

Использование нового представления 3d фармакофоров для виртуального скрининга

Научный руководитель – Маджидов Тимур Исмаилович

Кутлушина Алина Ураловна

Студент (магистр)

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Химический институт им. А.М.

Бутлерова, Казань, Россия

E-mail: alina.kutlushina@pharminnotech.com

Фармакофорные модели уже долгое время успешно используются для виртуального скрининга. Существует два способа их получения - один, основанный на структуре комплекса лиганд-белок, второй, основанный только на структуре лигандов. Второй подход может быть применен к значительно большему числу задач, т.к. структура мишеней не всегда известна. На данный момент существуют инструменты для моделирования 3D фармакофоров и виртуального скрининга (Topomer Search, Unity, LigandScout, Surflex-Sim, MOE, Galahad, GASP, DiscoTech и другие), и все они коммерческие.

Мы предлагаем новый подход представления 3D фармакофоров, который может быть использован для получения фармакофорных моделей, основываясь только на структуре лигандов. В рамках этого подхода 3D фармакофор представляется в виде хэша, кодирующего его топологию, и знака стереоконфигурации, позволяющего отличить энантиомерные конфигурации. Хэш генерируется из уникальной фармакофорной подписи, получаемой на основании рассмотрения фармакофора как полного графа. Вершинами графа могут выступать шесть типов фармакофорных центров: Н-акцептор, Н-донор, центры положительного и отрицательного заряда, гидрофобный и ароматический центры. Для нечеткого представления фармакофоров, расстояния между фармакофорными центрами в полном графе дискретизируются с определенным шагом (2 Å).

Процедура построения 3D фармакофорных моделей на основе структур лигандов состоит из нескольких стадий. На первом этапе осуществляется генерация стереоизомеров и конформеров, для которых генерируются 3D фармакофоры. После этого для фармакофоров из тренировочного набора генерируются клики, включающие от четырех до восьми фармакофорных центров. Информация о клике хранится в виде хеш-таблицы. Считается, что если две клики имеют одинаковую пространственную структуру, то их хеши и знаки стереоконфигурации будут совпадать. Основываясь на этом принципе, определяются модели, которые максимально часто встречаются в тренировочном наборе среди активных молекул и не встречаются среди неактивных. Далее осуществляется валидация полученных моделей на внешнем наборе данных и рассчитываются точность (precision) и полнота (recall), которые и определяют качество моделей.

Предложенная процедура была применена к выборке антагонистов фибриногеновых рецепторов, которая ранее уже была использована для моделирования с использованием молекулярного докинга и других фармакофорных подходов. Лучшие из полученных 3D фармакофорных моделей содержали пять или шесть элементов (точность 0,9, полнота 0,45) и хорошо согласовывались с результатами, полученными ранее другими подходами.

Источники и литература

- 1) Vuorinen A., Schuster D. Methods for generating and applying pharmacophore models as virtual screening filters and for bioactivity profiling // Methods. - 2015. С. 113-134