

СКАФФОЛД-БЕРЕЖЛИВАЯ РАЗРАБОТКА ЛЕКАРСТВ ДЛЯ МАЛЫХ МЕДХИМИЧЕСКИХ УНИВЕРСИТЕТСКИХ ГРУПП С ПРИМЕНЕНИЕМ АНАЛИЗА ВКЛАДОВ ФРАГМЕНТОВ

Д.А. Шульга, Н.Н. Иванов, В.А. Палюлин

Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Среди существенных контрмер, предлагаемых против известного “снижения производительности исследований и разработки” в области разработки лекарств, можно особо выделить подход, основанный на фрагментной разработке лекарств (FBDD), а также выстраивание широкой сети коллабораций в рамках модели “Открытых инноваций”. В частности, малые медицинско-химические университетские группы (ММУГ) начали принимать активное участие в процессе разработки лекарств.

ММУГ, как правило, сфокусированы на и обладают наибольшей компетенцией в синтезе определенных химических фрагментов, которые могут быть использованы в качестве скаффолдов для новых лекарств. Несмотря на то, что фокус на определенном скаффолде естественным образом соотносится с фрагментным подходом (FBDD), сами классические инструменты фрагментного подхода подразумевают использование дорогостоящих экспериментальных методов установления геометрии и энергии связывания фрагментов, как правило недоступных таким группам. Поэтому в большинстве случаев ММУГ стартуют не с фрагментов как таковых, а с малых молекул, содержащих эти фрагменты наряду с другими заместителями, которые демонстрируют экспериментальную активность на уровне соединения хита. Однако дальнейшая систематическая разработка сталкивается с трудностями, вызванными недостатком информации относительно предполагаемых мод связывания молекул с мишенью, а также понимания, насколько существенную роль в связывании и активности играет выделенный скаффолд.

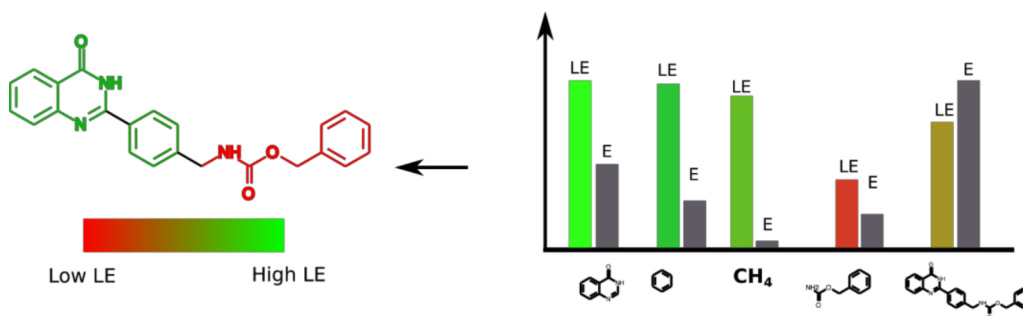


Рисунок. Пример выделения вкладов фрагментов лиганда на основании его позиции связывания с молекулярной мишенью.

Мы предлагаем *in silico* подход, в котором молекула лиганда разбивается на фрагменты с последующей оценкой вклада каждого фрагмента (в позиции лиганда) в общую энергию связывания лиганда при помощи оценочных функций (Рисунок). Используя гипотезу о том, что определенные фрагменты (предпочтительно и выделенный скаффолд) вносят наибольший вклад в аффинность, тогда как остальные фрагменты обеспечивают селективность и благоприятные ADMET свойства, ММУГ способны разумно и последовательно генерировать новые структуры, в которых вклад скаффолда существенен, а его позиция в сайте связывания с большей вероятностью сохранится при последующих модификациях структуры. Мы демонстрируем полезность предлагаемого подхода анализа вкладов фрагментов на нескольких примерах и очерчиваем перспективы дальнейшего развития подхода.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (проект № 14-03-32096).