

УДК 616-001.18:612.014.462:612.55

DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-26-33

ПОДБОР ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЛИГАНДОВ К TRPM8 С ПОМОЩЬЮ ГЛУБОКИХ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ И МЕЖМОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА

Е.А.Бородин¹, А.П.Чупалов², П.Д.Тимкин¹, Э.А.Тимофеев¹, Н.Ю.Леусова³

¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

²Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, 3а

³Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт геологии и природопользования Дальневосточного отделения Российской академии наук, 675000, г. Благовещенск, пер. Релочный, 1

РЕЗЮМЕ. Введение. TRPM8 вовлечен в развитие гиперчувствительности бронхов к холоду и рассматривается как потенциальная мишень для лекарственных средств, создаваемых с помощью компьютерного дизайна. **Цель.** Разработка стратегии подбора лигандов к TRPM8 методами *in silico*. **Материалы и методы.** С помощью инструментов машинного обучения на основе глубоких нейронных сетей и дальнейшей верификацией методом межмолекулярного докинга предложена стратегия для предсказания потенциальных лигандов к TRPM8, заключающаяся в использовании нейросети для отсева потенциальных кандидатов на роль лекарства и уменьшения тем самым списка лигандов-кандидатов для проверки с помощью межмолекулярного докинга программой AutoDock, позволяющей оценить сродство белка к лиганду по минимальной энергии связывания и выявлять возможные конформации лиганда при связывании с определенными центрами (аминокислотными остатками) белка. В качестве последних были использованы: Y745 (тирозин 745 – критический центр для TRPM8), R1008 (фенилаланин 1008) и L1009 (аланин 1009). **Результаты.** Из предсказанных нейросетью 10 потенциальных лигандов восемь показали высокую минимальную энергию связи и большее количество конформаций по сравнению с классическим лигандом TRPM8 – ментолом при верификации программой AutoDock. Два предсказанных лиганда не проявили способности взаимодействовать с TRPM8, что может быть связано с недостаточной выделенной памятью вычислительного устройства для проведения успешного докинга или иными техническими причинами. **Выводы.** Предложенная стратегия является универсальной, позволит ускорить поиск лигандов к различным белкам и будет способствовать ускоренному поиску потенциальных лекарственных веществ методами *in silico*.

Ключевые слова: нейросети, *in silico*, TRPM8, межмолекулярный докинг, AutoDock, лиганды, рецепторы, Y745, R1008, L1009.

SELECTION OF POTENTIAL LIGANDS FOR TRPM8 USING DEEP NEURAL NETWORKS AND INTERMOLECULAR DOCKING

E.A.Borodin¹, A.P.Chupalov², P.D.Timkin¹, E.A.Timofeev¹, N.Yu.Leusova³

¹Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Central Research Institute of Epidemiology of the Federal Service on Customers' Rights Protection and Human Well-being Surveillance, 3a Novogireevskaya Str., Moscow, 111123, Russian Federation

³Institute of Geology and Nature Management of Far Eastern Branch RAS, 1 Relochniy Lane, Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

Контактная информация

Евгений Александрович Бородин, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой химии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Горького, 95. E-mail: borodin54@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Evgeny A. Borodin, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Chemistry, Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: borodin54@mail.ru

Для цитирования:

Бородин Е.А., Чупалов А.П., Тимкин П.Д., Тимофеев Э.А., Леусова Н.Ю. Подбор потенциальных лигандов к TRPM8 с помощью глубоких нейронных сетей и межмолекулярного докинга // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2021. Вып.80. С.26–33. DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-26-33

For citation:

Borodin E.A., Chupalov A.P., Timkin P.D., Timofeev E.A., Leusova N.Yu. Selection of potential ligands for TRPM8 using deep neural networks and intermolecular docking. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2021; (80):26–33 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2021-80-26-33

SUMMARY. Introduction. TRPM8 has been implicated in the development of bronchial hypersensitivity to cold and is considered a potential target for computer-generated drugs. **Aim.** Development of a strategy for the selection of ligands for TRPM8 by *in silico* methods. **Materials and methods.** Using machine learning tools based on deep neural networks and further verification by intermolecular docking, a strategy has been proposed for predicting potential ligands for TRPM8, which consists in using a neural network to screen out potential drug candidates and thereby reduce the list of candidate ligands for verification using AutoDock program, which allows assessing the affinity of a protein for a ligand by the minimum binding energy and identifying possible conformations of a ligand upon binding to certain centers (amino acid residues) of a protein. The latter were used: Y745 (tyrosine 745 is a critical center for TRPM8), R1008 (phenylalanine 1008) and L1009 (alanine 1009). **Results.** Of the 10 potential ligands predicted by the neural network, eight showed a high minimum binding energy and a greater number of conformations compared to the classic TRPM8 ligand, menthol, when verified by the AutoDock program. The two predicted ligands did not show the ability to interact with TRPM8, which may be due to insufficient allocated memory of the computing device for successful docking or other technical problems. **Conclusion.** The proposed strategy is universal; it will accelerate the search for ligands for various proteins and will facilitate the accelerated search for potential drugs by *in silico* methods.

Key words: neural networks, *in silico*, TRPM8, intermolecular docking, AutoDock, ligands, receptors, Y745, R1008, L1009.

TRPM8 является неселективным катионным каналом, контролирующим гомеостаз ионов кальция. Результаты ряда исследований позволяют предполагать, что этот рецептор представляет один из главных регуляторов клеточного ответа на холодное воздействие [1]. Высокий уровень экспрессии TRPM8 у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ указывает на его тесную связь с развитием заболеваний дыхательной системы [2-4]. Так же имеются определенные указания на возможную роль белка в прогрессии андроген-зависимых опухолей простаты [5]. В связи с изложенным TRPM8 рассматривается как потенциальная мишень для фармакологических агентов [1].

Целью данного исследования являлось выработать стратегию для поиска потенциальных лигандов к TRPM8 с помощью создания нейросети с гибридной архитектурой, способной принимать пары рецептор-лиганд и классифицировать их на взаимодействующие/не взаимодействующие, и последующей проверкой возможности образования комплексов предсказанных лигандов с TRPM8 при помощи программы виртуального межмолекулярного взаимодействия AutoDock.

Материалы и методы исследования

Для подбора потенциальных лигандов была разработана нейросеть на PyTorch [6] с гибридной архитектурой. Сеть принимает два вида входных данных одновременно и пропускает эти данные независимо через разные слои. Информация о рецепторах проходит слои свертки и полносвязные слои. Независимо от рецепторов, информация о лигандах проходит через полносвязные слои. Далее информация о рецепторах и лигандах объединяется и проходит через полносвязные слои. Выход сети – два класса: пара молекул взаимодействует, либо пара не взаимодействует (рис. 1).

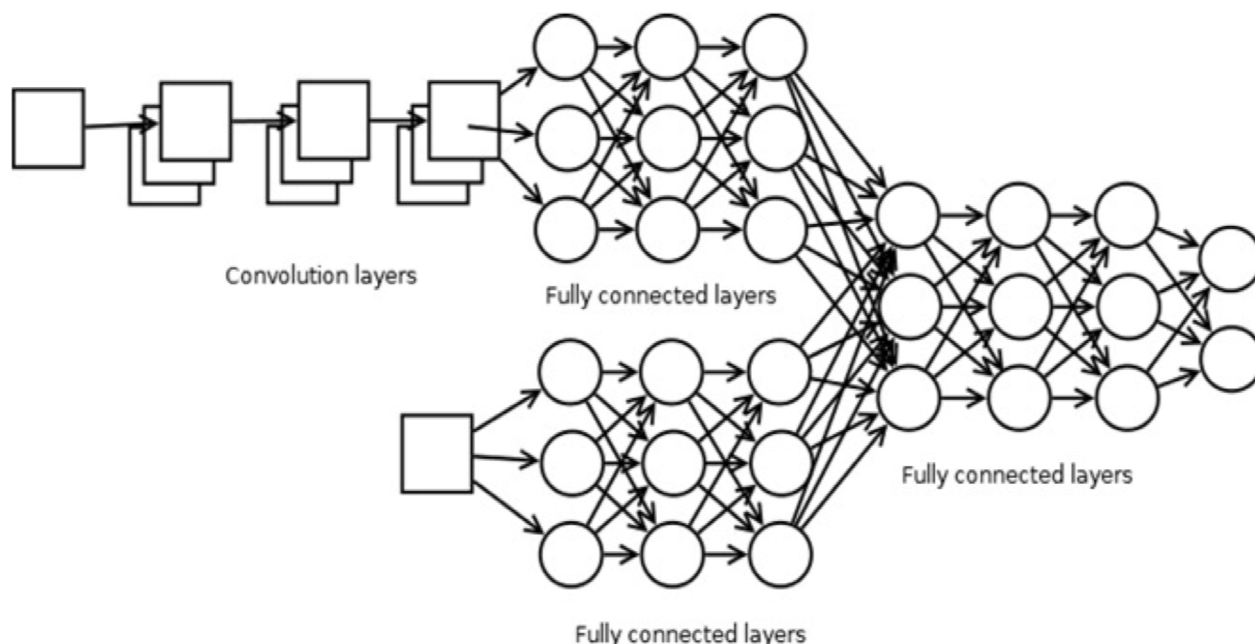


Рис. 1. Схема гибридной нейросети.

Данные для тренировки и оценки работоспособности были получены из открытой базы данных BioLiP [7]. База содержит описание третичных структур белков и лигандов в формате pdb (protein data bank), а также файл аннотаций с информацией о каждой паре рецептор-лиганд. Для работы мы использовали не избыточный набор рецепторов (не рецепторы 2) и соответствующих лигандов. Из соответствующего файла аннотаций были извлечены названия для каждого ре-

цептора и соответствующего лиганда. Затем из соответствующих pdb файлов были извлечены пространственные координаты для каждого атома и построены матрицы евклидовых расстояний по формуле:

$$d = \sqrt{(x_1 - x_2)^2 + (y_1 - y_2)^2 + (z_1 - z_2)^2}$$

Все рецепторы были интерполированы к размеру 256x256, а лиганды к размеру 30x30. Результаты представлены на рисунке 2.

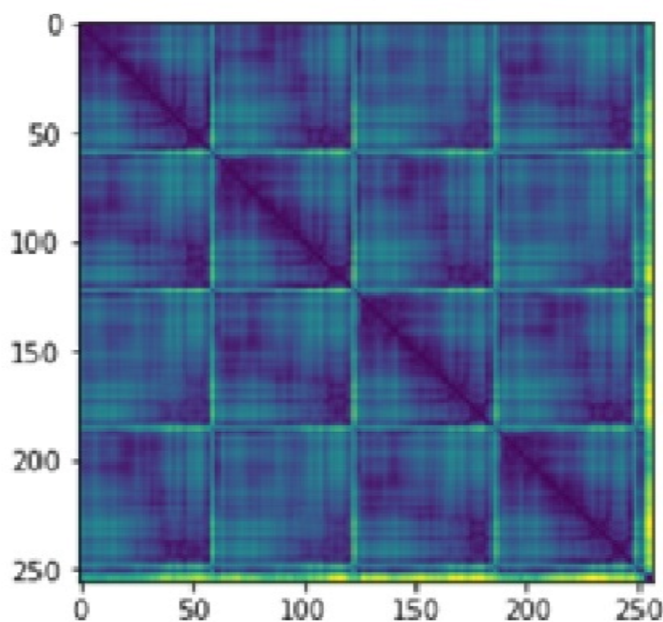


Рис. 2. Интерполированная матрица расстояний для TRPM8.

Данные значения были выбраны из соображений необходимых вычислительных мощностей: слишком большая размерность сделает вычисления невозможными в условиях ограниченных ресурсов. После пре-процессинга были получены матрицы для рецепторов и соответствующих лигандов. Нейросеть принимает на вход матрицу для рецептора и матрицу для лиганда, а выдаёт класс, к которому принадлежит данная пара.

Матрица рецептора проходит следующие слои: свёртка (1-32) - max_pool (10, 10) - свёртка (32-64) - свёртка (64-128) - полносвязный (4608-1024) - полносвязный (1024-512) - полносвязный (512-64). Матрица лиганда проходит следующие слои: полносвязный (900-512) - полносвязный (512-128) - полносвязный (128-64) - полносвязный (64-64). Далее матрицы с последних полносвязных слоёв для рецептора и лиганда объединяются в новую матрицу. Данная матрица проходит слои: полносвязный (128-64) - полносвязный (64-64) - полносвязный (64-2). В скобках указаны количество входящих-выходных признаков для слоёв свертки и количество входных-выходных нейронов для полносвязных слоёв. Для пула указан размер окна. Запись приведена в соответствии с особенностями фреймворка PyTorch [6]. Для всех слоёв, кроме выходного была использована функция активации ReLU, на выходном – Softmax, выдающая распре-

деление вероятностей между двумя классами: пара взаимодействует и пара не взаимодействует.

Для обучения сети использовался алгоритм Adadelta с параметрами: коэффициент обучения 0.5, $\rho=0.9$, $\epsilon=10^{-6}$, спад весов был установлен 0. Среднеквадратичное отклонение было выбрано в качестве функции ошибки. Размер батча 128. Прототип сети обучался на 884 образцах на протяжении 500 эпох. Из-за ограниченности вычислительных мощностей мы не могли использовать большой набор данных. Далее проверили точность классификации на 98 парах, которые не использовались в тренировке сети. После тренировки и оценки точности был сформирован новый набор данных из пар TRPM8-лиганд. Данный набор был сформирован по тому же методу, что и тренировочный за исключением добавления имён молекул для дальнейшего их вывода. На вход сети подавались новые пары TRPM8-лиганд и сеть выводила имена молекул, которые принимала за взаимодействующие. Пары молекул, помеченные сетью как взаимодействующие, проверялись с помощью программы AutoDock.

Для осуществления докинга TRPM8 с потенциальными лигандами мы использовали набор инструментов графической молекулярной лаборатории MGLtools [8] и специальную программу AutoDock [9] для проведения самого докинга. 3D-структуру TRPM8 брали в

формате pdb с ресурса «RCSB» (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics) [10]. На данном ресурсе была выбрана структура 6O6A [11]. 2D-структуру подобранных нейросетью лигандов брали с ресурса PubChem [12]. Известно, что критической точкой связывания агониста TRPM8 – ментола является гидроксигруппа тирозина 745 (Y745) [13]. Координатой точки стыковки была выбрана $x - 182.677$; $y - 134.094$; $z - 224.764$. Другими возможными центрами связывания регуляторов кроме Y745 являются фенилаланин 1008 (R1008) и аланин 1009 (L1009) [14]. Поэтому стыковку проводили и с этими центрами. Координатами R1008 и L1009 были выбраны $x - 199.941$; $y - 131.155$; $z - 201.831$ и $x - 201.618$; $y - 134.349$; $z - 199.033$, соответственно. По протоколу для проведения докинга были удалены три цепи TRPM8 – A, C и D. Далее были произведены процессы дегидратации и гидрирования, которые были необходимы для того, чтобы молекула стала реакционноспособной. Следующим этапом стало добавление лиганда и наложение сетки на нужную область, а именно область, где находился тирозин 745, фенилаланин 1008 и аланин 1009. После того как программа наложила сетку, в настройках алгоритма стыковки было указано на подбор 5 позиций и запущен докинг. По завершению докинга был получен комплекс белок-лиганд. Программа выдает файл формата dlg с минимальной энергией связи и количеством устойчивых конформаций из изначально заданных. Далее полученные данные сравниваются с

классическим агонистом для TRPM8 – ментолом (1490-04-6).

Результаты исследования и их обсуждение

Точность классификации пар рецептор-лиганд достигла 70%, что не является очень высоким показателем, но указывает на потенциал подхода. Данный подход к представлению трёхмерных структур в двумерном виде, описывающим расстояния между отдельными элементами, оказался многообещающим и удобным способом представления сложных структур.

При помощи нейросети были обнаружены 10 потенциальных лигандов: A17 (Гиббереллин), FAD (Флавинадениндинуклеотид), FDA (Дихлорфениларсин), G4M, 57-83-0 (Прогестерон), 52-39-1 (Альдостерон), 65807-02-5 (Гозерелин), 526-36-3 (Ксилонитазолин), 53-06-5 (Кортизол) и III (Дексаметазон). Столь малое число объясняется тем, что многие молекулы в базе BioLiP представлены в нескольких формах и не всегда целиком, а только определённым доменом. Здесь мы привели только названия лигандов без дублирования и указания определённого домена каждой молекулы. Полученные потенциальные лиганды были верифицированы программой AutoDock. По завершению докинга было получено 8 устойчивых комплексов из 10 у каждого сайта. Данные о минимальной энергии стыковки и количество стабильных конформаций представлены в таблицах 1-3.

Таблица 1

Минимальные энергии связывания для выявленных конформаций лигандов при стыковке с центром Y745

Лиганды	Минимальная энергия связи (ккал/моль)				
	Выявленные конформации лиганда				
	1	2	3	4	5
A17	-4.4	-4.1	-	-	-
FAD	-4.7	-4.7	-4.7	-4.7	-1.9
G4M	-9.5	-8.4	-8.4	-5.4	-4.8
57-83-0	-5.5	-	-	-	-
52-39-1	-8.7	-6.9	-	-	-
526-36-3	-5	-	-	-	-
53-06-5	-8	-	-	-	-
III	-5.7	-5.6	-	-	-

Минимальная энергия связывания отражает сродство рецептора к лиганду. Чем она ниже, тем более прочен комплекс белок-лиганд. У большинства предсказанных нейросетью лигандов минимальная

энергия связывания меньше (табл. 1-3), чем у классического агониста рецептора TRPM8 – ментола (1490-04-6), который стыковался в тех же координатах, что и остальные кандидаты (табл. 4)

Таблица 2

Минимальные энергии связывания для выявленных конформаций лигандов при стыковке с центром R1008

Лиганды	Минимальная энергия связи (ккал/моль)				
	Выявленные конформации лиганда				
	1	2	3	4	5
A17	-5.8	-5.6	-5.6	-	-
FAD	-11.9	-10	-9	-8.3	-5
G4M	-10	-9.6	-7.6	-6.5	-3.4
57-83-0	-6.3	-	-	-	-
52-39-1	-8.8	-8.6	-	-	-
526-36-3	1.-5.18	-4.9	-	-	-
53-06-5	1.-8.40	-8.2	-	-	-
III	1.-9.62	-9.3	-	-	-

Таблица 3

Минимальные энергии связывания для выявленных конформаций лигандов при стыковке с центром L1009

Лиганды	Минимальная энергия связи (ккал/моль)				
	Выявленные конформации лиганда				
	1	2	3	4	5
A17	-5.5	-5.4	-5.0	4.-	5.-
FAD	-12	-10.4	-6.7	-3.4	-
G4M	-10.3	-9.3	-9.1	-9.1	-7.1
57-83-0	-5.6	-	3.-	4.-	5.-
52-39-1	-9.2	-8	3.-	4.-	5.-
526-36-3	-5.6	-5.4	-5.4	-	-
53-06-5	-10.1	-8.7	-8.2	-	-
III	-11.3	-10.1	-	-	-

Таблица 4

Минимальная энергия связывания выявленных конформаций ментола (лиганд 1490-04-6) с центрами Y745, R1008, L1009

Центр связывания	Минимальная энергия связи (ккал/моль)	
	Конформации	
	1	2
Y745	-4.69	-4.45
R1008	-4.94	-
L1009	-5.41	-

Из предсказанных нейросетью кандидатов FAD и G4M выявили наибольшее число возможных конформаций (пять из пяти) с центрами Y745 и R1008. Для центра L1009 FAD продемонстрировал успешную сты-

ковку для четырех из пяти заданных конформаций. Следует заключить, что именно эти лиганды имеют наибольшее родство к TRPM8.

Два из предсказанных лигандов FDA и 65807-02-5

(Гозерелин) не смогли пройти стыковку. Причиной неудачной стыковки FDA с Y745, R1008 и L1009 – нераспознавание программой атома мышьяка в составе лиганда, из-за чего стыковка была невозможна. Данная ошибка могла возникнуть из-за поврежденных исходных файлов лиганда *pdbqt*, либо из-за недостаточности выделенной памяти вычислительного устройства для проведения успешного докинга. Невозможность смоделировать стыковку 65807-02-5 (Гозерелин) с центрами связана с большими размерами молекулы, из-за чего программа после каждой попытки докинга, выдавала ошибку. Программа объяснила причину невозможности стыковки большим количеством атомов углерода и подвижных связей.

Предложенный нами подход является универсальным и позволяет за короткое время проверить большое число молекул на наличие сродства к определенному рецептору. После доработки наш подход позволит существенно облегчить процесс поиска лигандов для любого рецептора. Необходимо учитывать, что найденные кандидаты на роль лигандов имеют возможность образовывать устойчивый комплекс с TRPM8, но неизвестно, являются ли они агонистами или антагонистами для данного рецептора. Для ответа на этот вопрос необходимы эксперименты на клеточных культурах или на модельных животных.

Предоставленный метод требует больших вычислительных мощностей, нежели были доступны для данной работы. Вследствие чего набор данных, использованный для работы, был недостаточно большим. В дальнейшем метод будет доработан с целью более точного поиска новых кандидатов с высоким сродством и может быть использован для поиска лигандов к другим рецепторам.

Выводы

В настоящей работе предложена стратегия для предсказания потенциальных лигандов к TRPM8 *in sil-*

ico, базирующаяся на использовании инструментов машинного обучения на основе глубоких нейронных сетей и дальнейшей верификацией методом межмолекулярного докинга. Использование нейросети позволяет проводить предварительный отсев потенциальных кандидатов на роль лекарства и уменьшать тем самым список лигандов-кандидатов для проверки с помощью межмолекулярного докинга программой AutoDock, оценивающей сродство белка к лиганду по минимальной энергии связывания, и выявляющей возможные конформации лиганда при связывании с определенными аминокислотными остатками белка. В качестве последних были использованы: Y745 (тирозин 745 – критический центр для TRPM8), R1008 (фенилаланин 1008) и L1009 (аланин 1009). Из предсказанных нейросетью 10 потенциальных лигандов восемь показали высокую минимальную энергию связи и большее количество конформаций по сравнению с классическим лигандом TRPM8 – ментолом при верификации программой AutoDock. Два предсказанных лиганда не проявили способности взаимодействовать с TRPM8, что может быть связано с недостаточной выделенной памятью вычислительного устройства для проведения успешного докинга или иными техническими проблемами. Предложенная стратегия является универсальной и позволит ускорить поиск лигандов к различным белкам.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu Y., Mikrani R., He Y., Faran Ashraf Baig M.M., Abbas M., Naveed M., Tang M., Zhang Q., Li C., Zhou X. TRPM8 channels: A review of distribution and clinical role // *Eur. J. Pharmacol.* 2020. Vol.882, №5. Article number: 173312. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173312>
2. Naumov D.E., Perelman J.M., Kolosov V.P., Potapova T.A., Maksimov V.N., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma // *Respirology*. 2015. Vol.20, №8. P.1192–1197. doi: 10.1111/resp.12605
3. Naumov D., Gassan D., Kotova O., Afanaseva E., Sheludko E., Sugaylo I., Perelman J. Effect of TRPA1 and TRPM8 polymorphism on lung function in COPD // *Eur. Respir. J. Suppl.* 2020. Vol.56, №S64. Article number: 1129. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.1129
4. Naumov D., Gassan D., Kotova O., Sheludko E., Afanaseva E., Perelman J., Gorchakova Ya., Li Qi., Zhou X. Effects of systematic glucocorticoids on TRPM8 expression in asthma patients // *Eur. Respir. J. Suppl.* Vol.56, №S64. Article number: 1122. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.1122
5. Zhang L., Barritt G.J. Evidence that TRPM8 is an androgen-dependent Ca²⁺ channel required for the survival of prostate cancer cells // *Cancer Res.* Vol.64, №22. P.8365–8373. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-2146
6. PyTorch. Open source machine learning library. URL: <https://pytorch.org>
7. BioLiP for Ligand-protein binding database. URL: <https://zhanglab.dcm.b.med.umich.edu/BioLiP/>
8. MGLTools Website. Molecular Graphics Laboratory of the Scripps Research Institute. 2020. URL:

<http://mgltools.scripps.edu/>

9. AutoDock Website. Automated Docking Tool of the Scripps Research Institute. 2020. URL: <http://autodock.scripps.edu/>

10. RCSB (Protein Data Bank). A Structural View of Biology. URL: <https://www.rcsb.org/>

11. Diver M.M., Cheng Y., Julius D. Structure of the TRPM8 cold receptor by single particle electron cryo-microscopy, ligand-free state // Deposited: 2019-03-05; Released: 2019-09-18. PDB entry: 606A. doi: 10.2210/pdb6O6A/pdb. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/pdb/6O6A>

12. National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 1254, Menthol. Retrieved November 19, 2020. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Menthol>

13. Malkia A., Pertusa M., Fernandez-Ballester G., Ferrer-Montiel A., Viana F. Differential Role of the Menthol-Binding Residue Y745 in the Antagonism of Thermally Gated TRPM8 Channels // *Mol. Pain*. 2009. Vol.5. Article number: 62. doi:10.1186/1744-8069-5-62

14. Lamb J.G., Romero E.G., Lu Z., Marcus S.K., Peterson H.C., Veranth J.M., Deering-Rice C.E., Reilly C.A. Activation of Human Transient Receptor Potential Melastatin-8 (TRPM8) by Calcium-Rich Particulate Materials and Effects on Human Lung Cells // *Mol. Pharmacol.* 2017. Vol.92, №6. P.653–664. doi:10.1124/mol.117.109959

REFERENCES

1. Liu Y., Mikrani R., He Y., Faran Ashraf Baig M.M., Abbas M., Naveed M., Tang M., Zhang Q., Li C., Zhou X. TRPM8 channels: A review of distribution and clinical role. *Eur. J. Pharmacol.* 2020; 882(5):173312. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173312>

2. Naumov D.E., Perelman J.V., Kolosov V.P., Potapova T.A., Maksimov V.N., Zhou X. Transient receptor potential melastatin 8 gene polymorphism is associated with cold-induced airway hyperresponsiveness in bronchial asthma. *Respirology* 2015; 20(8):1192–1197. doi: 10.1111/resp.12605

3. Naumov D., Gassan D., Kotova O., Afanaseva E., Sheludko E., Sugaylo I., Perelman J. Effect of TRPA1 and TRPM8 polymorphism on lung function in COPD. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2020; 56(S64):1129. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.1129

4. Naumov D., Gassan D., Kotova O., Sheludko E., Afanaseva E., Perelman J., Gorchakova Ya., Li Qi., Zhou X. Effects of systematic glyocorticoids on TRPM8 expression in asthma patients. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2020; 56(S64):1122. doi: 10.1183/13993003.congress-2020.1122

5. Zhang L, Barritt G.J. Evidence that TRPM8 is an androgen-dependent Ca²⁺ channel required for the survival of prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2004; 64(22):8365–8373. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-2146

6. PyTorch. Open source machine learning library. Available at: <https://pytorch.org>

7. BioLiP for Ligand-protein binding database. Available at: <https://zhanglab.dcm.med.umich.edu/BioLiP/>

8. MGLTools Website. Molecular Graphics Laboratory of the Scripps Research Institute; 2020. Available at: <http://mgltools.scripps.edu/>

9. AutoDock Website. Automated Docking Tool of the Scripps Research Institute; 2020. Available at: <http://autodock.scripps.edu/>

10. RCSB (Protein Data Bank). A Structural View of Biology. Available at: <https://www.rcsb.org/>

11. Diver M.M., Cheng Y., Julius D. Structure of the TRPM8 cold receptor by single particle electron cryo-microscopy, ligand-free state. Deposited: 2019-03-05; Released: 2019-09-18. PDB entry: 606A. doi: 10.2210/pdb6O6A/pdb. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/Structure/pdb/6O6A>

12. National Center for Biotechnology Information (2020). PubChem Compound Summary for CID 1254, Menthol. Retrieved November 19, 2020. Available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Menthol>

13. Malkia A., Pertusa M., Fernandez-Ballester G., Ferrer-Montiel A., Viana F. Differential Role of the Menthol-Binding Residue Y745 in the Antagonism of Thermally Gated TRPM8 Channels. *Mol. Pain* 2009; 5:62. doi:10.1186/1744-8069-5-62

14. Lamb J.G., Romero E.G., Lu Z., Marcus S.K., Peterson H.C., Veranth J.M., Deering-Rice C.E., Reilly C.A. Activation of Human Transient Receptor Potential Melastatin-8 (TRPM8) by Calcium-Rich Particulate Materials and Effects on Human Lung Cells. *Mol. Pharmacol.* 2017; 92(6):653–664. doi:10.1124/mol.117.109959

Информация об авторах:

Евгений Александрович Бородин, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой химии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: borodin54@mail.ru

Author information:

Evgeny A. Borodin, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Chemistry, Amur State Medical Academy; e-mail: borodin54@mail.ru

Александр Павлович Чупалов, младший программист информационных систем, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; e-mail: biochup@yandex.ru

Alexander P. Chupalov, Junior programmer of Information Systems, Central Research Institute of Epidemiology; e-mail: biochup@yandex.ru

Павел Дмитриевич Тимкин, студент 5 курса педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: timkin.pasha@mail.ru

Pavel D. Timkin, 5th year student, Faculty of Pediatrics, Amur State Medical Academy; e-mail: timkin.pasha@mail.ru

Эдуард Андреевич Тимофеев, студент 2 курса лечебного факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: eduardo22042000@mail.ru

Eduard A. Timofeev, 2nd year student, Faculty of General Medicine, Amur State Medical Academy; e-mail: eduardo22042000@mail.ru

Наталья Юрьевна Леусова, канд. биол. наук, ученый секретарь, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт геологии и природопользования Дальневосточного отделения Российской академии наук; e-mail: leusova@ascnet.ru

Natalia Yu. Leusova, PhD (Biol), Scientific Secretary, Institute of Geology and Nature Management; e-mail: leusova@ascnet.ru

*Поступила 17.03.2021
Принята к печати 30.03.2021*

*Received March 03, 2021
Accepted March 30, 2021*