

Шаладонова М. И.

КОМПЬЮТЕРНЫЕ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ГЕНЕРАЦИИ КОНФОРМАЦИЙ МОЛЕКУЛ-ПОТЕНЦИАЛЬНО НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Научный руководитель канд. хим. наук, доц. Диченко Я. В.

*Республиканское производственное унитарное предприятие «АКАДЕМФАРМ»,
г. Минск*

Биологическая активность лекарственного вещества определяется одной, так называемой «биоактивной» конформацией его молекул, которую необходимо обнаружить среди множества всех низкоэнергетических конформаций. Поиск молекул с такой конформацией для многих химических соединений является одним из важнейших этапов при компьютерном дизайне лекарственных препаратов. Основываясь на сведениях об активной конформации, можно сконструировать новые, наиболее эффективные биологически активные лиганды для определенной рецепторной системы. Экспериментальные методы, например, как ИК и ЯМР, предоставляют информацию лишь об одной или нескольких конформациях искомого вещества, в то время как более развернутая картина конформационного пространства молекулы может быть получена исключительно теоретическими методами, основы которых применяются в компьютерных программах.

Проведен сравнительный анализ компьютерных программ – генераторов конформаций лигандов, которые наиболее часто используются в хемоинформатике и биоинформатике, а именно: OMEGA, CORINA, FROG2, VegaZZ, AVOGADRO. Представленные программы сравнивались относительно их доступности для пользователя, скорости генерации конформаций, способности каждой программы генерировать конформации для циклических соединений и стереоизомеров. Также было приведено сравнение программ исходя из удобства их интерфейса, требований к программному обеспечению, реализованным в программах математическим методам, формату входных и выходных данных. Для полноты сравнения были проанализированы научные статьи зарубежных литературных источников, а также информационные интернет-ресурсы.

В результате изучения и анализа информации о программах для использования в качестве наиболее оптимальной можно рассматривать программу для генерации конформаций FROG2 ввиду ее следующих характеристик: доступности (программа является не коммерческой), способности генерировать конформации для циклических молекул, стереоизомеров, удобства интерфейса; высокой скорости генерации конформаций. Сгенерированные в программе FROG2 конформации могут быть проанализированы в самой программе по количеству и их энергетическим характеристикам. Также программа FROG2 продемонстрировала приемлемые и сопоставимые характеристики среднеквадратичного отклонения (RMSD) при её сравнении с коммерчески доступной программой OMEGA, разработанной американской компанией OpenEye Scientific Software Inc. Таким образом, программа FROG2 позволяет получить необходимое количество конформаций для лигандов, в виде определенных файловых форматов, которые, в свою очередь, могут использоваться как входные данные для других программ, позволяющих рассчитать дескрипторы химической структуры конформаций. Структурные дескрипторы играют важную роль при оценке прочности связывания исследуемого соединения с молекулой-биомишенью. Дескрипторы электронных эффектов описывают ионизацию или полярность соединений. Дескрипторы липофильности позволяют произвести оценку способности растворяться в жирах, то есть характеризует способность потенциального лекарственного препарата преодолевать клеточные мембраны и разного рода биологические барьеры. Полученные дескрипторы сгенерированных конформаций необходимы для дальнейшей оценки биологической активности соединения – потенциального активно действующего вещества при разработке нового лекарственного препарата