

## **Использование компьютерного моделирования для разработки лекарственных препаратов**

Одной из важных и интересных проблем современной науки является поиск и разработка новых лекарств. В чем заключается основной принцип создания лекарств?

Для многих болезней известны белки, которые определяют весь ход заболевания. Эти белки могут служить мишенями для лекарственных веществ - лигандов, которые связываются с активными центрами белков и изменяют их работу. Разработка новых соединений и составляет ключевой этап в создании лекарств.

С конца 80х годов прошлого века для поиска новых химических соединений использовался метод высокопроизводительного скрининга, или перебора. Суть этого метода заключается в том, что происходит перебор большого количества соединений и отбор тех, которые наилучшим образом соединяются с данным белком-мишенью.

Современный аналог высокопроизводительного перебора – виртуальный скрининг, проводится с использованием суперкомпьютеров и позволяет перебирать десятки тысяч соединений из баз данных.

Каким же образом проводится поиск лигандов? Для поиска лигандов используют методы молекулярного моделирования, главным из которых является докинг. Докинг – это поиск положения молекулы лиганда в активном центре белка-мишени, которое соответствует наибольшей энергии связывания лиганда с белком. Чем сильнее лиганд связывается с белком, тем лучше будет лекарство на его основе. С математической точки зрения – это поиск глобального минимума свободной энергии.

Как известно, наиболее выгодная конформация молекулы – конформация с наименьшей энергией. Для расчета этой энергии нужно иметь представление о межмолекулярных и внутримолекулярных взаимодействиях. Созданы программы, которые моделируют эти взаимодействия (например, программа SOL). В программе SOL используется модель “силового поля” MMFF94. Это поле представляет собой набор классических потенциалов. Полная потенциальная энергия системы равна сумме энергии электростатического взаимодействия между атомами, энергии взаимодействия Ван-дер-Ваальса, энергии растяжения связи, энергии деформации валентного угла, энергии перекрестного взаимодействия (она обусловлена одновременным растяжением связи и деформацией валентного угла), энергии вращения вокруг связи и энергии взаимодействия, обусловленной выходом атома из плоскости (угол Вильсона – угол между связью и плоскостью). Расчет этих сил проводят в два этапа. Первый этап заключается в типизации атомов. Каждому атому приписывается тип, который зависит от порядкового номера этого атома в таблице Менделеева и от локального химического окружения этого атома (например, углерод С может быть алкильный,

винильный, ароматический и т.д.). Второй этап – генерация всех групп атомов. Группы составляют для расчета длины связей (их также используют для расстановки парциальных зарядов на атомах) и различных углов (валентного, торсионного и угла Вильсона). Величины этих сил определяются с учетом типа атома и типа химической связи (одинарная, двойная, тройная).

Расстановку силовых параметров на основе силового поля MMFF94 производит программа FARS (Fire Algorithm for Rings Search).

В свободной энергии образования комплекса белок-лиганд есть две составляющие: энтальпийная и энтропийная. Энтальпийная составляющая определяется потенциальной энергией взаимодействия белка и лиганда (электростатические и Ван-дер-Ваальсовы взаимодействия между белком и лигандом и энергия внутреннего напряжения лиганда) с учетом влияния растворителя. Энтропийная составляющая учитывается путем добавления положительного слагаемого (его величина пропорциональна числу вращательных степеней свободы лиганда).

В процессе докинга белок представляется в виде жёсткой конструкции. Атомам белка присписываются типы и они создают вокруг себя поля (электростатическое, Ван-дер-Ваальсово), атомы лиганда под воздействием этих полей приобретают энергию, эти энергии суммируются. Внутренняя энергия напряжения лиганда – это сумма потенциалов атомов лиганда в соответствии с силовым полем.

Программа докинга разбивается на две стадии: первая – поиск наилучшего положения лиганда и вторая - оценка свободной энергии связывания белка с лигандом в найденном оптимальном положении.

На сегодняшний день одним из наиболее успешных алгоритмов поиска глобального минимума является генетический алгоритм. Этот алгоритм используется в программе SOL.

Главная задача этого алгоритма: оптимизировать положение лиганда таким образом, чтобы общая энергия была минимальной. При этом оптимизируются внутренние степени свободы лиганда (они отвечают за внутреннюю энергию напряжения лиганда) и степени свободы, связанные с положением лиганда в активном центре белка-мишени (они отвечают за энергию лиганда в поле белка).

В чем заключается суть этого алгоритма? Он моделирует процесс эволюции по Дарвину. Есть популяция особей – лигандов. Естественный отбор отбирает особи с минимальной полной энергией лиганда. Генотип каждой особи-лиганда – это хромосома. Число генов в хромосоме – это число степеней свободы лиганда. Величина каждого гена соответствует степени свободы лиганда. Таким образом, хромосома однозначно определяет положение лиганда в пространстве. Положение лиганда в пространстве – фенотип.

Путем некоторых математических преобразований проводится перевод генотипа в фенотип. Затем для каждого фенотипа может быть вычислена полная энергия.

Первоначально популяция особей-лигандов создается заполнением генов всех хромосом при помощи генератора случайных чисел. После этого подсчитывается энергия для каждой особи, лучшие особи с минимальной энергией отбираются и формируют новое поколение. С новым поколением можно провести следующие операции. Кроссинговер – создание новой хромосомы из двух родительских путем случайного объединения их генов. Также на особи-лиганды можно подействовать оператором мутации, который случайно изменяет значение гена в хромосоме. Часть особей – с наименьшей энергией – не изменяют (прямой перенос), чтобы сохранить лучшие решения.

Чем удобен генетический алгоритм? Дело в том, что найти локальный минимум энергии конформации молекулы довольно просто, достаточно немного улучшать уже найденные решения. Но генетический алгоритм осуществляет процессы кроссинговера и сильные мутации, что позволяет найти именно глобальный минимум, который может очень далеко отстоять от локального минимума и соответствовать совсем другой конформации молекулы.

Разработанная программа докинга SOL успешно применялась для разработки прямых ингибиторов тромбина. Нарушение процесса свертываемости крови – одна из распространенных проблем в современной медицине. Ключевым ферментом в системе свертываемости крови является тромбин. Он активирует превращение растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин, который и составляет основу тромба. Поэтому наиболее очевидный путь предотвращения тромбообразования – это ингибирование тромбина. В настоящее время в медицинской практике для этих целей используется гепарин. Но гепарин лишь активирует природный ингибитор тромбина – антитромбин АТIII. Поэтому при недостатке антитромбина введение гепарина не подавляет активность тромбина. Следовательно, поиск прямого ингибитора тромбина является очень важной задачей.

В результате исследования было рассмотрено около шести тысяч потенциальных ингибиторов тромбина, для них был проведен докинг и оценена энергия связывания. При этом первый ингибитор был синтезирован с двадцатой попытки. Таким образом, вместо экспериментального перебора шести тысяч соединений было синтезировано всего двадцать. Это очень сократило и время, и затраты на разработку.

Другой областью применения докинга является разработка синтетических вакцин. Цель – выявить эпитопы возбудителя (они наиболее сильно связываются с белками главного комплекса гистосовместимости МНС). Тогда можно будет вместо введения в организм возбудителя вводить искусственно синтезированные эпитопы.

Программа SOL позволяет позиционировать лиганды в белки-мишени с высокой точностью. Но модель силового поля, описанная выше, является упрощенной схемой описания меж- и

внутримолекулярных взаимодействий. Для достижения большей точности моделирования следует использовать методы квантовой химии. Естественно, такие сложные вычисления можно проводить только на суперкомпьютерах.

Методами квантовой химии был разработан класс ингибиторов интегразы ВИЧ (этот белок играет ключевую роль в репликации вируса в организме). При связывании этих ингибиторов с белками важную роль играет образование хелатных (координационных) связей. Эти связи образуются только при определенной конформации молекул, которые можно рассчитать с помощью очень точных квантово-механических расчетов. Для таких расчетов необходимо применение суперкомпьютеров.

Таким образом, усовершенствование методов компьютерного моделирования и прогресс в создании новых суперкомпьютеров для реализации этого моделирования позволит существенно упростить процесс и повысить эффективность разработки новых лекарств.

#### Список литературы:

1. Садовничий В. А., Сулимов В. Б. Суперкомпьютерные технологии в медицине
2. Григорьев Ф. В., Романов А.Н., Кондакова О. А., Лущекина С. В., Сулимов В. Б. Алгоритм расстановки силовых параметров на атомах органических молекул и белков в рамках силового поля MMFF94 // Вычислительные методы и программирование. 2006. Т.7 128-136
3. Романов А. Н., Кондакова О. А., Григорьев Ф. В., Сулимов А. В., Лущекина С. В., Мартынов Я. Б., Сулимов В. Б. Компьютерный дизайн лекарственных средств: программа докинга SOL // Вычислительные методы и программирование. 2008. Т.9 213-233
4. Тиноко И., Зауэр К., Вэнг Дж., Паглиси Дж. Физическая химия. Принципы и применение в биологических науках. Москва: Техносфера, 2005