинозида 126А (гликопептид) отмечено

проявление следующих видов биологической активности: антитромботик, антагонист антикоагулянта тромбоцитов, тромболитик (табл. 1, 2).

Таблица 1

Прогнозируемые терапевтические эффекты и связанные с ними механизмы действия для гониатоксина II, неосакситоксина и азругинозида 126А

Гониатоксин II					
Pa	Pi	Эффект	Pa	Pi	Механизмы действия
0,541	0,013	антибактериальный	0,757	0,017	противоопухолевый
0,520	0,064	противоопухолевый	0,300	0,049	ингибитор синтеза
0,300	0,049	ингибитор синтеза ДНК	0,290	0,056	ингибитор реакции Майяра
Неосакситоксин					
Pa	Pi	Эффект	Pa	Pi	Механизмы действия
0,909	0,005	противоопухолевый	0,438	0,022	ингибитор синтеза ДНК
0,438	0,022	ингибитор синтеза ДНК	0,189	0,021	противоопухолевый антибиотик
0,399	0,028	антибактериальный	0,219	0,130	ингибитор транскрипции и трансляции
0,308	0,076	радиопротектор	0,113	0,052	агонист меланокортина MC4
Азругинозид 126А					
Pa	Pi	Эффект	Pa	Pi	Механизмы действия
0,633	0,012	антитромботик	0,379	0,014	антикоагулянт
0,379	0,014	антикоагулянт	0,362	0,071	интерлейкин-2 агонист

Таблица 2

Значения оценочной функции для исследуемых соединений, полученные методом молекулярного докинга

Соединения	Значения оценочной функции для мишеней, ккал/моль	
	Эпидермальный фактор роста (EGFR)	Фактор Стюарта-Прауэра
Неосакситоксин (neoSXT)	-10,5	*
Гониатоксин II (GTX2)	-7,6	*
Иматиниб	-10,2	*
Азругинозид 126А	*	-6,5
Ривароксабан	*	-8,5

Примечание: * – не рассматривали в качестве мишени для данного соединения.

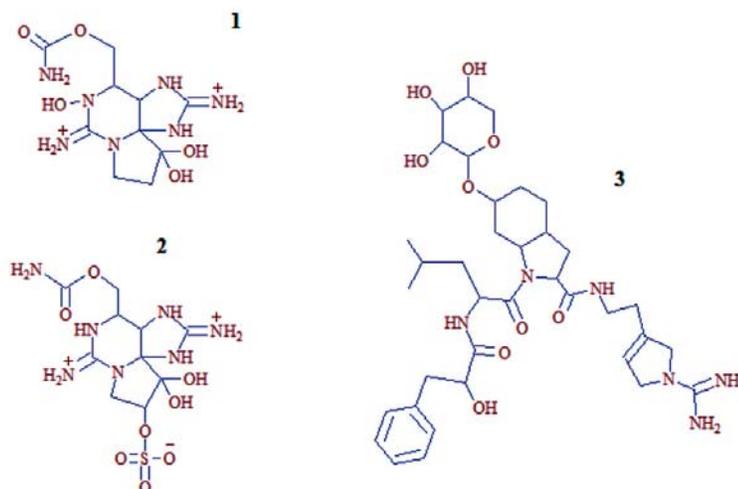


Рис. 1. Структурные формулы: 1 – неосакситоксин; 2 – гониатоксин II; 3 – аэругинозид 126A.

Объектами для дальнейшего исследования методом 3D-QSAR были выбраны три наиболее интересных и перспективных представителя цианометаболитов: неосакситоксин (neosaxitoxin), гониатоксин II (gonyautoxin GTX2) и аэругинозид 126A (aeruginoside 126A) (рис. 1).

При отборе наиболее перспективных веществ руководствовались следующими критериями:

1. Высокая вероятность проявления биологической активности (соединения 1 и 2).

2. Специфический механизм действия (соединение 3).

3. Критерий новизны – количество уникальных дескрипторов (соединения 1 и 2).

Необходимо также отметить, что если целью исследователя является выбор соединений с достаточно высоким уровнем новизны (new chemical entity, NCE), рекомендуется использовать вещества, для которых величина прогнозируемой вероятности P_a для требу-

емого вида активности ниже 0,5 (при сохранении условия $P_a > P_i$) [5].

Перечень прогнозируемых терапевтических эффектов и вызывающие их механизмы действия для трех выбранных соединений представлены в табл. 1.

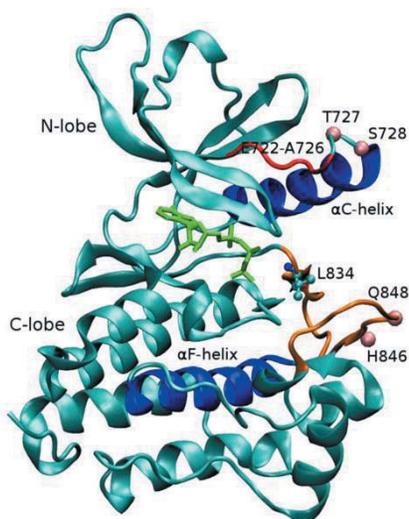
Таким образом, с помощью программного обеспечения PASS Refined 2014 для гониатоксина II и неосакситоксина прогнозируется наличие противоопухолевой активности с вероятностью более 75% и 90% соответственно (табл. 1). Для аэругинозида 126A прогнозируется наличие выраженной антикоагулянтной активности с соответствующими механизмами действия (табл. 1). Поскольку в PASS биологическая активность определяется лишь качественным образом (наличие/отсутствие), что, конечно, является достаточно грубым описанием действительной ситуации, нами был осуществлен последующий количественный анализ с помощью 3D-QSAR моделирования.

В качестве тест-системы для *in silico* 3D-QSAR моделирования противоопухолевой активности в работе [16] рекомендуется система Гливек/EGFR, а для моделирования антикоагуляционной активности – система Риворксабан/Ха-фактор.

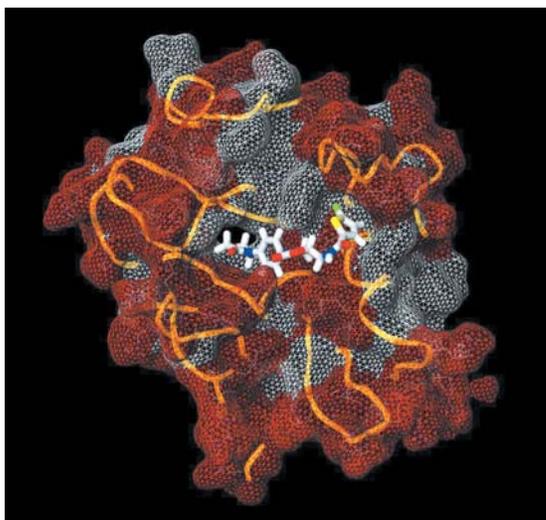
Рецептор EGFR, крупный трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 170 кДа, является продуктом одного из онкогенов семейства *erb* – *c-erbB1* и относится к числу рецепторных тирозинкиназ (РТК), важных регуляторов клеточной пролиферации и злокачественной трансформации. Их принципиальной особенностью является трансмембранная локализация и необходимость взаимодействия с соответствующим полипептидным лигандом для реализации киназной активности. Благодаря исследованиям последних лет, струк-

тура EGFR описана весьма детально, она состоит из трех основных доменов: внеклеточного N-концевого гликолизированного лиганд-связывающего участка, составляющего около 50% всей молекулы (621 из 1173-х аминокислотных остатков) и обеспечивающего специфичность восприятия сигнала; собственно трансмембранного α -спирального участка, состоящего всего из 23-х гидрофобных аминокислот; и внутриклеточного тирозинкиназного домена (542 аминокислоты), наиболее консервативного участка (рис. 2А).

Ха-фактор является ключевой точкой «усиления» в коагуляционном каскаде: одна молекула Ха-фактора вызывает образование около 1000 молекул тромбина, поэтому ингибирование Ха-фактора обеспечивает самый мощный контроль образования фи-



А



Б

Рис. 2. Структура эпидермального фактора роста (EGFR) (protein data bank (PDB) id: 2GS6) (А). *In silico* тест-система Риворксабан / Ха-фактор (Б).

брина. Ривароксабан угнетает синтез тромбина, не влияя на уже циркулирующий тромбин, который регулирует первичный гемостаз. Ривароксабан не влияет на агрегацию тромбоцитов, поэтому не оказывает прямого влияния на тромбоцитарно-сосудистый гемостаз. Таким образом, Ха-фактор – прекрасная мишень для воздействия антикоагулянта, благодаря чему возможно блокировать синтез тромбина. На рис. 2Б представлена *in silico* тест-система Ривароксабан / Ха-фактор.

На основании докинг-анализа показано, что неосакситоксин и гониатоксин II по энергии связывания с рецептором эпидермального фактора роста (EGFR) тирозинкиназы сопоставимы с референтным препаратом Иматиниб (Novartis, Гливек), широко используемым в настоящий момент для лечения больных с диссеминированными гастроинтестинальными стромальными опухолями и со всеми стадиями хронического миелолейкоза. Специфичный механизм действия для азругинозида 126А был подтвержден независимым методом докинг-анализа в тест-системе Ривароксабан / Ха-фактор (табл. 2).

В связи с открывающимися перспективами применения данных соединений в клинической практике, было интересно оценить возможности их получения. Изучаемые цианометаболиты могут быть получены двумя способами: тонким органическим синтезом и экстракцией биомассы из природных водоемов. Так, например, для сакситоксинов описаны три основных способа химического синтеза, каждый из которых включает в себя 15-19 стадий [6, 10, 14]. Теоретический стратегический маршрут

синтеза неосакситоксина, определенный нами с помощью программы REAXYS [15], может быть проведен в 12 стадий. В природе биологический синтез проходит по нерибосомальному пути, причем содержание метаболитов в клетках составляет около 80% от общего количества, синтезируемого клеткой, поэтому выделение цианометаболитов из биомассы цианобактерий с использованием аналитической препаративной хроматографии или твердофазной экстракции также является одним из способов их получения [3].

На настоящий момент, по нашему мнению, способ выделения целевых соединений с помощью экстракции является более рациональным по сравнению с многостадийным органическим синтезом. В данном исследовании были применены разработанные к настоящему времени аналитические процедуры для выделения различных видов цианометаболитов из клеток цианобактерий с помощью метода ультразвуковой экстракции водно-органическими растворителями [7, 9]. Для детектирования применяли метод жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии высокого разрешения, обеспечивающий разделение компонентов экстракта на хроматографической колонке, и чувствительное и селективное определение целевых соединений с использованием масс-спектрометрического анализатора. Данные проведенного нами масс-спектрометрического анализа азругинозида 126А из биомассы цианобактерий представлены на рис. 3. Идентификацию соединений проводили по точной массе (рис. 3А, Б).

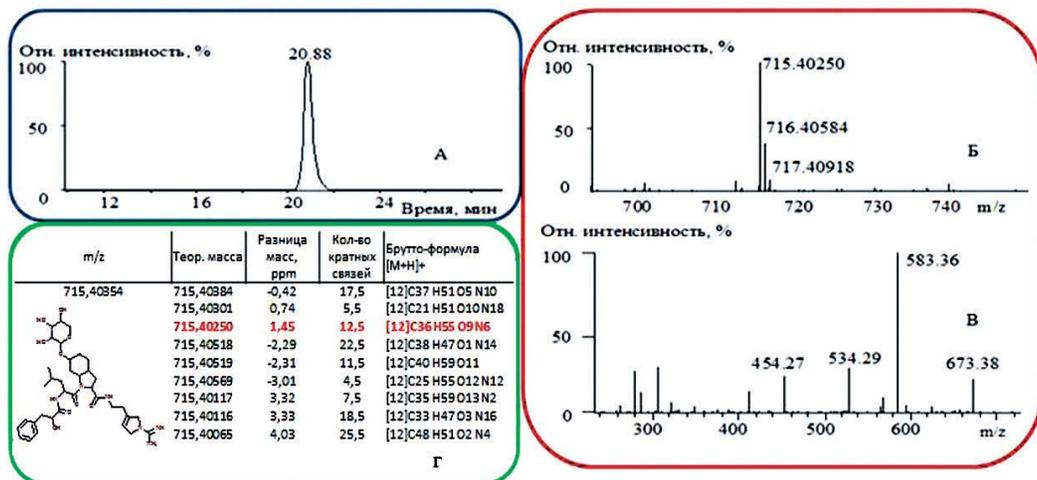


Рис. 3. Масс-хроматограмма по выделенному ионному току в диапазоне m/z 715,39892 – 715,40608 (А), полный (Б) и тандемный (В) масс-спектры аэругинозида 126А, полученные с использованием LTQ Orbitrap (на рис. подписаны сигналы, соответствующие характеристическим ионам, определяющим структуру соединения). Г – брутто-формулы соединений, рассчитанные с помощью программного обеспечения Xcalibur 2.07 на основании данных точной массы молекулярного иона, зарегистрированного методом масс-спектрометрии высокого разрешения.

Вероятную брутто-формулу детектируемого соединения рассчитывали с использованием программного обеспечения Xcalibur 2.07 (Thermo Scientific) (рис. 3Г). Подтверждение установленной структуры выполняли с помощью данных MS2-спектров по характеристическим фрагментам (рис. 3В), установленным с использованием программы Mass Frontier 5.0 Quick Start (Thermo Scientific).

Выводы

В настоящей работе показана принципиальная возможность применения методов компьютерного моделирования для поиска и идентификации уникальных соединений в ряду метаболитов цианобактерий, проявляющих биологическую активность и представляю-

щих интерес для медицинской химии и клинической практики. Продукты метаболизма цианобактерий – гониатоксин II, неосакситоксин и аэругинозид 126А продемонстрировали высокую эффективность и селективность действия в отношении ключевых мишеней, использующихся для разработки современных таргетных препаратов. Поскольку выбранные нами соединения могут находиться в значительном количестве в природных водоемах, а также учитывая уникальные возможности современных аналитических методов, перспективным направлением дальнейших исследований может стать выделение указанных лекарственных кандидатов из объектов окружающей среды и их изучение в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Список литературы

1. **Филимонов Д.А., Лагунин А.А., Глориозова Т.А., Рудик А.В., Дружиловский Д.С., Погodin П.В., Пороиков В.В.** Предсказание спектров биологической активности органических соединений с помощью веб-ресурса PASS online // Химия гетероциклических соединений. 2014. № 3. С. 483-499.
2. **AUTODOCK** [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.autodock.scripps.edu>, свободный. Загл. с экрана. - Язык англ.
3. **Dittmann E., Wiegand C.** Cyanobacterial toxins - occurrence, biosynthesis and impact on human affairs // *Molecular nutrition & Food research*. 2006. No. 50. P. 7-17.
4. **Dixit R.B., Suseela M.R.** Cyanobacteria: Potential candidates for drug discovery // *Antonie van Leeuwenhoek*. 2013. No. 103. P. 947-961.
5. **Filimonov D.A., Poroikov V.V.** Probabilistic approaches in activity prediction // *Cheminformatics approaches to virtual screening*. Ed. by A. Varnek and A. Tropsha. - Cambridge (UK): RSC Publishing. 2008. P. 182-216.
6. **Fleming J.J., Du Bois J.** Total Synthesis of (+)-Saxitoxin // *J. Am. Chem. Soc.* 2006. No.128. P. 3926-3927.
7. **Furey A., Allis O., Ortea P.M., Lehane M., James K.J.** Hepatotoxins: context and chemical determination. In: *Seafood and freshwater toxins // Pharmacology, physiology and detection*. Ed. By Botana L.M. Second Edition. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group. 2008. P. 844-886.
8. **Garrido R., Lagos N., Lattes K., Garcia C., Azolas R., Bocic G., Cuneo A., Chiong H., Jensen C., Henriquez A., Fernandez C.** The Gonyautoxin 2/3 epimers reduces anal tone when injected in the anal sphincter of healthy adults // *Biological Research*. 2004. No. 37. P. 395-403.
9. **Halme M., Rapinoja M.L., Karjalainen M., Vanninen P.** Verification and quantification of saxitoxin from algal samples using fast and validated hydrophilic interaction liquid chromatography-tandem mass spectrometry method // *J. of chromatography b. analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2012. Vol. 880. No. 1. P. 50-57.
10. **Jacobi P.A., Martinelli M.J. Polanc S.** Total synthesis of (+)-saxitoxin. // *J. Am. chem. soc.* 1984. No. 106. P. 5594-5598.
11. **Kurashov E., Fedorova E., Krylova J., Mitrukova G.** Assessment of the potential biological activity of low molecular weight metabolites of freshwater macrophytes with QSAR // *Scientifica*. 2016 (in press).
12. **Liu L., Herfindal L., Jokela J., Shishido T.K., Wahlsten M., Døskeland S.O., Sivonen K.** Cyanobacteria from terrestrial and marine sources contain apoptogens able to overcome chemoresistance in acute myeloid leukemia cells // *Marine drugs*. 2014. No. 12. P. 2036-2053.
13. **Morris G.M., Goodsell D.S., Halliday R.S., Huey R., Hart W.E., Belew R.K., Olson A.J.** Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and an empirical binding free energy function // *J. of Computational chemistry*. 1998. Vol. 19. No. 14. P. 1639-1662.
14. **Mulcahy J.V., Du Bois J.** A stereoselective synthesis of (+)-gonyautoxin 3 // *J. Am. chem. soc.* 2008. Vol. 130. P. 12630-12631.
15. **REAXYS** [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.reaxys.com>, свободный. - Загл. с экрана. - Язык англ.
16. **Randhawa P.S., Farasati N.A., Huang Y., Mapa M.Y., Shapiro R.** Viral drug sensitivity testing using quantitative PCR: effect of tyrosine kinase inhibitors on polyomavirus BK replication // *Am. J. Clin. pathol.* 2010. Vol. 134. No. 6. P. 916-20.
17. **Rodriguez-Navarro A.J., Berde Ch.B., Wiedmaier G., Mercado A., Garcia C., Iglesias V., Zurakowski D.** Comparison of neosaxitoxin versus bupivacaine via port infiltration for postoperative analgesia following laparoscopic cholecystectomy. A randomized, double-blind trial // *Regional anesthesia and pain medicine*. 2011. Vol. 36. No. 2. P. 103-109.
18. **Tan L.T.** Bioactive natural products from marine cyanobacteria for drug discovery // *Phytochemistry*. 2007. Vol. 68. No. 7. P. 954-979.
19. **Trott O., Olson A.J.** AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization and multithreading // *J. of Computational chemistry*. 2010. No. 31. P. 455-461.
20. **Zhong H., Bowen J.Ph.** Computer software review // *J. Am. Chem. soc.* 2007. Vol. 129. No. 17. P. 5780.

Cyanobacterial metabolites: computer-aided prediction of biological activity spectra of neosaxitoxin, gonyautoxin II and aeruginoside 126A

**Ya.V. Russkikh, E.N. Chernova, E.I. Afonina, Z.A. Zhakovskaya,
E.V. Fedorova, V.A. Ostrovskiy**

We identified new and confirmed the previously known types of biological activity for some of the most common cyanobacterial metabolites (microcystins, anabaenopeptin, saxitoxin) by computer simulation. Within the design based on the target structure (structure-based drug design) was studied docking interaction (3D-QSAR) involving cyano-metabolites molecules. Based on the results of the study the most promising candidates were selected for further study – neosaxitoxin, gonyautoxin GTX2 and aeruginoside 126A, for which the observed properties of the manifestation of cytostatic, anti-tumor antibiotics and anticoagulants.

Key words: cyanometabolites, saxitoxins, aeruginoside 126A, computer-modelling methods, PASS, QSAR, biological activities.