



МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ КАК ЭТАП РАЗРАБОТКИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

*Понамарёв Владимир Сергеевич, канд.ветеринар.наук, orcid.org/ 0000-0002-6852-3110
Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия*

РЕФЕРАТ

Целью работы является обоснование приоритетного использования методологии «молекулярного докинга» как этапа разработки новых лекарственных препаратов для ветеринарного применения с изучением основных методологических подходов.

Научная новизна публикации заключается в комплексности проводимого обзора существующих исследований в сфере новейших способов конструирования фармацевтических субстанций (в т.ч. основанных на цифровой трансформации), таких, как молекулярный докинг, с описанием основных методологических подходов и принципов. Основной авторской гипотезой данного исследования является возможность выявления наиболее перспективных подходов с точки зрения ветеринарной фармакологии для дальнейшего возможного их внедрения в отраслевую практику.

Методология поиска информации базировалась на таких общенаучных методах познания, как: обзор специализированных поисковых систем и баз научных и исследовательских данных (Scopus, WoS, PubMed) за последние 15 лет, анализ выявленных результатов, их сравнение по релевантности.

Под молекулярным докингом понимается моделирование (в т.ч. компьютерное) молекулярного взаимодействия в рамках комплиментарности и поиска оптимальных конформаций для достижения требуемого фармакологического эффекта.

Молекулярный докинг включает в себя поиск наиболее благоприятного режима или режимов связывания лиганда с клеткой-мишенью. Способ его связывания с рецептором зачастую является уникальным и определяется его переменными состояниями. Они включают в себя его положение в пространстве, ориентацию и ее конформацию (торсионные углы для каждой вращающейся связи). Каждое из этих состояний переменных описывает одну из степеней свободы в многомерном пространстве, их границы описывают степень поиска.

Под молекулярным докингом понимается моделирование (в т.ч. компьютерное) молекулярного взаимодействия в рамках комплиментарности и поиска оптимальных конформаций для достижения требуемого фармакологического эффекта.

Предложенные алгоритмы создают научную основу решения важных прикладных задач фармакологии и биоинформатики. Проанализированный подход хорошо подходит для решения задач, связанных с выполнением большого количества процедур оптимизации.

Ключевые слова: молекулярный докинг, разработка лекарственных средств, виртуальный скрининг, цифровая трансформация фармакологических исследований.

ВВЕДЕНИЕ

Разработка новых лекарственных препаратов на основе принципа «молекулярного докинга» актуализировалась в последнее десятилетие в связи с возрастающим акцентом в современной фармакологии на структурные принципы конструирования фармацевтических субстанций и превалирования их молекулярно-биологических свойств. Также данным процессам в значительной степени способствовал резкий рост доступности и мощности электронно-вычислительной техники и программного обеспечения, а также повсеместное распространение доступа к базам данных, содержащих сведения о взаимосвязи между молекулярным строением веществ и их фармако-терапевтическими свойствами [1].

Основные преимущества методик конструирования фармацевтических субстанций в соответствии с принципами «молекулярного докинга» - способность с высокой степенью достоверности определять молекулярное распознавание

между целевыми компонентами субстанции и конечными функциональными клетками-мишенями как структурно, обнаруживая вероятные способы их связывания, на основании которых могут быть сформулированы гипотезы о предполагаемых механизмах действия, в связи с чем так и энергетически, прогнозируя степень аффинности связывания, что в теории позволяет спрогнозировать степень выраженности фармакологического эффекта, взаимодействие между различными фармацевтическими субстанциями и нежелательные эффекты применения [2].

Целью работы является обоснование приоритетного использования методологии «молекулярного докинга» как этапа разработки новых лекарственных препаратов для ветеринарного применения с изучением основных методологических подходов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Научная новизна публикации заключается в комплексности проводимого обзора существующих исследований в сфере новейших способов

конструирования фармацевтических субстанций (в т.ч. основанных на цифровой трансформации), таких, как молекулярный докинг, с описанием основных методологических подходов и принципов. Основной авторской гипотезой данного исследования является возможность выявления наиболее перспективных подходов с точки зрения ветеринарной фармакологии для дальнейшего возможного их внедрения в отраслевую практику.

Методология поиска информации базировалась на таких общенаучных методах познания, как: обзор специализированных поисковых систем и баз научных и исследовательских данных (Scopus, WoS, PubMed) за последние 15 лет, из которых были выбраны информативные, анализ выявленных результатов, их сравнение по релевантности.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Стандартный алгоритм проведения молекулярного докинга представлен на рисунке 1.

Молекулярный докинг включает в себя поиск наиболее благоприятного режима или режимов связывания лиганда с клеткой-мишенью. Способ его связывания с рецептором зачастую является уникальным и определяется его переменными состояниями. Они включают в себя его положение в пространстве, ориентацию и ее конформацию (торсионные углы для каждой вращающейся связи). Каждое из этих состояний переменных описывает одну из степеней свободы в многомерном пространстве, их границы описывают степень поиска [3,4].

Все методы докинга требуют предварительного анализа для ранжирования различных кандидатов в лиганды. Оценочные функции могут быть эмпирическими, основанными на силовом поле или предварительных испытаниях, тогда как методы поиска делятся на две основные категории: систематические и стохастические. Методы систематического поиска производят выборку пространства поиска с предопределенными интервалами и являются детерминированными. Методы стохастического поиска итеративно вносят случайные изменения в переменные состоя-

ния до тех пор, пока не будет выполнен определенный пользователем критерий завершения, поэтому результат поиска варьируется [5].

Методы поиска также можно классифицировать по тому, насколько широко они исследуют пространство поиска, на локальные или глобальные [6]. Методы локального поиска имеют тенденцию находить ближайший или локальный способ оформления максимальной аффинности при наименьших затратах энергии к текущей конформации, тогда как глобальные методы направлены на поиск способа оформления максимальной аффинности при наименьших затратах энергии в пределах определенного пространства поиска. Было показано, что гибридные глобально-локальные методы поиска более эффективны, чем только глобальные методы.

В рамках взаимоисключающих подходов выделяют так называемый «жесткий» докинг, характерный для высокомолекулярных соединений, в основе которого длины связей и торсионные углы в молекулах изначально воспринимаются константными в процессе моделирования, а их конформационные изменения происходят только при взаимодействии с лигандом; и «гибкий» докинг, допускающий конформационные изменения на этапе моделирования, что наиболее точно описывает «естественное» взаимодействие лигандов с рецепторами, однако данный подход зачастую является трудновыполнимым, так как существенное увеличение степеней свободы определяет необходимость прорабатывать значительное количество конформационных изменений в процессе моделирования.

Ещё одной альтернативной методикой является определение взаимозависимости форм лиганда и рецептора (геометрическое соответствие), которая направлена на достижение их оптимального взаимодействия. При подобной реализации отличительной особенностью является изучение молекулярной поверхности рецептора с точки зрения степени её доступности для действующего лиганда, и, наоборот, изучение молекулярной поверхности лиганда в



Рисунок 1. Стандартный алгоритм проведения молекулярного докинга

связи с её соответствием поверхности рецептора. При изучении их взаимозависимости обнаруживается их оптимальное взаимоположение, а также пространственная конфигурация лиганда [7].

В научной литературе описана классификация докинга, основанная на типах молекулярных соединений, участвующих в реакции. Данный параметр является критически важным, так как в зависимости от типа соединений может изменяться алгоритм поиска конформаций. Выделяют белок-белковый докинг, в основе которого лежит теоретическое моделирование взаимодействия между несколькими белковыми структурами. В связи с тем, что для данных соединений основным параметром является взаимная структурная комплементарность, моделирование сводится к математическому аппарату интегральных преобразований Фурье [8]. Второй тип, докинг «белок-лиганд», подразумевает моделирование оптимальных конформаций для резко отличающихся между собой по размеру молекул (иногда в сотни тысяч атомов), наименьшая из которых называется лигандом, моделирование которого сводится к математическому аппарату уточнения итеративных изменений методами типа Монте-Карло [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышеописанное, можно заключить, что по итогам обзора литературных источников большинство авторов придерживаются мнения о молекулярном докинге как о совокупности процессов моделирования (в т.ч. компьютерного) молекулярного взаимодействия в рамках комплементарности и поиска оптимальных конформаций для достижения требуемого фармакологического эффекта.

Предложенные авторами алгоритмы создают научную основу решения важных прикладных задач фармакологии и биоинформатики. Проанализированный подход хорошо подходит для решения задач, связанных с выполнением большого количества процедур оптимизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фарков, М. А. Применение методов оптимизации для выполнения молекулярного докинга на графических процессорах / М. А. Фарков, А. И. Легалов // Моделирование и анализ информационных систем. – 2014. – Т. 21. – № 5. – С. 93-101. – EDN SYNAGN.
2. Farkov, M. A. Calculation of Force Field Grids

for Molecular Docking Using Graphics Processing Unit / M. A. Farkov // Journal of Siberian Federal University. Biology. – 2014. – Vol. 7. – No 1. – P. 4-13. – EDN SMFCCF.

3. Фарков, М. А. Разработка алгоритмов выполнения молекулярного докинга с использованием графических процессоров: специальность 05.13.17 "Теоретические основы информатики": автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата технических наук / Фарков Михаил Александрович. – Красноярск, 2017. – 22 с. – EDN ZQDJLZ.
4. Farkov, M. A. Application of numerical optimization methods to molecular docking on graphics processing units / M. A. Farkov, A. I. Legalov // Automatic Control and Computer Sciences. – 2016. – Vol. 50. – No 7. – P. 471-476. – DOI 10.3103/S0146411616070051. – EDN YVARKH.
5. Гуреев М.А., Кадочников В.В., Порозов Ю.Б. Молекулярный докинг и его верификация в контексте виртуального скрининга. – СПб: Университет ИТМО, 2018. – 50 с.
6. Akalin, E. Molecular modelling, dimer calculations, vibrational spectra, and molecular docking studies of 5-chlorouracil / E. Akalin, S. Celik, S. Akyuz // Zurnal Prikladnoj Spektroskopii. – 2019. – Vol. 86. – No 6. – P. 858-867. – EDN SDSMNZ.
7. Online molecular docking and analysis of biological activity of cyanuric acid derivatives / B. Sh. Ganiev, G. K. Kholikova, F. S. Aslonova, Sh. T. Khozhiev // Universum: chemistry and biology. – 2022. – No 6-4(96). – P. 12-16. – DOI 10.32743/UniChem.2022.96.6.13834. – EDN OETLWK.
8. Хмурчик, Д. А. Использование метода молекулярного докинга для оценки степени связывания белка и лиганда / Д. А. Хмурчик, А. Н. Глебов, Г. А. Прудников // Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста: Материалы V Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов, Рязань, 10–11 октября 2019 года. – Рязань: Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 2019. – С. 179-180. – EDN GFYKZL.
9. Молекулярный докинг как метод компьютерного моделирования взаимодействия лиганда с белком: Учебно-методическое пособие / Б. В. Шилов, А. Ю. Савченко, Н. С. Дубовик, А. А. Гармаш. – Москва: Национальный исследовательский ядерный университет "МИФИ", 2022. – 28 с. – ISBN 978-5-7262-2861-7. – EDN VNIRKE.

MOLECULAR DOCKING AS A STAGE IN THE DEVELOPMENT OF NEW DRUGS FOR VETERINARY USE

*Vladimir S. Ponamarev, PhD of Veterinary Sciences, orcid.org/0000-0002-6852-3110
St. Petersburg State University of Veterinary Medicine, Russia*

The aim of the work is to substantiate the application of the priority use of the "molecular docking" methodology as the development of new drugs for veterinary medicine with the study of the main methodological approaches.

Scientific novelty of the publication in the complex of studies of an observed study in the field of promising developments of pharmaceutical substances (including those based on digital transformation), such as the molecular docking method, with a description of the main clinical approaches and observations. The main author's hypothesis of this study is the possibility of the most promising approaches from the point of view of veterinary pharmacology for their stable possible application in industry practice.

The information retrieval methodology was based on such general scientific methods of cognition as: a review of specialized search engines and databases of scientific and research data (Scopus, WoS, PubMed) over the past 15 years, analysis of the identified results, and their comparison by relevance.

Molecular docking refers to modeling (including computer modeling) of molecular interaction in the context of complementarity and the search for optimal conformations to achieve the desired pharmacological effect.

Molecular docking involves finding the maximum mode or mode of binding of a ligand to a target cell. The way it

binds to receptors is often used and decides its state variables. They include its position in the cavity, its orientation and its conformation (torsion angles for each rotating). It is revealed that this leads to a description of the degree of freedom in a multidimensional space, their boundaries describe the degree of search.

Molecular docking refers to modeling (including computer modeling) of molecular interaction in the context of complementarity and the search for optimal conformations to achieve the desired pharmacological effect.

The proposed algorithms for scientific work on the consideration of applied problems of pharmacology and bioinformatics. The analyzed approach is well suited for solving the tasks.

Key words: molecular docking, drug development, virtual screening, digital transformation of pharmacological research.

REFERENCES

1. Farkov, M. A. Application of optimization methods for performing molecular docking on GPUs / M. A. Farkov, A. I. Legalov // Modeling and analysis of information systems. - 2014. - T. 21. - No. 5. - P. 93-101. - EDN SYNAGN.
2. Farkov, M. A. Calculation of Force Field Grids for Molecular Docking Using Graphics Processing Unit / M. A. Farkov // Journal of Siberian Federal University. Biology. - 2014. - Vol. 7. - No 1. - P. 4-13. - EDN SMFCCF.
3. Farkov, M. A. Development of algorithms for performing molecular docking using GPUs: specialty 05.13.17 "Theoretical foundations of informatics": dissertation abstract for the degree of candidate of technical sciences / Farkov Mikhail Aleksandrovich. - Krasnoyarsk, 2017. - 22 p. —EDN ZQDJLZ.
4. Farkov, M. A. Application of numerical optimization methods to molecular docking on graphics processing units / M. A. Farkov, A. I. Legalov // Automatic Control and Computer Sciences. - 2016. - Vol. 50. - No 7. - P. 471-476. - DOI 10.3103/S0146411616070051. - EDN YVARKH.
5. Gureev M.A., Kadochnikov V.V., Porozov Yu.B. Molecular docking and its verification in the context of virtual screening. - St. Petersburg: ITMO University, 2018. - 50 p.
6. Akalin, E. Molecular modelling, dimer calculations,

vibrational spectra, and molecular docking studies of 5-chlorouracil / E. Akalin, S. Celik, S. Akyuz // Zurnal Prikladnoj Spektroskopii. - 2019. - Vol. 86. - No 6. - P. 858-867. - EDN SDSMNZ.

7. Online molecular docking and analysis of biological activity of cyanuric acid derivatives / B. Sh. Ganiev, G. K. Kholikova, F. S. Aslonova, Sh. T. Khozhiev // Universum: chemistry and biology. - 2022. - No 6-4(96). - P. 12-16. - DOI 10.32743/UniChem.2022.96.6.13834. - EDN OETLWK.

8. Khmurchik, D. A. Using the method of molecular docking to assess the degree of protein and ligand binding / D. A. Khmurchik, A. N. Glebov, G. A. Prudnikov // Innovative technologies in medicine: the view of a young specialist: Materials V All-Russian scientific conference of young specialists, graduate students, residents, Ryazan, October 10–11, 2019. - Ryazan: Ryazan State Medical University named after Academician I.P. Pavlova, 2019. - S. 179-180. - EDN GFYKZL.

9. Shilov B.V., Savchenko A.Yu., Dubovik N.S., Garmash A.A. Molecular docking as a method of computer simulation of ligand-protein interaction: Educational and methodological guide. - Moscow: National Research Nuclear University "MEPhI", 2022. - 28 p. - ISBN 978-5-7262-2861-7. - EDN VNIRKE.

УДК 004.031.43:619

DOI: 10.52419/issn2782-6252.2022.4.107

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЛОКЧЕЙН ТЕХНОЛОГИИ В ВЕТЕРИНАРИИ

*Попова Ольга Сергеевна, канд.ветеринар.наук., доц. orcid.org/0000-0002-0650-0837
Санкт-Петербургский государственный университет ветеринарной медицины, Россия*

РЕФЕРАТ

В статье рассматриваются вопросы использования блокчейнов в различных сферах ветеринарии, включая ветеринарное образование. Так, в Российской Федерации еще 2019 создан ведомственный проект «Цифровое сельское хозяйство», который включает в себя три этапа: создание и интегрирование баз данных, внедрение модуля «Агрорешения» национальной платформы и заключительный- создание системы непрерывной подготовки специалистов сельскохозяйственных предприятий с целью формирования у них компетенций в области цифровой экономики.

Проанализирована политематическая реферативно-библиографическая база. Основное внимание уделялось таким наукометрическим базам, как: Web of Science Core Collection, Medline, PubMed, РИНЦ, а также данные портала eLIBRARY.ru. Произведена оценка статистических данных и публикационной активности авторов на предмет запроса и использования технологии блокчейн.

Целью исследования явился анализ публикационной активности авторов и релевантный поиск данных с 2019-2023г, на предмет использования блокчейн технологий в ветеринарии.

Если в 2019г., по запросу «блокчейн в ветеринарии», система выдавала 7 публикаций, за 2020г.-15 статей, 2021г- 16 статей, то в 2022г. уже 25 статей. На ноябрь 2022, в 2023 г. находится уже 4 препринта. Все эти данные свидетельствуют о том, что данная технология стремительно набирает обороты в научной сфере и многие ученые и предприниматели видят в ней большие перспективы.

Согласно проведенным исследованиям в наукометрических базах данных, и распределение их по релевантности, показало актуальность внедрения данной технологии, технологии больших баз данных, блокчейн технологий не только в ветеринарную практику, но и ветеринарное образование.

Ключевые слова: блокчейн, цифровизация, ветеринария.

ВВЕДЕНИЕ

По мере увеличения численности населения во всем мире животноводство должно максимально быстро уметь адаптироваться, чтобы

обеспечить людей не только большим объемом продукции, но и качественной. Качественной не только по вкусовым показателям, но и с точки зрения экологической безопасности. Все это за-