 © Авторы статьи / Authors of the article

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ХИМИЯ, ФАРМАКОГНОЗИЯ/PHARMACEUTICAL CHEMISTRY, PHARMACOGNOSY

DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.141.10 EDN: PAOHGN

МЕТОДОЛОГИЯ ВИРТУАЛЬНОГО СКРИНИНГА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ: СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ И ПРИМЕНЕНИЕ

Научная статья

Кисиева М.Т.[1,] *, Альборов Р.С.[2], Бидарова Ф.Н.[3]
[1] ORCID : 0000-0002-0960-0980;
[2] ORCID : 0009-0008-5002-1965;
[3] ORCID : 0000-0002-6346-9872;
[1, 2, 3] Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (mananakisieva[at]mail.ru)

Предложена: 28.11.2023; Принята: 09.02.2024; Опубликована: 18.03.2024

Аннотация

Настоящее исследование посвящено анализу актуальных методов виртуального скрининга в рамках процесса разработки лекарственных препаратов. В данной статье рассматриваются основные принципы и техники виртуального скрининга, включая те, которые базируются на структуре известных активных соединений и биомиметических структурах. Эти методы направлены на выявление потенциально перспективных молекул из обширных химических библиотек в качестве компонентов лекарственных средств.

Благодаря прогрессу в области высокоэффективных вычислений в настоящее время стало возможным проведение виртуального скрининга в относительно короткие временные рамки. Задачи, решаемые методами виртуального скрининга, могут быть разнообразны по своей специфике и представляют особый интерес для разработки лекарственных средств.

Ключевые слова: виртуальный скрининг, методология компьютерного дизайна лекарственных средств, молекулярный докинг.

VIRTUAL DRUG SCREENING METHODOLOGY: CURRENT METHODS AND APPLICATIONS

Research article

Kisieva M.T.[1,] *, Alborov R.S.[2], Bidarova F.N.[3]
[1] ORCID : 0000-0002-0960-0980;
[2] ORCID : 0009-0008-5002-1965;
[3] ORCID : 0000-0002-6346-9872;
[1, 2, 3] North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russian Federation

* Corresponding author (mananakisieva[at]mail.ru)

Suggested: 28.11.2023; Accepted: 09.02.2024; Published: 18.03.2024

Abstract

The present study is dedicated to the analysis of current virtual screening methods within the drug development process. This article reviews the basic principles and techniques of virtual screening, including those based on the structure of known active compounds and biomimetic structures. These techniques aim to identify potentially promising molecules from extensive chemical libraries as drug components.

Due to advances in high-performance computing, it is now possible to perform virtual screening in a relatively short time frame. The tasks solved by virtual screening methods can be diverse in their specificity and are of particular interest for drug development.

Keywords: virtual screening, computer-aided drug design methodology, molecular docking.

Введение

Настоящее исследование посвящено анализу актуальных методов виртуального скрининга в рамках процесса разработки лекарственных препаратов. В данной статье рассматриваются основные принципы и техники виртуального скрининга, включая те, которые базируются на структуре известных активных соединений и биомиметических структурах. Эти методы направлены на выявление потенциально перспективных молекул из обширных химических библиотек в качестве компонентов лекарственных средств.

Благодаря прогрессу в области высокоэффективных вычислений в настоящее время стало возможным проведение виртуального скрининга в относительно короткие временные рамки. Задачи, решаемые методами виртуального скрининга, могут быть разнообразны по своей специфике и представляют особый интерес для разработки лекарственных средств.

Основные результаты

Существуют две широкие категории методов скрининга: лигандные и структурные [15].

 © Авторы статьи / Authors of the article

Лиганд-ориентированный виртуальный скрининг основан на принципе сходства, который утверждает, что подобные соединения вызывают подобные биологические эффекты [5], [17]. Эта концепция зависит от одного или нескольких экспериментально выявленных «хитов». Библиотеки данных с большим количеством лигандов можно эффективно просматривать на предмет соединений, подобных по химическим свойствам, что приводит к выявлению потенциально активных соединений. Основное различие между различными методами виртуального сканирования на основе лигандов заключается в мере сходства, которая варьируется от двумерных дескрипторов, в частности отпечатков, до сравнений формы и трехмерных дескрипторов, например, с использованием фармакофоров. Дескрипторы, производные из двумерного структурного представления молекулы, популярны в лиганд-ориентированном скрининге благодаря своей эффективности и простоте [6], [8]. Иногда можно выявить подструктуры, которые часто связываются с определенными типами или семействами рецепторов. Затем поиск подструктур можно использовать для фильтрации лигандов и выявления соединений, содержащих данные подструктуры. Этот тип поиска также используется для фильтрации выделенных соединений, например, содержащих реакционноспособные группы лигандов, связанные с токсичностью или метаболической нестабильностью. Среди наиболее широко применяемых техник для поиска сходства являются молекулярные отпечатки. Предполагается, что два соединения считаются похожими, если они содержат похожие подструктуры. Молекулярные отпечатки хранятся в виде битовых строк, где для каждого лиганда записывается отсутствие («0») или наличие («1») списка подструктур. Сходство между двумя молекулами вычисляется путем сравнения индивидуальных битов их битовых строк и применения индексов сходства, таких как коэффициент Жаккара [16].

Молекулярные отпечатки рассчитываются либо на основе предопределенной библиотеки подструктур, например путем перебора всех фрагментов в библиотеке лигандов, содержащих от N_{min} до N_{max} атомов. Отпечатки на основе предопределенных библиотек имеют преимущество в создании сравнительно коротких отпечатков, но могут пренебрегать структурными элементами, которые критичны для дифференциации лигандов в пределах конкретного набора данных [8].

В связи с увеличивающимися объемами общедоступных данных высокопроизводительного сканирования и аннотированных баз данных аффинности белок-лиганд и биологической активности, методы машинного обучения стали популярными в контексте виртуального скрининга. Методы, такие как метод опорных векторов, байесовские методы или деревья решений, разделяют активные соединения от неактивных, используя молекулярные дескрипторы в процессе обучения и оперируя полученными моделями для поиска новых активных соединений [7], [9].

Структурно-ориентированные методы включают в себя различные вычислительные методики, учитывающие структуру рецептора, являющегося молекулярной мишенью для исследуемых активных лигандов. Некоторые из этих методов включают молекулярный докинг, предсказание фармакофора на основе структуры и моделирование молекулярной динамики [3]. Структурно-ориентированные методы виртуального скрининга представляют собой набор вычислительных стратегий, направленных на исследование молекулярных взаимодействий между лигандами (активными соединениями) и рецепторами (белковыми мишенями) с учетом трехмерной структуры последних [1], [6], [11].

Одним из основных методов в этом подходе является молекулярный докинг, который широко применяется в виртуальном скрининге из-за своей вычислительной эффективности. Молекулярный докинг включает в себя два основных этапа: позиционирование и оценку. На первом этапе происходит поиск оптимального положения лиганда внутри активного сайта белка путем проб и ошибок с различными конформациями. На втором этапе используется скоринговая функция для оценки энергетической выгоды каждой конформации и ранжирования лигандов по их связыванию с рецептором. Существует несколько категорий алгоритмов для поиска оптимальных конформаций в молекулярном докинге. Систематические методы, такие как метод грубой силы (brute-force) представляющий из себя последовательный перебор, рассматривающий множество конформаций, включая вращения вокруг торсионных связей молекулы. Однако, из-за экспоненциального роста числа конформаций, такой подход может столкнуться с проблемой чрезмерного числа вариантов лигандов. В ответ на это были разработаны альтернативные методы, такие как фрагментарно-ориентированная инкрементальная конструкция и алгоритмы размещения и соединения, которые преодолевают проблему комбинаторного взрыва конформаций [4].

Стохастические методы, включая методы Монте-Карло и генетические алгоритмы, генерируют новые конформации на основе предыдущих, используя случайные изменения в дихедральных углах и трансляционных/вращательных степенях свободы [2], [10]. Энергетическая оценка происходит на основе вероятностных распределений Больцмана. Примеры программ, использующих стохастические методы, включают AutoDock, GOLD, ICM и MOE-Dock.

Таблица 1 - Сравнительная характеристика методов виртуального скрининга ЛС

DOI: https://doi.org/10.23670/IRJ.2024.141.10.1

Метод виртуального скрининга	Принцип работы	Преимущества	Недостатки
Лиганд-ориентированный скрининг	Фокусируется на поиске лигандов (молекул, обладающих химическими свойствами) для взаимодействия с	Позволяет исследовать большие химические библиотеки. Может быть эффективен, когда структура белка не	Может игнорировать важные структурные особенности белка. Работает лучше, когда есть хороший лиганд с известной активностью.

 © Авторы статьи / Authors of the article

Метод виртуального скрининга	Принцип работы	Преимущества	Недостатки
	целевым белком.	полностью известна.	
Структурно-ориентированный скрининг	Основан на использовании трехмерной структуры целевого белка для поиска молекул, подходящих по форме и взаимодействующих с конкретными сайтами.	Учитывает структурные особенности активного сайта белка. Может обнаруживать новые лиганды, неизвестные из ранее проведенных экспериментов.	Требует полной или частичной структуры белка. Может быть менее эффективным, когда активный сайт малоподвижен или изменчив.

Заключение

Виртуальный скрининг будет становиться все более важным инструментом для исследования биологически значимого химического пространства. Виртуальный скрининг обрабатывает большие библиотеки и любые рецепторы с известной структурой практически без финансовых затрат. Можно отметить более высокие уровни «попаданий» и лучшие прогнозы конформационных моделей, которые являются первыми и наиболее важными целями виртуального скрининга. Структуры рецепторов уже доступны через банк данных белков или PDB (для экспериментальных структур) и через базы данных, такие как MODBASE (для большего числа структур из компьютерного моделирования) [13], [14].

Благодарности

Авторы выражают искреннюю благодарность и глубокую признательность Кисиевой М.Т., Бидаровой Ф.Н. за внимание и поддержку, оказанную в процессе данного исследования.

Acknowledgement

Authors express their sincere gratitude and deep appreciation to Kisieva M.T., Bidarova F.N. for the attention and support given during the process of this research.

Конфликт интересов

Не указан.

Conflict of Interest

None declared.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Virtual Screening in Drug Discovery (1st ed.) / Ed. by J. Alvarez, B. Shoichet // CRC Press. — 2005. — URL: https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/9781420028775/virtual-screening-drug-discovery-juan-alvarez-brian-shoichet (accessed: 04.11.2023)

2. Vermeulen E. How to Optimise Drug Study Design: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Studies Introduced to Paediatricians / E. Vermeulen, J.N. van den Anker, O.D. Pasqua [et al.] // Journal of Pharmacy and Pharmacology. — 2017. — Vol. 69. — Iss. 4. — P. 439-447. — URL: https://academic.oup.com/jpp/article/69/4/439/6127811 (accessed 22.10.2023). — DOI: 10.1111/jphp.12637

3. Ferreira L.G. Molecular Docking and Structure-based Drug Design Strategies / L.G. Ferreira, R.N. Dos Santos, G. Oliva [et al.] // Molecules. — 2015. — № 20(7). — P. 13384-421. — URL: https://www.mdpi.com/1420-3049/20/7/13384 (accessed 11.11.2023). — DOI: 10.3390/molecules200713384.

4. Guha R. On Exploring Structure-activity Relationships / R. Guha // Methods Mol Biol. — 2013. — № 993. — P. 81-94. — URL: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-62703-342-8_6 (accessed: 22.10.2023). — DOI: 10.1007/978-1-62703-342-8_6.

5. Hage-Melim L.I.D.S. Virtual Screening, ADME/Tox Predictions and the Drug Repurposing Concept for Future Use of Old Drugs against the COVID-19 / L.I.D.S. Hage-Melim, L.B. Federico, N.K.S. de Oliveira [et al.] // Life Sci. — 2020. — № 256. — 117963. — URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002432052030713X (accessed: 11.11.2023). — DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117963

6. Hu B. PharmDock: a Pharmacophore-based Docking Program / B. Hu, M.A. Lill // J Cheminform. — 2014. — № 6(14). — URL: https://jcheminf.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-2946-6-14#citeas (accessed: 12.10.2023). — DOI: 10.1186/1758-2946-6-14

7. Jiménez J. DeepSite: Protein-binding Site Predictor Using 3D-convolutional Neural Networks / J. Jiménez, S. Doerr, G. Martínez-Rosell [et al.] // Bioinformatics. — 2017. — № 33(19). — P. 3036-3042. — URL: https://academic.oup.com/bioinformatics/article/33/19/3036/3859178 (accessed: 11.11.2023). — DOI: 10.1093/bioinformatics/btx350.

8. Kainrad T. LigandScout Remote: A New User-Friendly Interface for HPC and Cloud Resources / T. Kainrad, S. Hunold, T. Seidel [et al.] // J Chem Inf Model. — 2019. — № 59(1). — P. 31-37. — URL: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jcim.8b00716 (accessed: 22.10.2023). — DOI: 10.1021/acs.jcim.8b00716.

 © Авторы статьи / Authors of the article

9. Kortagere S. Methods in Molecular Biology / S. Kortagere // Silico Models for Drug Discovery. — 2013. — Vol. 993. — P. 1-12. — URL: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-62703-342-8_1 (accessed: 10.11.2023). — DOI: 10.1007/978-1-62703-342-8_1

10. Meng X.Y. Molecular Docking: a Powerful Approach for Structure-based Drug Discovery / X.Y. Meng, H.X. Zhang, M. Mezei [et al.] // Curr Comput Aided Drug Des. — 2011. — № 7(2). — P. 146-57. — URL: https://www.eurekaselect.com/article/19093 (accessed: 11.11.2023). — DOI: 10.2174/157340911795677602.

11. Mohan A. Structure-based Virtual Screening, in Silico Docking, ADME Properties Prediction and Molecular Dynamics Studies for the Identification of Potential Inhibitors against SARS-CoV-2 Mpro / A. Mohan, N. Rendine, M.K.S. Mohammed [et al.] // Mol Divers. — 2022. — № 26. — P. 1645-1661. — URL: https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-021-10298-0 (accessed: 12.11.2023). — DOI: 10.1007/s11030-021-10298-0.

12. Pinzi L. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery / L. Pinzi, G. Rastelli // Int J Mol Sci. — 2019. — № 20(18). — P. 4331. — URL: https://www.mdpi.com/1422-0067/20/18/4331 (accessed 01.11.2023). — DOI: 10.3390/ijms20184331.

13. Shoichet B.K. Virtual Screening of Chemical Libraries / B.K. Shoichet // Nature. — 2004. — № 432(7019). — P. 862-865. — URL: https://www.nature.com/articles/nature03197 (accessed: 12.11.2023). — DOI: 10.1038/nature03197

14. Trott O. AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading / O. Trott, A.J. Olson // J Comput Chem. — 2010. — № 31(2). — P. 455-461. — URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcc.21334 (accessed: 11.11.2023). — DOI: 10.1002/jcc.21334.

15. Virtual Screening for Bioactive Molecules / Ed. by H.-J. Böhm, G. Schneider. — 2000. — URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9783527613083 (accessed: 28.10.2023). — DOI: 10.1002/9783527613083

16. Willett P. Similarity-based Approaches to Virtual Screening / P. Willett // Biochem Soc Trans. — 2003. — № 31. — Pt. 3. — P. 603-606. — URL: https://portlandpress.com/biochemsoctrans/article-abstract/31/3/603/63530/Similarity-based-approaches-to-virtual-screening?redirectedFrom=fulltext (accessed: 26.10.2023). — DOI: 10.1042/bst0310603.

17. Гуреев М.А. Молекулярный докинг и его верификация в контексте виртуального скрининга / М.А. Гуреев, В.В. Кадочников, Ю.Б. Порозов. — СПб: Университет ИТМО, 2018. — 50 с. — URL: http://books.ifmo.ru/file/pdf/2377.pdf (дата обращения: 01.11.2023)

Список литературы на английском языке / References in English

1. Virtual Screening in Drug Discovery (1st ed.) / Ed. by J. Alvarez, B. Shoichet // CRC Press. — 2005. — URL: https://www.taylorfrancis.com/books/mono/10.1201/9781420028775/virtual-screening-drug-discovery-juan-alvarez-brian-shoichet (accessed: 04.11.2023)

2. Vermeulen E. How to Optimise Drug Study Design: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Studies Introduced to Paediatricians / E. Vermeulen, J.N. van den Anker, O.D. Pasqua [et al.] // Journal of Pharmacy and Pharmacology. — 2017. — Vol. 69. — Iss. 4. — P. 439-447. — URL: https://academic.oup.com/jpp/article/69/4/439/6127811 (accessed 22.10.2023). — DOI: 10.1111/jphp.12637

3. Ferreira L.G. Molecular Docking and Structure-based Drug Design Strategies / L.G. Ferreira, R.N. Dos Santos, G. Oliva [et al.] // Molecules. — 2015. — № 20(7). — P. 13384-421. — URL: https://www.mdpi.com/1420-3049/20/7/13384 (accessed 11.11.2023). — DOI: 10.3390/molecules200713384.

4. Guha R. On Exploring Structure-activity Relationships / R. Guha // Methods Mol Biol. — 2013. — № 993. — P. 81-94. — URL: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-62703-342-8_6 (accessed: 22.10.2023). — DOI: 10.1007/978-1-62703-342-8_6.

5. Hage-Melim L.I.D.S. Virtual Screening, ADME/Tox Predictions and the Drug Repurposing Concept for Future Use of Old Drugs against the COVID-19 / L.I.D.S. Hage-Melim, L.B. Federico, N.K.S. de Oliveira [et al.] // Life Sci. — 2020. — № 256. — 117963. — URL: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002432052030713X (accessed: 11.11.2023). — DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117963

6. Hu B. PharmDock: a Pharmacophore-based Docking Program / B. Hu, M.A. Lill // J Cheminform. — 2014. — № 6(14). — URL: https://jcheminf.biomedcentral.com/articles/10.1186/1758-2946-6-14#citeas (accessed: 12.10.2023). — DOI: 10.1186/1758-2946-6-14

7. Jiménez J. DeepSite: Protein-binding Site Predictor Using 3D-convolutional Neural Networks / J. Jiménez, S. Doerr, G. Martínez-Rosell [et al.] // Bioinformatics. — 2017. — № 33(19). — P. 3036-3042. — URL: https://academic.oup.com/bioinformatics/article/33/19/3036/3859178 (accessed: 11.11.2023). — DOI: 10.1093/bioinformatics/btx350.

8. Kainrad T. LigandScout Remote: A New User-Friendly Interface for HPC and Cloud Resources / T. Kainrad, S. Hunold, T. Seidel [et al.] // J Chem Inf Model. — 2019. — № 59(1). — P. 31-37. — URL: https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.jcim.8b00716 (accessed: 22.10.2023). — DOI: 10.1021/acs.jcim.8b00716.

9. Kortagere S. Methods in Molecular Biology / S. Kortagere // Silico Models for Drug Discovery. — 2013. — Vol. 993. — P. 1-12. — URL: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-62703-342-8_1 (accessed: 10.11.2023). — DOI: 10.1007/978-1-62703-342-8_1

10. Meng X.Y. Molecular Docking: a Powerful Approach for Structure-based Drug Discovery / X.Y. Meng, H.X. Zhang, M. Mezei [et al.] // Curr Comput Aided Drug Des. — 2011. — № 7(2). — P. 146-57. — URL: https://www.eurekaselect.com/article/19093 (accessed: 11.11.2023). — DOI: 10.2174/157340911795677602.

11. Mohan A. Structure-based Virtual Screening, in Silico Docking, ADME Properties Prediction and Molecular Dynamics Studies for the Identification of Potential Inhibitors against SARS-CoV-2 Mpro / A. Mohan, N. Rendine, M.K.S.

 © Авторы статьи / Authors of the article

Mohammed [et al.] // Mol Divers. — 2022. — № 26. — P. 1645-1661. — URL: https://link.springer.com/article/10.1007/s11030-021-10298-0 (accessed: 12.11.2023). — DOI: 10.1007/s11030-021-10298-0.

12. Pinzi L. Molecular Docking: Shifting Paradigms in Drug Discovery / L. Pinzi, G. Rastelli // Int J Mol Sci. — 2019. — № 20(18). — P. 4331. — URL: https://www.mdpi.com/1422-0067/20/18/4331 (accessed 01.11.2023). — DOI: 10.3390/ijms20184331.

13. Shoichet B.K. Virtual Screening of Chemical Libraries / B.K. Shoichet // Nature. — 2004. — № 432(7019). — P. 862-865. — URL: https://www.nature.com/articles/nature03197 (accessed: 12.11.2023). — DOI: 10.1038/nature03197

14. Trott O. AutoDock Vina: Improving the Speed and Accuracy of Docking with a New Scoring Function, Efficient Optimization, and Multithreading / O. Trott, A.J. Olson // J Comput Chem. — 2010. — № 31(2). — P. 455-461. — URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jcc.21334 (accessed: 11.11.2023). — DOI: 10.1002/jcc.21334.

15. Virtual Screening for Bioactive Molecules / Ed. by H.-J. Böhm, G. Schneider. — 2000. — URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9783527613083 (accessed: 28.10.2023). — DOI: 10.1002/9783527613083

16. Willett P. Similarity-based Approaches to Virtual Screening / P. Willett // Biochem Soc Trans. — 2003. — № 31. — Pt. 3. — P. 603-606. — URL: https://portlandpress.com/biochemsoctrans/article-abstract/31/3/603/63530/Similarity-based-approaches-to-virtual-screening?redirectedFrom=fulltext (accessed: 26.10.2023). — DOI: 10.1042/bst0310603.

17. Gureev M.A. Molekuljarnyj doking i ego verifikacija v kontekste virtual'nogo skrininga [Molecular Docking and Its Verification in the Context of Virtual Screening] / M.A. Gureev, V.V. Kadochnikov, Ju.B. Porozov. — SPb: University ITMO, 2018. — 50 p. — URL: http://books.ifmo.ru/file/pdf/2377.pdf (accessed: 01.11.2023) [in Russian]