



спецкурс
“СУЧАСНІ КОМП’ЮТЕРНІ МЕТОДИ В ХІМІЇ”



Молекулярне моделювання в дизайні (біо)активних молекул. (Докінг)

В. В. ІВАНОВ

Materials Chemistry Department
V. N. Karazin National University,
61077, Kharkiv, Ukraine
vivanov@karazin.com

ОСНОВНІ ПІДХОДИ ДО РОЗВ'ЯЗКУ ЗАДАЧІ ЩОДО БІОАКТИВНОСТІ

1) Структура мішені невідома, але структура ліганду відома :

ligand-based design,
QSAR (Qualitative Structure-Activity Relationship)

2) Структура мішені (рецептора, ферменту, ...) і ліганда відомі :

Structure-based design (Docking)

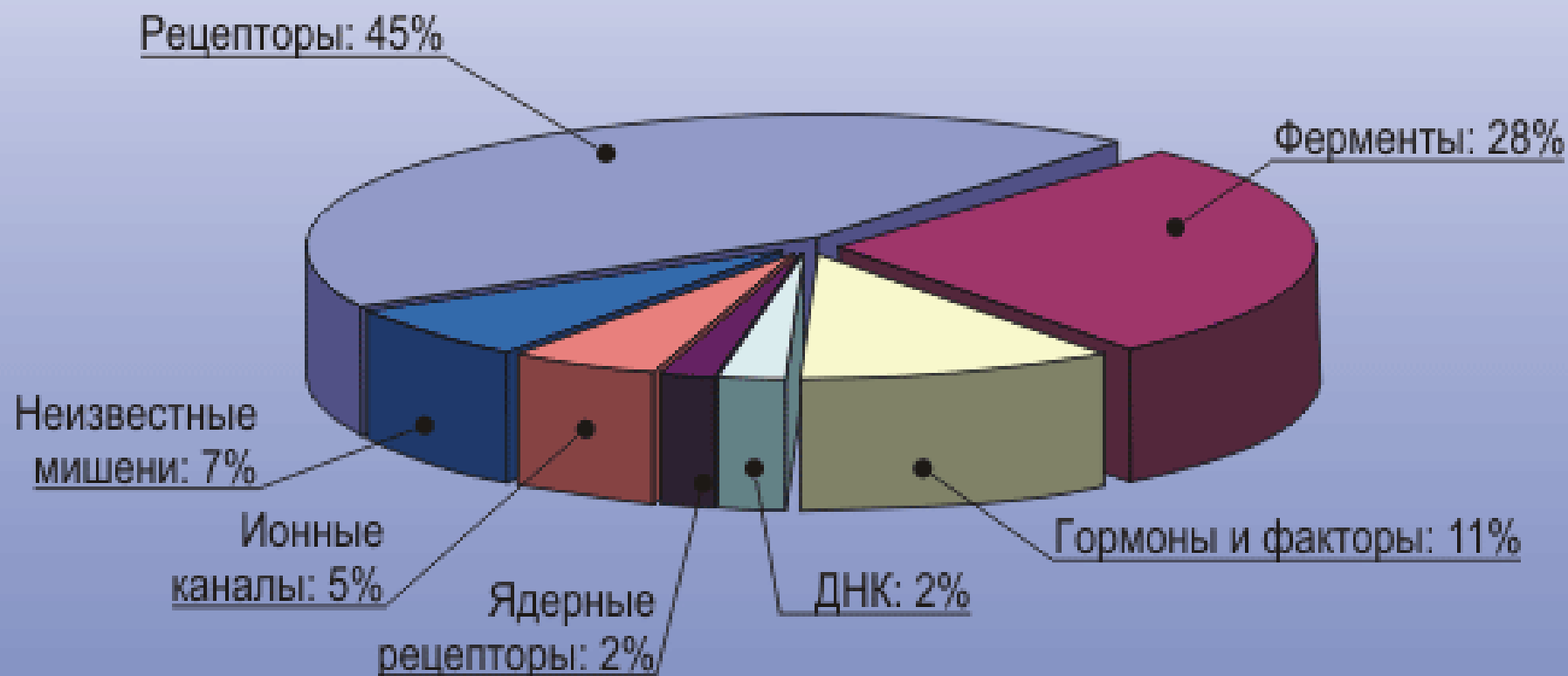
3) Структура мішені відома, але структура ліганду невідома:

De-novo design

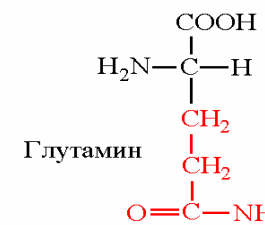
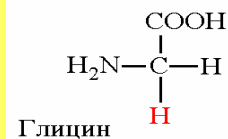
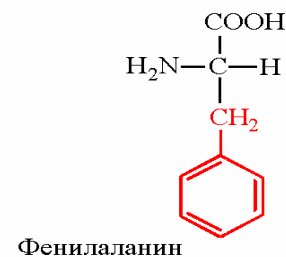
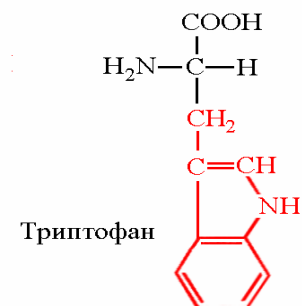
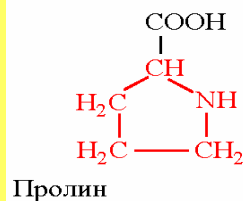
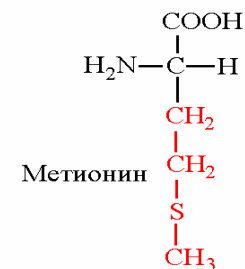
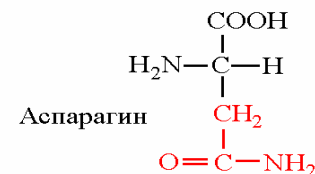
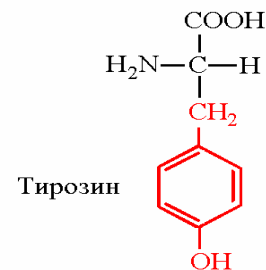
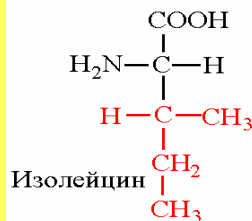
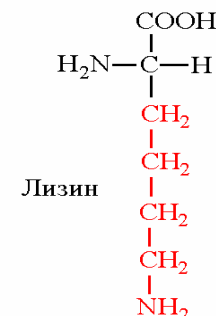
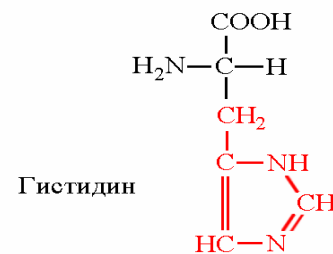
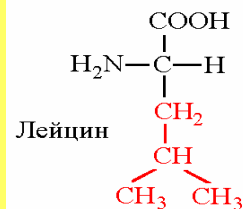
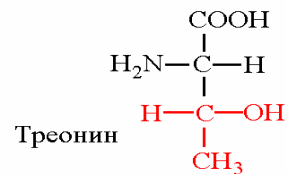
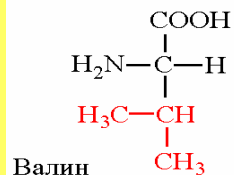
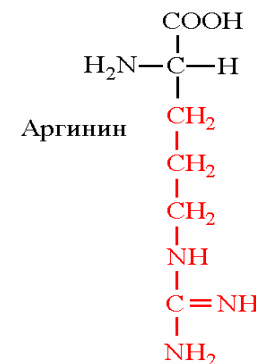
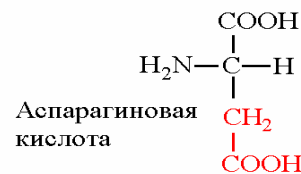
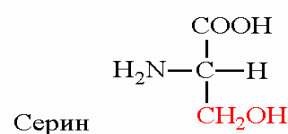
4) Структура мішені і ліганда невідомі:

Комбінаторна хімія,
“ high throughput screening”

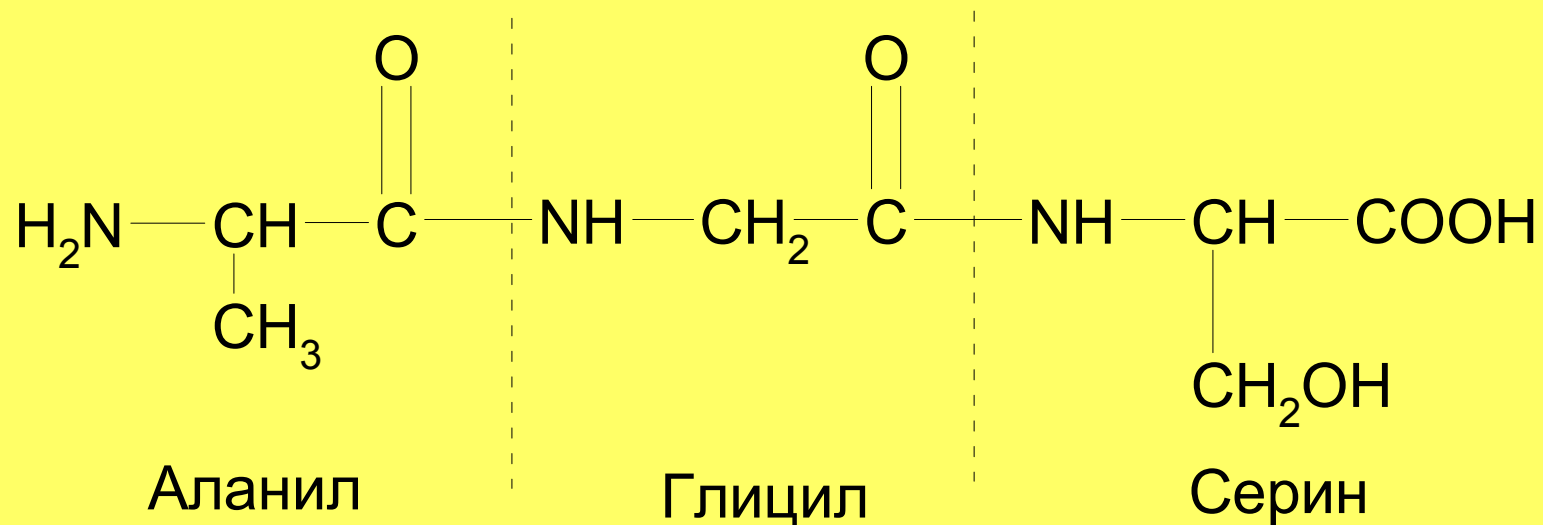
Биохимическая классификация мишеней, используемых в современной фармацевтической промышленности (всего: 483)



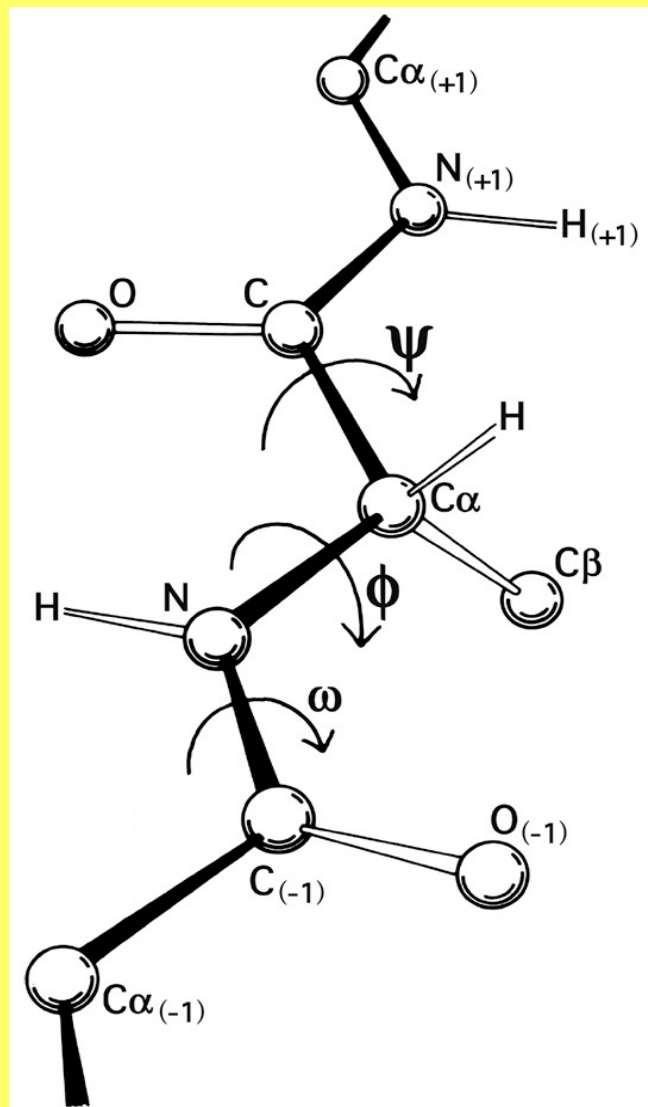
Таблиця протеїногенних амінокислот



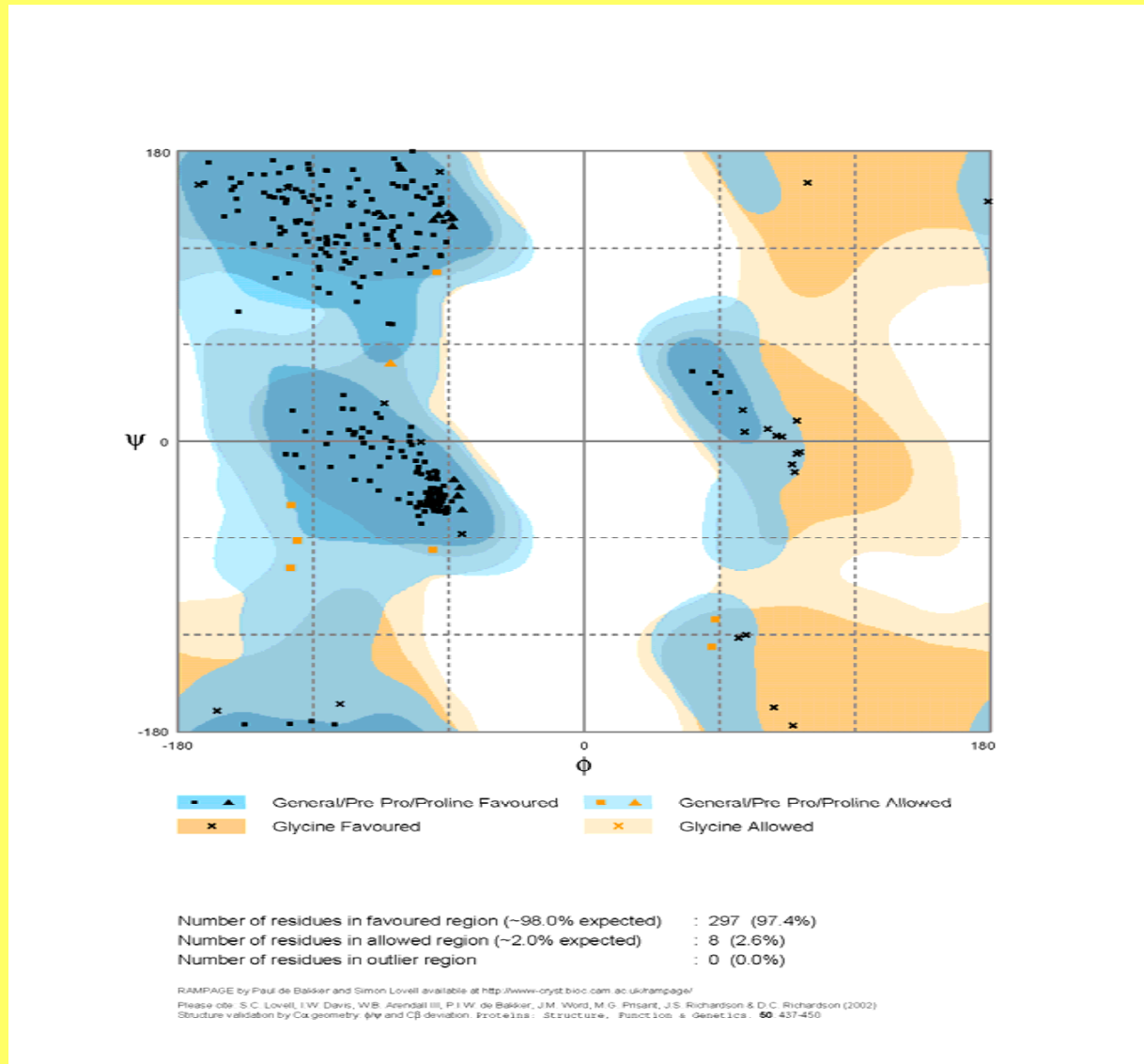
Первинна структура білку



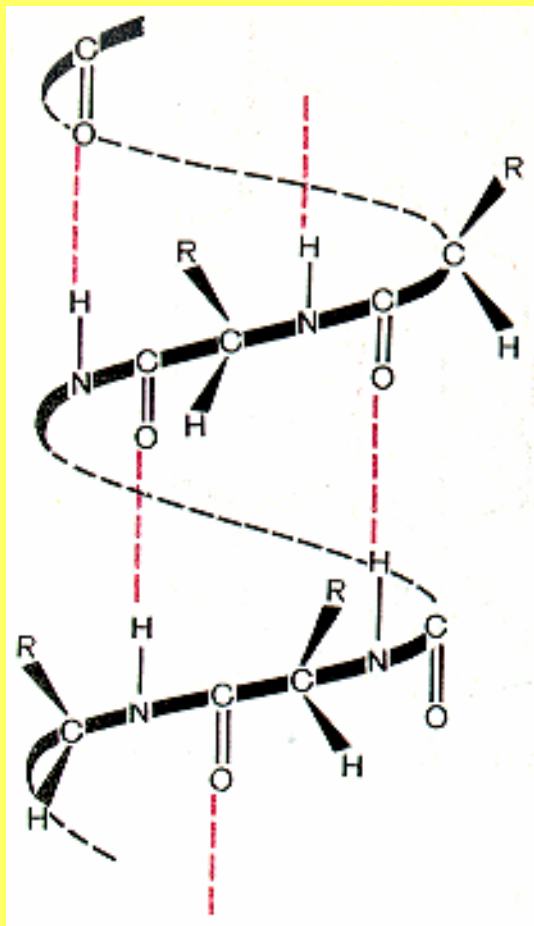
Вторинна структура білку



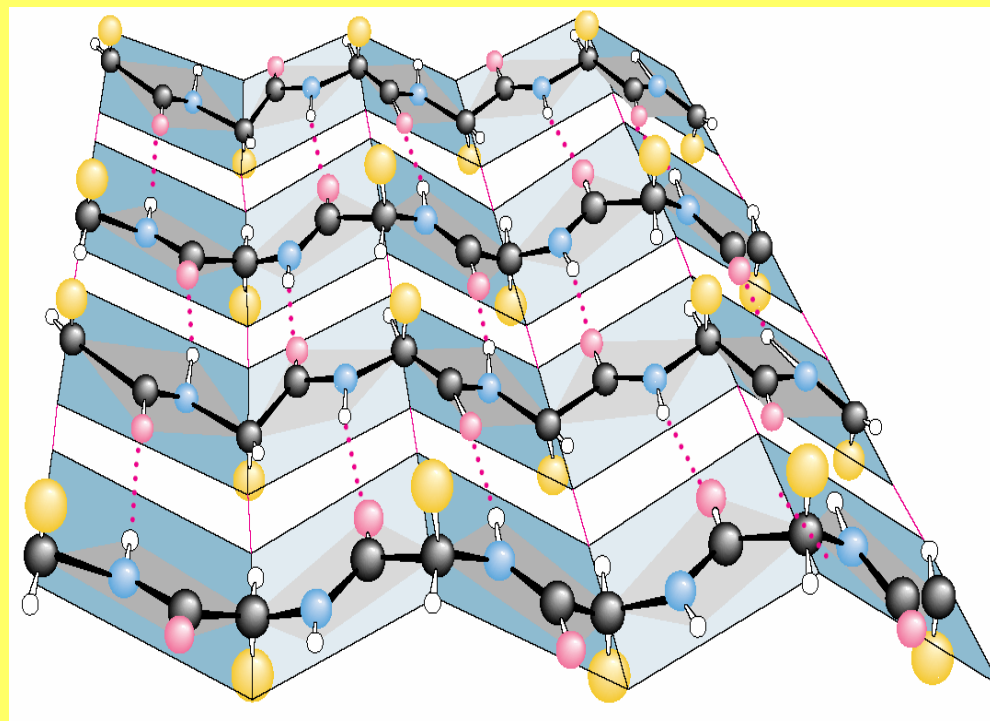
Карта Рамачендрана (основна протеаза коронавируса 6LU7)



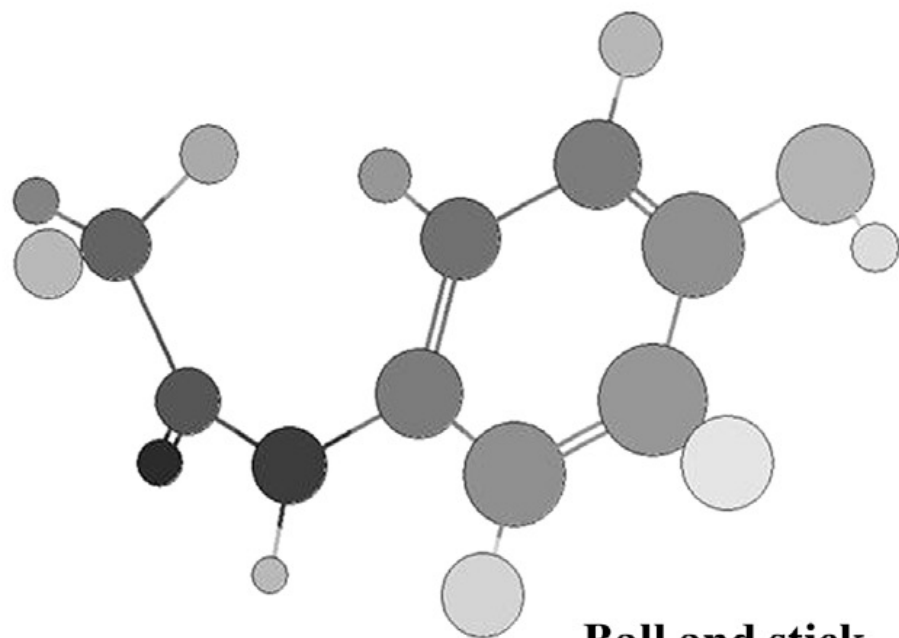
Вторинна структура білка (роль водневих зв'язків)



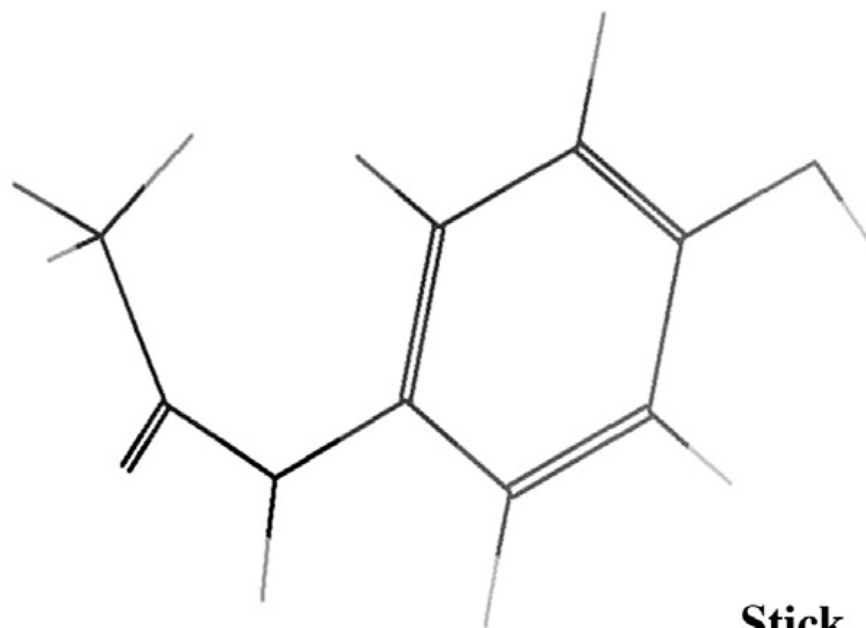
α - спіраль



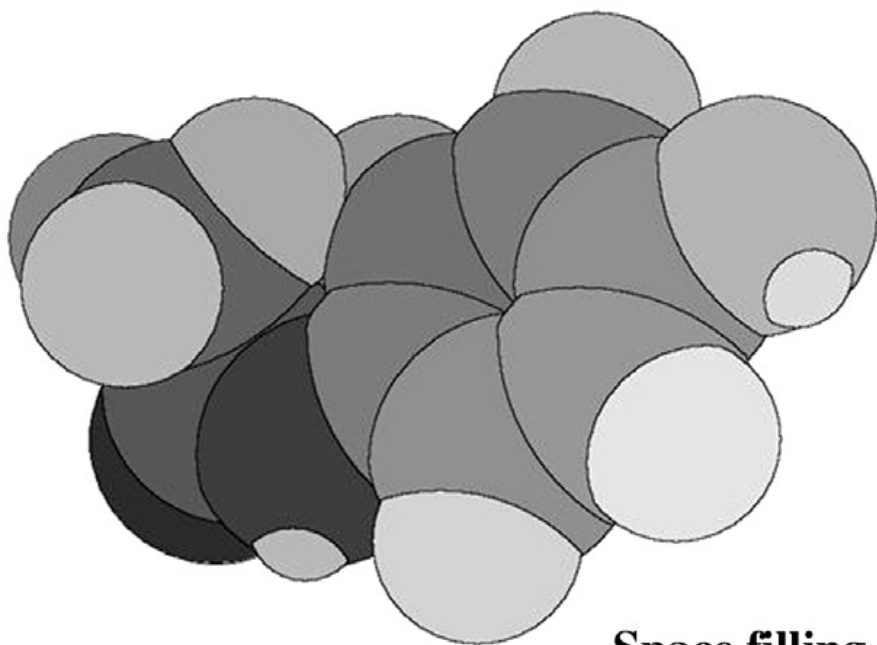
β - складки



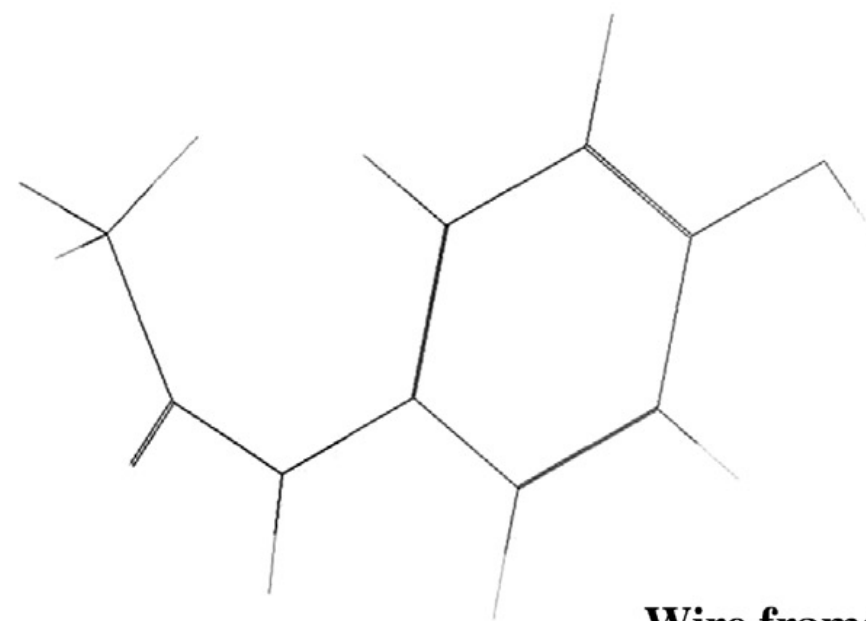
Ball and stick



Stick

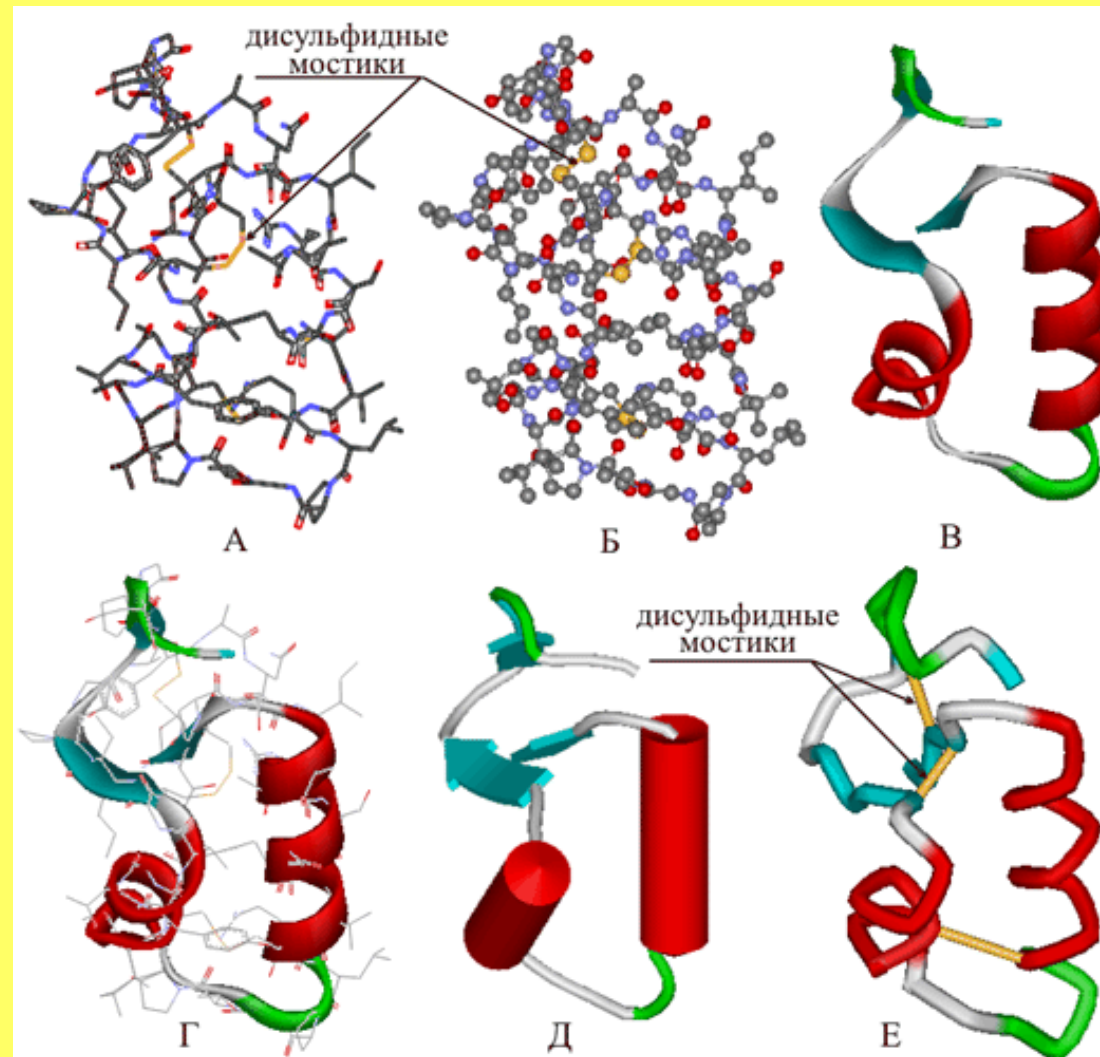


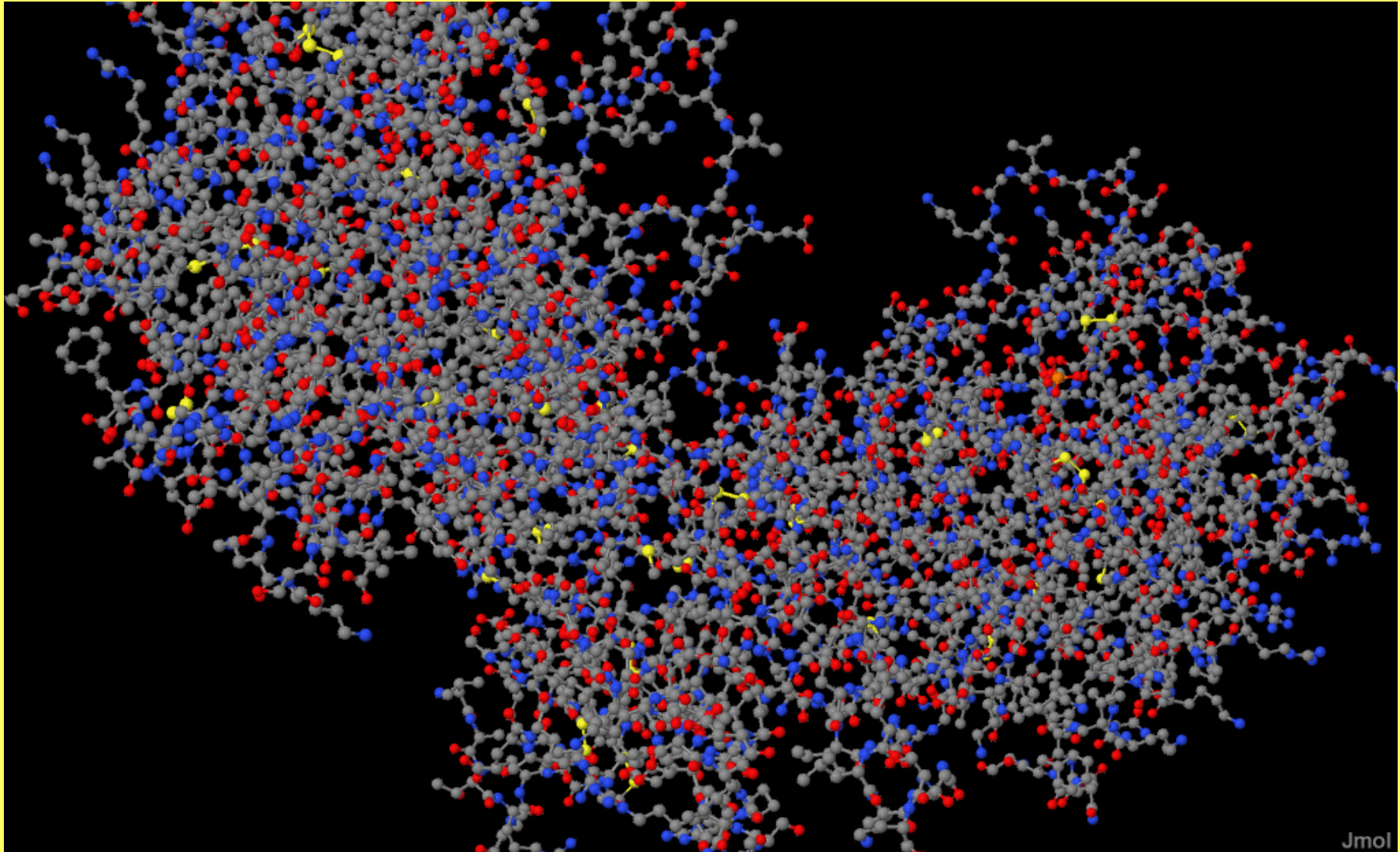
Space filling



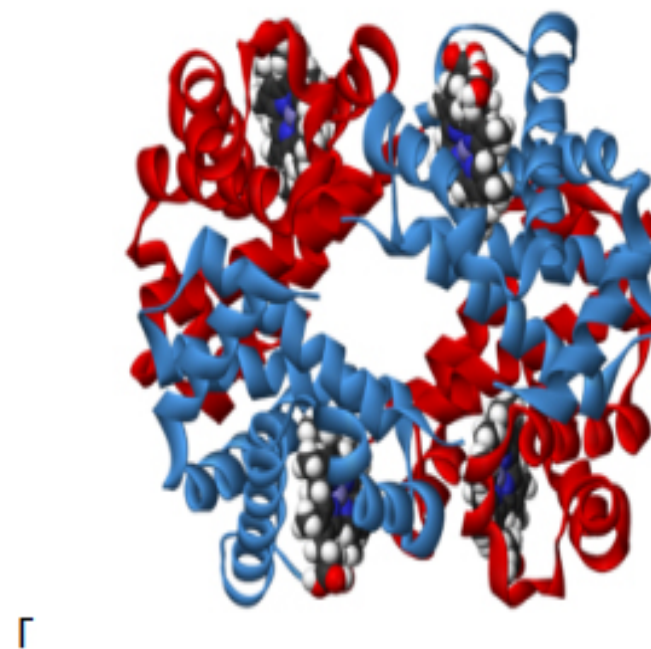
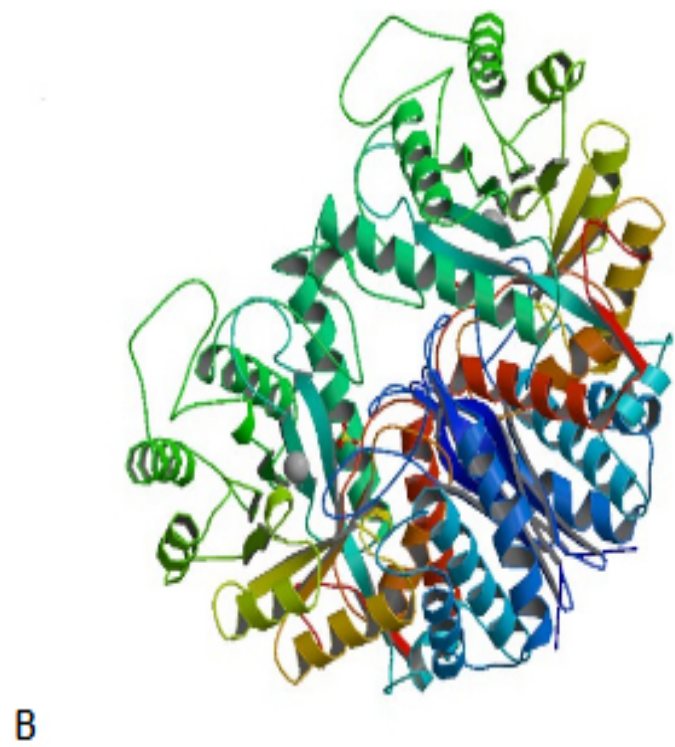
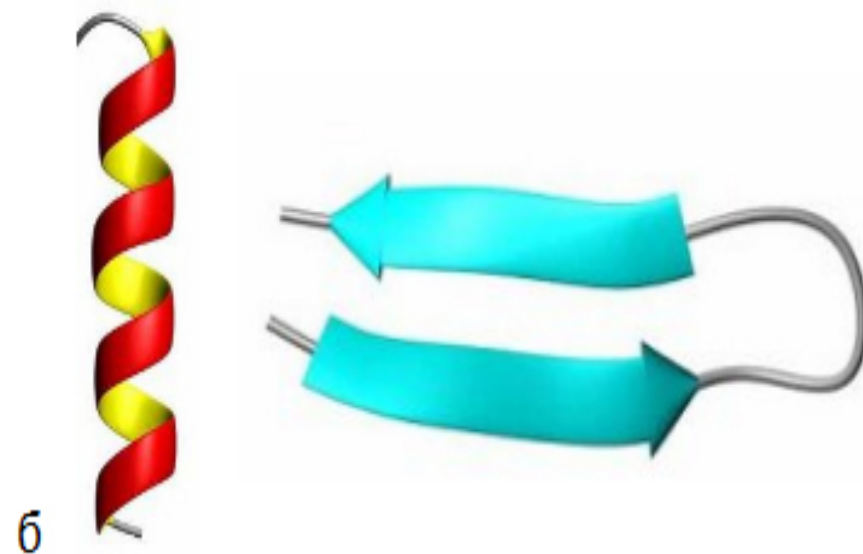
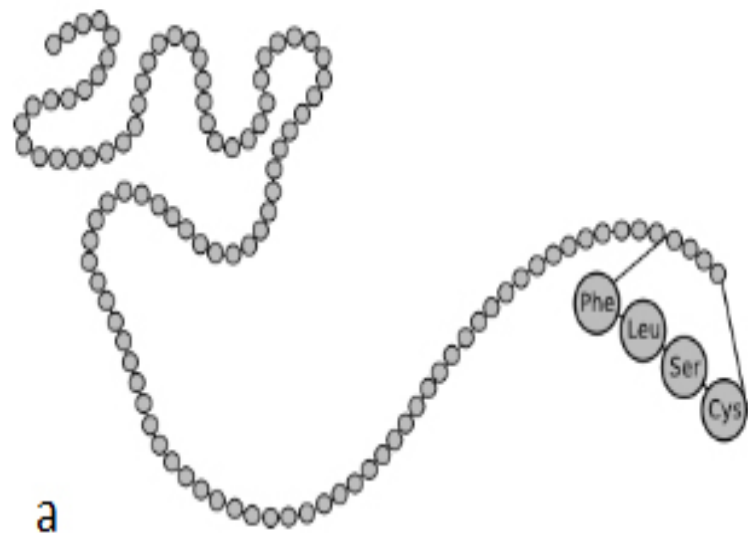
Wire frame

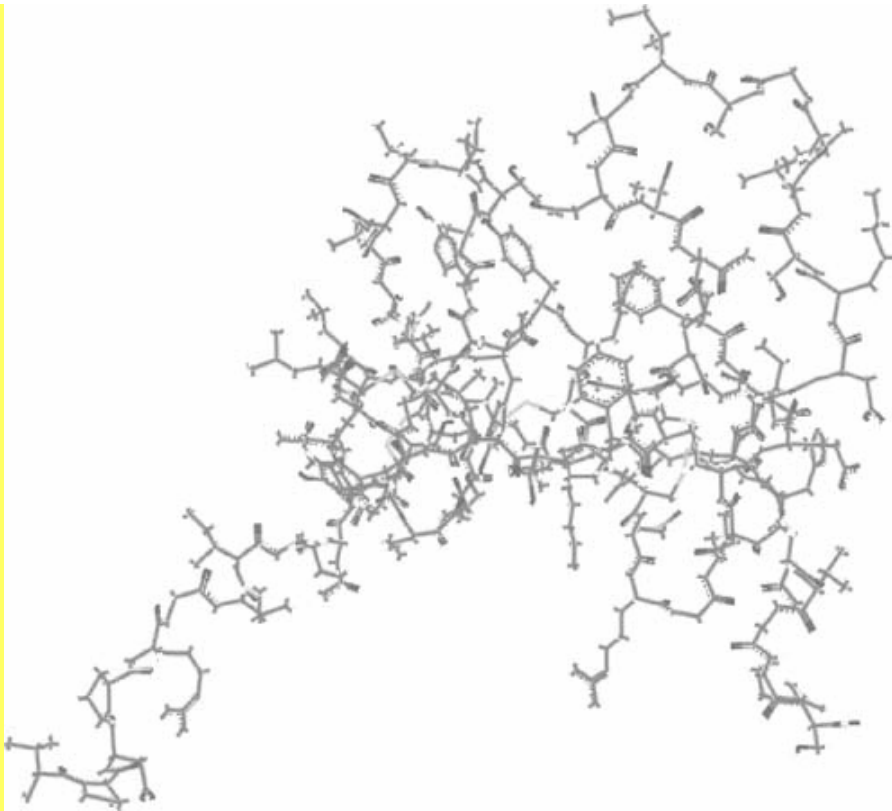
Третинна структура білків



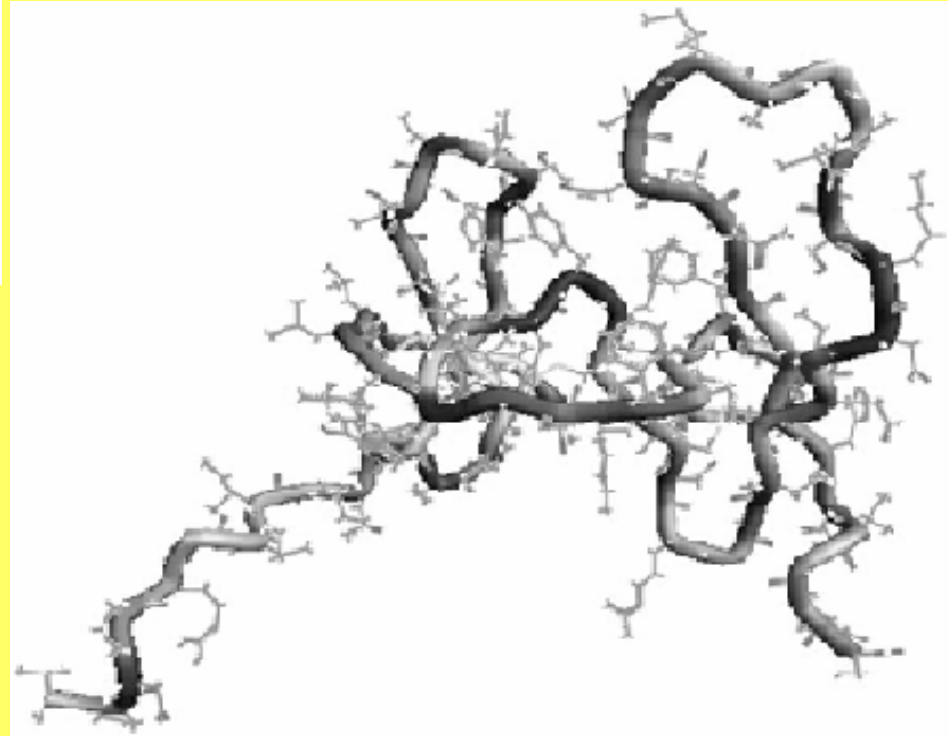


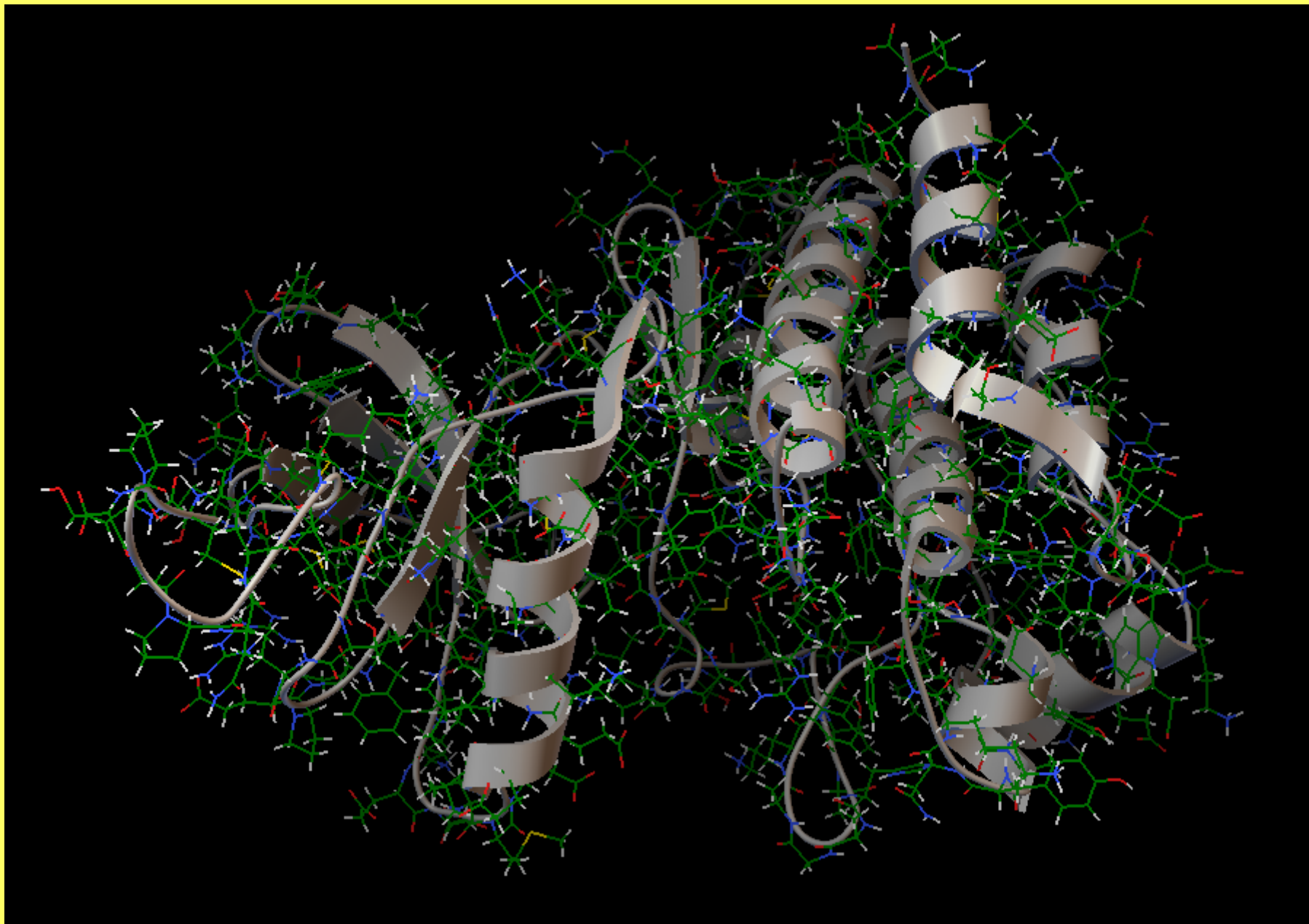
Білок фібриногену відповідний за утворення тромбів в крові людини





Procolipase tube representation







www.pdb.org

<http://www.rcsb.org>

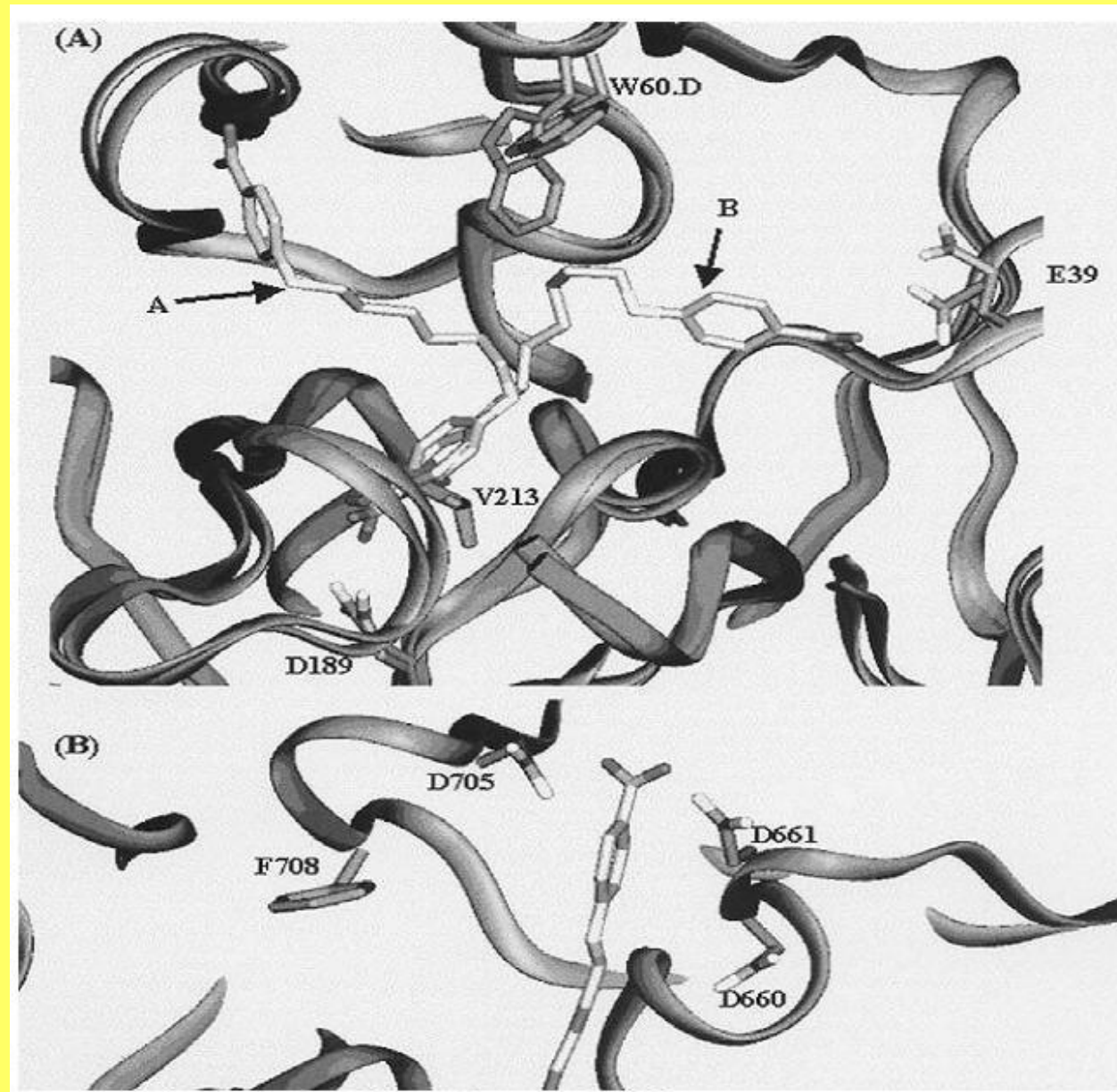


парадокс Левінталя (1967 рік)

Якщо білок, що складається з $N = 100$ амінокислот. Кожна з амінокислот може прийняти одну з 10 конформацій. Загальна кількість конформацій, доступних білку $C = 10^N = 10^{100}$.

Будемо вважати, що швидкість зміни конформації порядку $s = 10^{14}$ конформацій в секунду. Якщо згортання білків випадковий процес, в якому усі конформації "апробуються", то час фолдингу білка складе $t = 10^{80}$ років (Вік Всесвіту менше !!!)

Проблема фолдинга !



Докінг

Docking в перекладі з англійської означає стикування.

Фактори, що визначають взаємодію ліганду і білку:

- Водневий зв'язок
- Ван дер Вальсова взаємодія
- Електростатична взаємодія
- Особливості сольватації

Scoring Functions (оценочные функции)

1) Force field scoring (Метод силового поля)

$$E = \sum_j^{\text{prot}} \sum_i^{\text{ligand}} \left(\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} + \frac{q_i q_j}{D r_{ij}} \right) + V$$

$$V = \sum_{\text{H bonds}} [V_0 (1 - e^{-a(r-r_0)})^2] + \sum_{\text{atoms } i} \Delta\sigma_i A_i$$

A, B - емпіричні параметри притягування і відштовхування,

q - Заряди на атомах,

D – діелектрична константа,

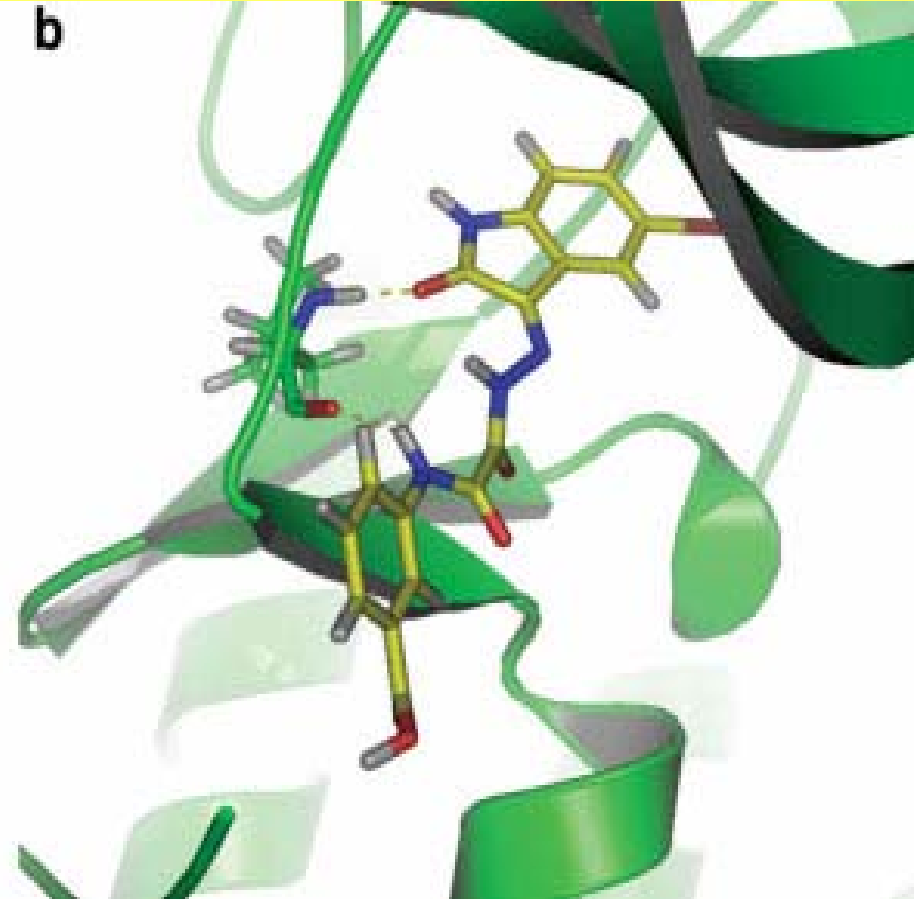
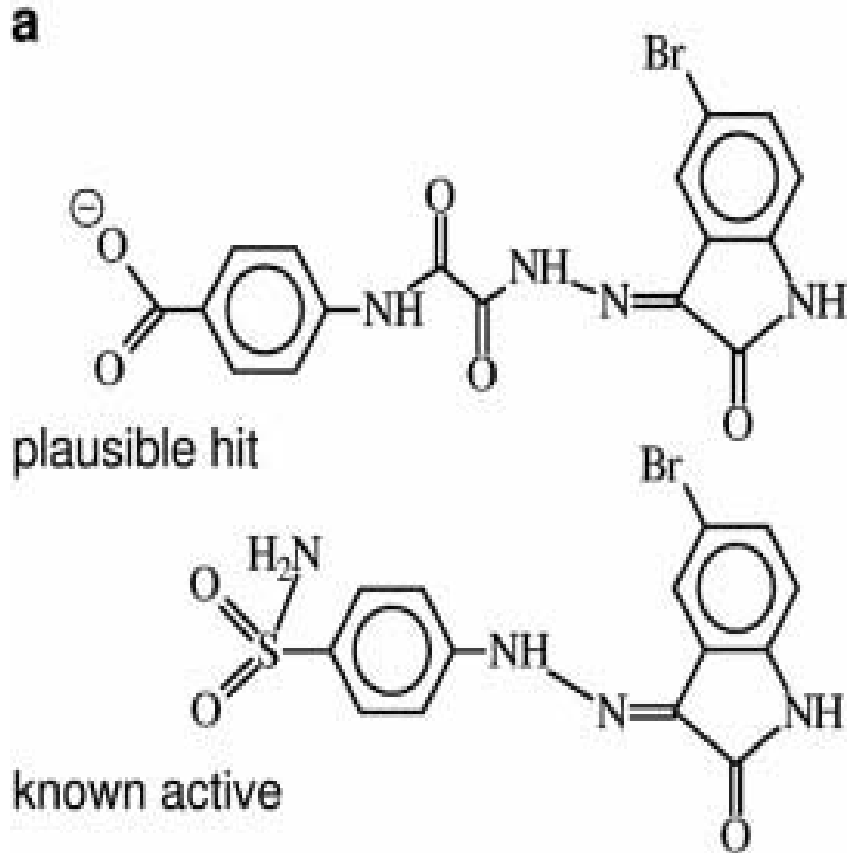
r- відстань

2) Regression-Based Scoring

3) Knowledge-Based Scoring

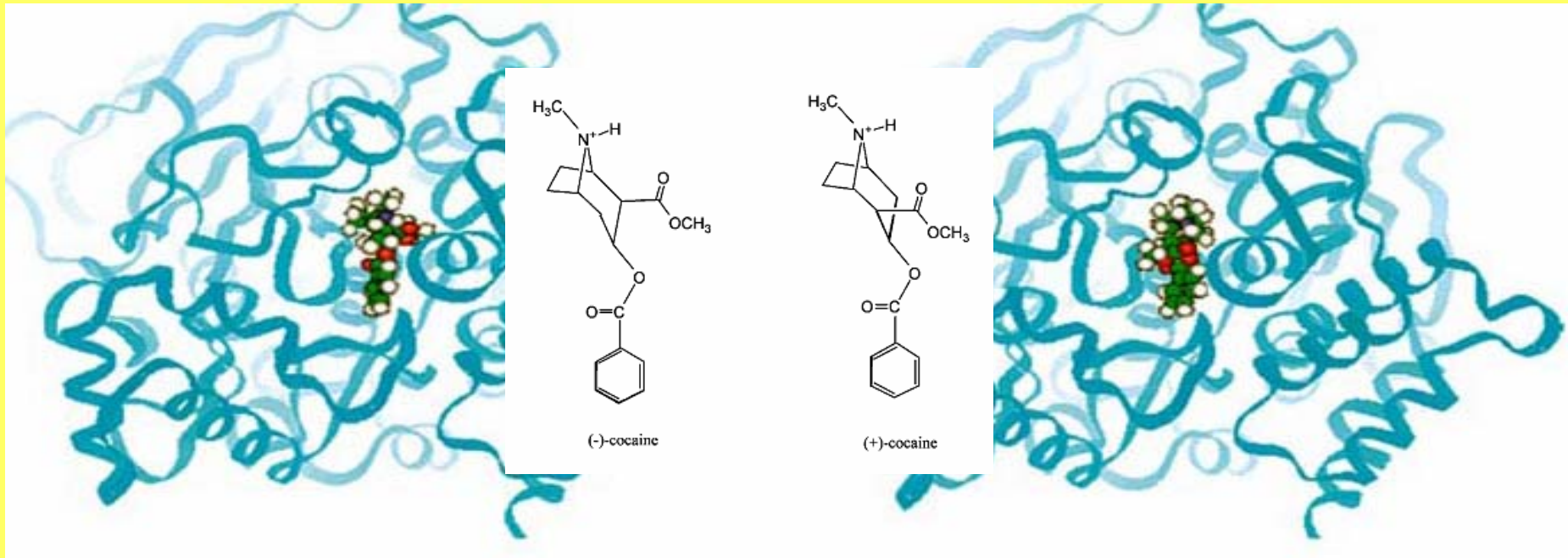
Інгібітор кінази

кинази це ферменти, що каталізують перенос фосфатної групи від молекули аденозинтрифосфата (АТФ) на різні субстрати



Методи лікування раку направлені на інгібування активних кіна, щоб попередити ділення кліток.

butyrylcholinesterase (BChE),



Холинестераза – фермент, який розщеплює сполуки холіна (нейромедіатор ацетилхолін). Грає роль в передачі нервового імпульсу, Бере участь в транспорті іонів через мембрани клітини крові і скелетних м'язів, в регуляції функцій мускулатури міокарда.

Фармакофор.

Приклади визначення

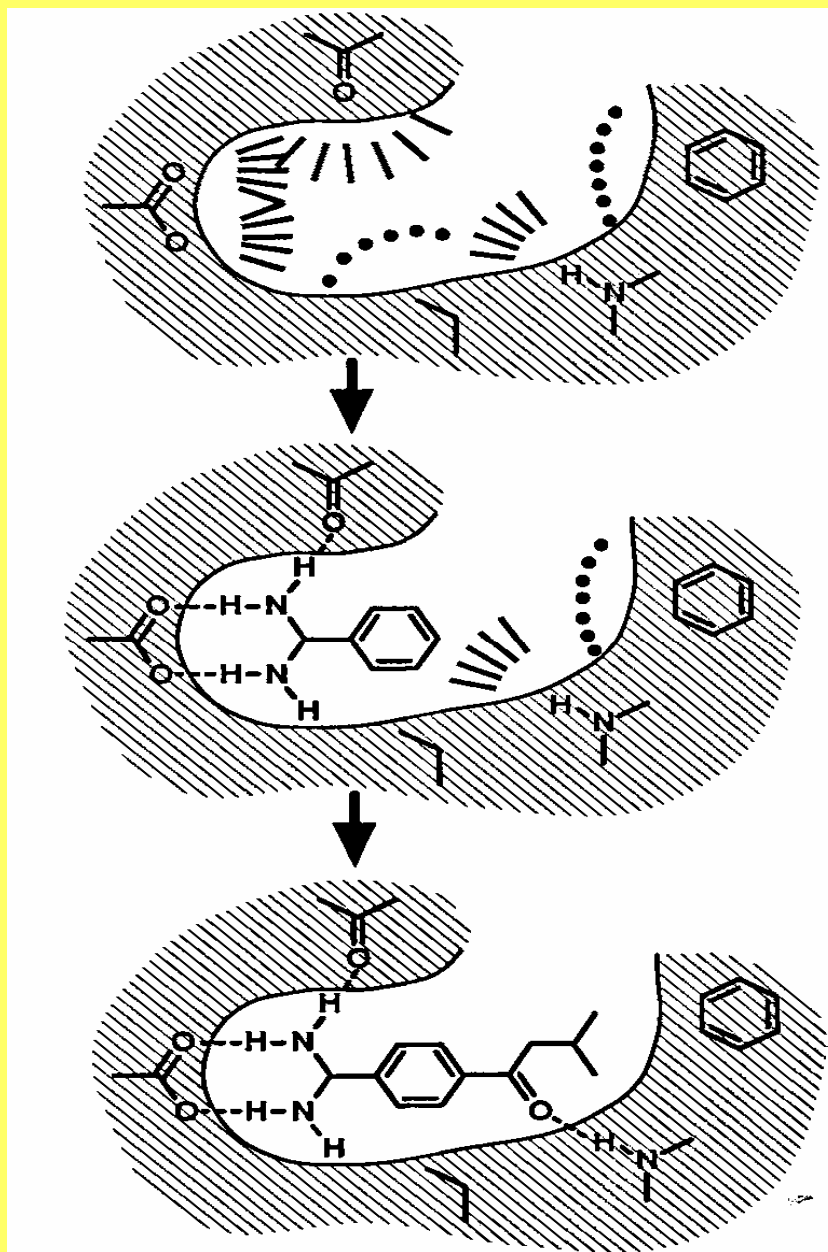
1 (Paul Ehrlich, 1909): A pharmacophore is a molecular framework that carries (*phoros*) the essential features responsible for a drug's (*pharmacon*) biological activity.

2 (Peter Gund, 1977): A pharmacophore is an arrangement of molecular features or fragments forming a necessary but not sufficient condition for biological activity.

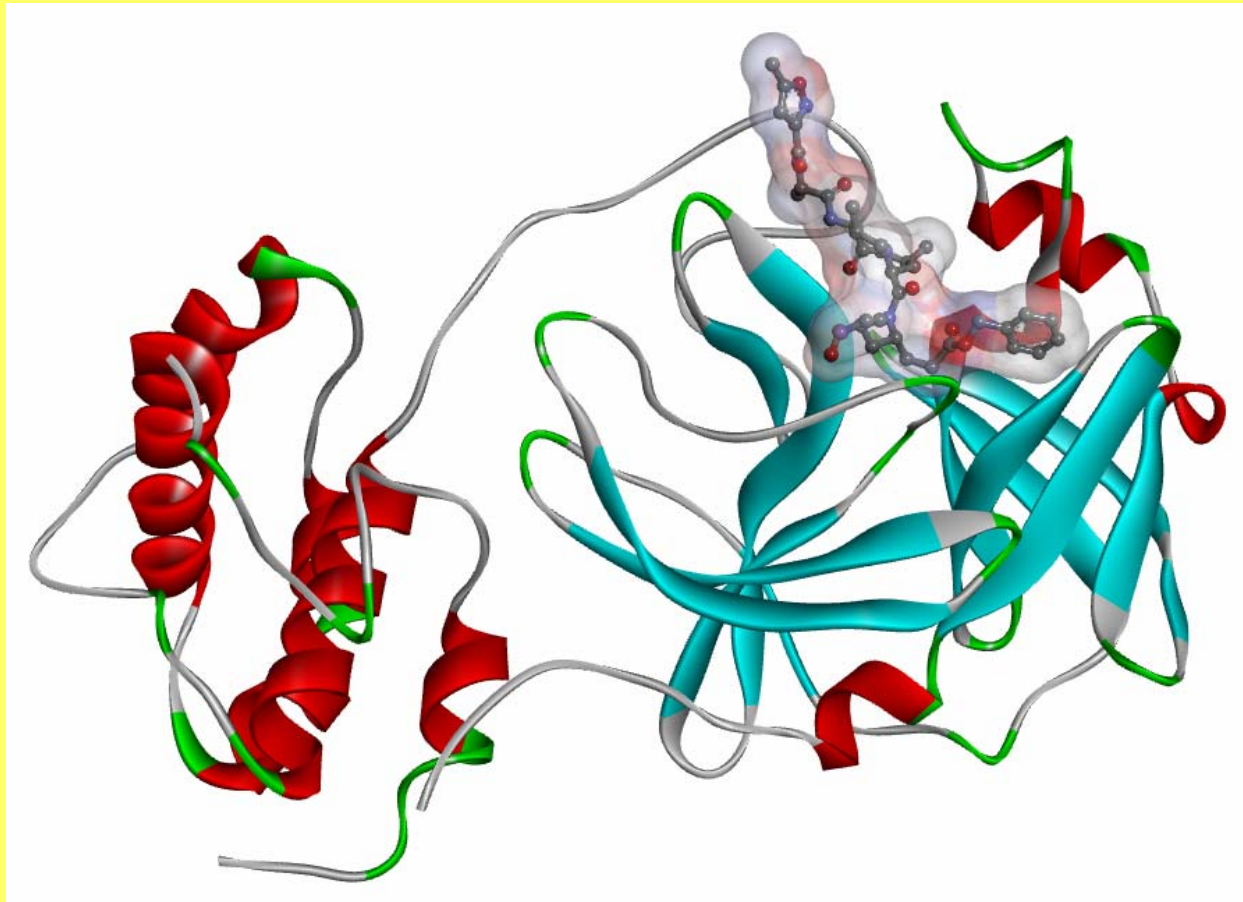
3 (IUPAC recommendations, 1998): A pharmacophore is the ensemble of steric and electronic features that is necessary to ensure the optimal supramolecular interactions with a specific biological target and to trigger (or block) its biological response.

4 (IUPAC recommendations, 1997): Pharmacophore generation is a procedure to extract the most important common structural features relevant for a given biological activity from a series of molecules with a similar mechanism of action.

De novo дизайн

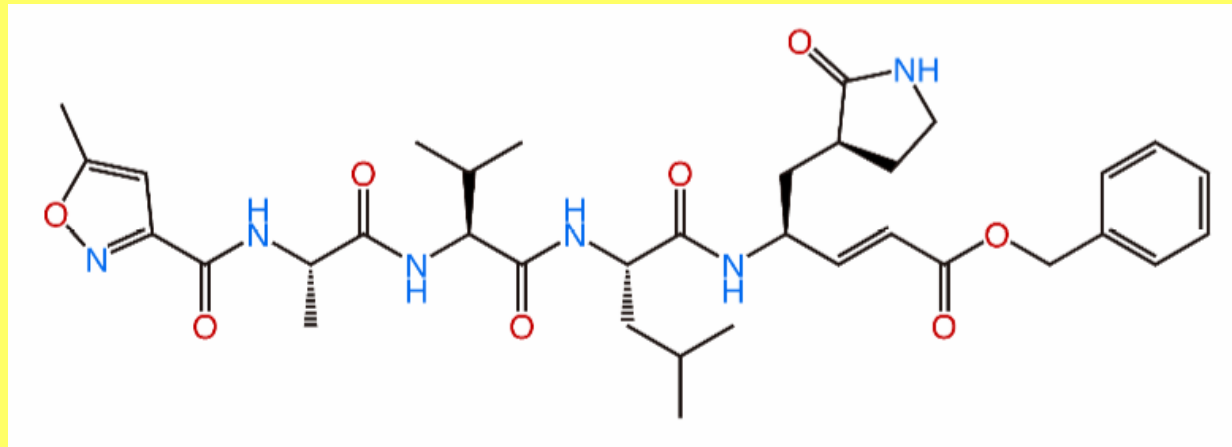


Пошук антивірусних агентів для лікування COVID-19



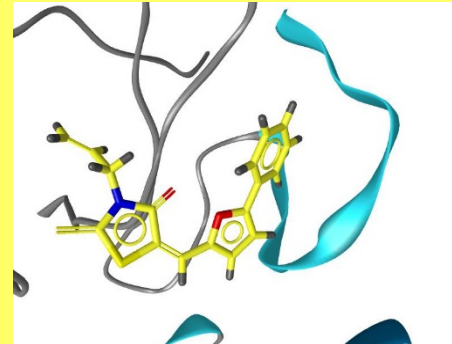
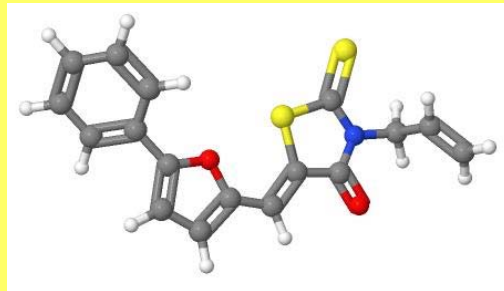
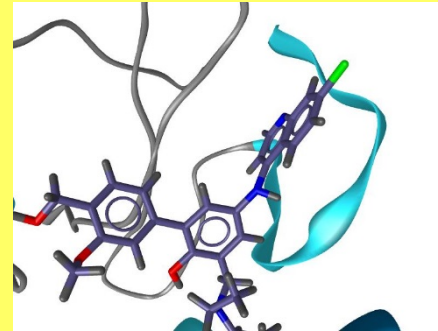
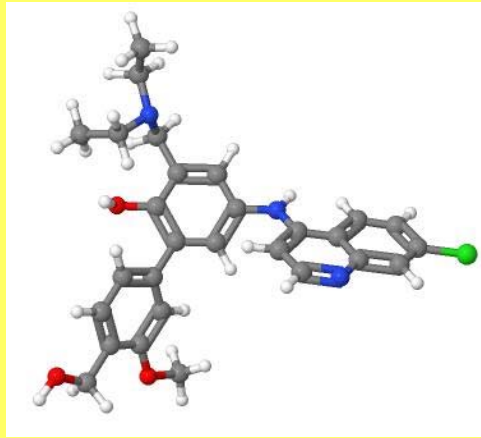
Кристалічна структура головної протеази SARS-CoV-2 (PDB код: 6LU7) у комплексі з інгібітором **PRD_002214**

Пошук антивірусних агентів для лікування COVID-19



Хімічна будова ліганду **PRD_002214**

Структура деяких відомих протівірусних агентів, з високими рівнями енергії зв'язування ліганду з ферментом та будова їх комплексу «ліганд-білок»



Основні характеристики молекулярного докінгу (протеаза 6LU7) відомих сполук, що проявляють протівірусну активність

№	Ліганд	BAS	Енергія зв'язування (ккал/моль)	cLogP	TPSA (Å ²)
1	PRD_002214 (ліганд 6LU7)	-13	-21.6	1.57	197.8
2	Фавіпіравір	-13	-8.1	-0.81	89.1
3	FGI-103	-16.6	-16.7	3.05	141.6
4	FGI-104	-23.2	-18.9	5.78	77.9
5	FGI-106	-6.9	-20.4	5.28	56.3
6	LJ-001	-21.1	-16.6	3.63	35.1