

УДК 547  
ББК 24.23  
Х36

**Хёльте Х.-Д.**

**Х36** Молекулярное моделирование: теория и практика [Электронный ресурс] / Х.-Д. Хёльте, В. Зиппл, Д. Роньян, Г. Фолькерс ; пер. с англ. — 3-е изд. (эл.). — Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf : 322 с.). — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. — Систем. требования: Adobe Reader XI ; экран 10".

ISBN 978-5-9963-2401-9

В научном издании, написанном учеными из Германии, Франции и Швейцарии, имеющими большую педагогическую практику, на современном уровне рассмотрены основные методы молекулярного моделирования и дизайна лекарственных веществ — бурно развивающейся области современной компьютерной химии. Изложены теоретические основы моделирования пространственной структуры малых молекул и построения зависимостей биологической активности от пространственной структуры (на основе 3D-QSAR), принципы моделирования структуры белковых молекул, методы молекулярного докинга и виртуального скрининга, принятые подходы при выборе биомишени. Приведены примеры моделирования антагонистов дофаминового рецептора D<sub>3</sub>. В настоящем издании внесены исправления, уточняющие перевод, и исправлены некоторые рисунки.

Для научных сотрудников, работающих в областях молекулярного моделирования, био- и хемоинформатики, нанотехнологий и поиска новых лекарств, а также для студентов и аспирантов.

**УДК 547  
ББК 24.23**

**Деривативное электронное издание на основе печатного аналога:** Молекулярное моделирование: теория и практика / Х.-Д. Хёльте, В. Зиппл, Д. Роньян, Г. Фолькерс ; пер. с англ. — 2-е изд. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. — 319 с. : ил. — ISBN 978-5-9963-1070-8.

**В соответствии со ст.1299 и 1301 ГК РФ при устранении ограничений, установленных техническими средствами защиты авторских прав, правообладатель вправе требовать от нарушителя возмещения убытков или выплаты компенсации**

© Originally published in the English language by WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Boschstraße 12, D-69469 Weinheim, Federal Republic of Germany, under the title «Molecular Modeling. Basic Principles and Applications». Copyright 2008 by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. All Rights Reserved. This EBook published under license with the original publisher.

© Перевод на русский язык, оформление. БИНОМ. Лаборатория знаний, 2010

ISBN 978-5-9963-2401-9

# Оглавление

Предисловие к русскому изданию .....	5
Предисловие редакторов перевода .....	6
Предисловие к третьему изданию.....	8
<b>1. Введение .....</b>	<b>9</b>
1.1. Историческая справка .....	10
1.2. Современное молекулярное моделирование — лишь отражение мира по Лукрецию или это что-то большее?.....	12
1.3. Для чего используют модели?.....	13
1.4. В молекулярном моделировании используются все четыре типа моделей .....	13
1.5. Завершающий этап: конструирование .....	14
1.6. Цель этой книги. ....	16
<b>2. Малые молекулы .....</b>	<b>17</b>
2.1. Генерация трехмерных координат. ....	17
2.1.1. Рентгеноструктурные данные .....	17
2.1.2. Библиотеки фрагментов .....	19
2.1.3. Преобразование двумерных структур в трехмерные . . . .	21
2.2. Вычислительные методы оптимизации геометрии .....	25
2.2.1. Силовые поля .....	25
2.2.2. Оптимизация геометрии .....	28
2.2.3. Методы минимизации энергии .....	29
2.2.3.1. Метод скорейшего спуска .....	29
2.2.3.2. Метод сопряженных градиентов .....	30
2.2.3.3. Метод Ньютона—Рафсона.....	30
2.2.4. Влияние зарядов и растворителя. ....	31
2.2.4.1. Растворитель как статистический континуум. . . .	33
2.2.5. Квантово-механические методы .....	33
2.2.5.1. Неэмпирические ( <i>ab initio</i> ) методы .....	34
2.2.5.2. Полуэмпирические методы молекулярных орбиталей .....	36
2.2.5.3. Комбинированные методы квантовой и молекулярной механики .....	36
2.3. Конформационный анализ .....	41
2.3.1. Конформационный анализ методом систематического поиска .....	43

2.3.2. Конформационный анализ методом Монте-Карло . . . . .	47
2.3.3. Конформационный анализ методами молекулярной динамики . . . . .	48
2.3.4. Какой метод выбрать? . . . . .	54
2.4. Потенциалы молекулярных взаимодействий . . . . .	59
2.4.1. Молекулярный электростатический потенциал . . . . .	60
2.4.1.1. Методы расчета частичных атомных зарядов . . . . .	60
2.4.1.2. Методы расчета МЭП . . . . .	65
2.4.2. Поля молекулярного взаимодействия . . . . .	69
2.4.2.1. Вычисление полей с помощью программы GRID . . . . .	69
2.4.2.2. Гидрофобные взаимодействия . . . . .	73
2.4.3. Отображение свойств на молекулярную поверхность . . . . .	76
2.5. Фармакофорный поиск . . . . .	81
2.5.1. Совмещение молекул . . . . .	81
2.5.2. Совмещение «атом-на-атом» . . . . .	83
2.5.3. Совмещение молекулярных полей . . . . .	86
2.6. Методы 3D-QSAR . . . . .	88
2.6.1. Метод CoMFA . . . . .	89
2.6.1.1. Биологические данные, используемые в 3D-QSAR. . . . .	90
2.6.1.2. Построение модели CoMFA . . . . .	90
2.6.1.3. Статистическое качество моделей CoMFA . . . . .	91
2.6.1.4. Интерпретация результатов . . . . .	92
2.6.2. Другие методы, подобные CoMFA . . . . .	93
2.6.2.1. CoMSIA . . . . .	93
2.6.2.2. GRID и GOLPE. . . . .	94
2.6.2.3. Методы, не зависящие от выравнивания . . . . .	95
2.6.3. Другие методы 3D-QSAR . . . . .	95
2.6.4. 3D-QSAR, основанный на рецепторе . . . . .	97
2.6.5. Надежность моделей 3D-QSAR . . . . .	98
<b>3. Пример моделирования малых молекул: антагонисты дофаминового рецептора подтипа D<sub>3</sub> . . . . .</b>	<b>105</b>
3.1. Модель фармакофора антагонистов D <sub>3</sub> -рецептора . . . . .	105
3.1.1. Основно-ароматический фрагмент . . . . .	111
3.1.2. Спейсер . . . . .	112
3.1.3. Амидно-ароматический фрагмент . . . . .	114
3.1.4. Конечная модель фармакофора . . . . .	114
3.1.5. Поля молекулярных взаимодействий. . . . .	115
3.2. Анализ 3D-QSAR . . . . .	116

3.2.1. Уменьшение числа переменных и регрессия частичных наименьших квадратов . . . . .	117
3.2.2. Валидация модели . . . . .	118
3.2.3. Прогноз для внешней выборки лигандов . . . . .	120
<b>4. Моделирование белков. Введение . . . . .</b>	<b>123</b>
4.1. Где и как получить информацию о белках . . . . .	123
4.2. Принципы организации структуры белков. Терминология . . . . .	127
4.2.1. Конформационные свойства белков . . . . .	128
4.2.2. Элементы вторичной структуры белков . . . . .	130
4.2.2.1. $\alpha$ -Спираль . . . . .	130
4.2.2.2. $\beta$ -Лист . . . . .	132
4.2.2.3. Петли . . . . .	133
4.2.3. Гомологичные белки. . . . .	135
4.3. Моделирование белков по гомологии . . . . .	137
4.3.1. Методы выравнивания последовательностей. . . . .	138
4.3.2. Идентификация и моделирование консервативных областей . . . . .	144
4.3.3. Конструирование переменных областей. . . . .	146
4.3.4. Моделирование боковых цепей . . . . .	147
4.3.5. Метод дистанционной геометрии . . . . .	149
4.3.6. Предсказание вторичной структуры . . . . .	150
4.3.7. Методы протягивания. . . . .	154
4.4. Процедуры оптимизации. Уточнение модели. Молекулярная динамика . . . . .	160
4.4.1. Силовые поля при моделировании белков . . . . .	160
4.4.2. Оптимизация геометрии . . . . .	161
4.4.3. Использование молекулярной динамики для уточнения модели . . . . .	163
4.4.4. Обработка сольватированных систем . . . . .	165
4.4.5. Комплексы лигандов и центров связывания . . . . .	166
4.5. Валидация моделей белков . . . . .	169
4.5.1. Stereoхимическая корректность . . . . .	169
4.5.2. Качество упаковки . . . . .	175
4.5.3. Анализ достоверности укладки . . . . .	177
4.6. Свойства белков. . . . .	183
4.6.1. Электростатический потенциал . . . . .	183
4.6.2. Потенциалы взаимодействия. . . . .	187
4.6.3. Гидрофобность . . . . .	188

<b>5. Виртуальный скрининг и докинг</b> .....	<b>191</b>
5.1. Подготовка системы.....	191
5.1.1. Подготовка библиотеки соединений.....	191
5.1.2. Представление белков и лигандов.....	196
5.1.2.1. Гибкость белка.....	196
5.1.2.2. Гибкость лиганда.....	197
5.2. Алгоритмы докинга.....	199
5.2.1. Методы постепенного конструирования.....	200
5.2.2. Генетические алгоритмы.....	201
5.2.3. Табу-поиск.....	203
5.2.4. Моделирование отжига и метод Монте-Карло.....	204
5.2.5. Методы подгонки формы.....	205
5.2.6. Другие методы.....	206
5.3. Оценочные функции.....	206
5.3.1. Эмпирические оценочные функции.....	207
5.3.2. Оценочные функции, основанные на силовых полях.....	208
5.3.3. Оценочные функции, основанные на знаниях.....	209
5.3.4. Критический обзор быстрых оценочных функций.....	210
5.4. Фильтрация результатов виртуального скрининга.....	210
5.4.1. Фильтрация по топологическим свойствам.....	210
5.4.2. Фильтрация с помощью консенсусных подходов.....	211
5.4.3. Фильтрация с помощью комбинированных вычислительных процедур.....	211
5.4.4. Фильтрация по химическому разнообразию.....	212
5.4.5. Визуальное фильтрация.....	212
5.5. Сравнение различных методов докинга и оценки.....	213
5.6. Примеры успешного применения виртуального скрининга.....	214
5.7. Перспективы.....	217
<b>6. Области применения и ограничения молекулярного докинга</b> .....	<b>229</b>
6.1. Докинг в полярные центры связывания, содержащие молекулы воды.....	230
6.2. Докинг в центры связывания, содержащие кофактор.....	236
6.3. Влияние таутомерии на результаты докинга.....	239
<b>7. Рациональная разработка лекарственных веществ методами хемогеномики</b> .....	<b>245</b>
7.1. Описание пространства лигандов и мишеней.....	248
7.1.1. Пространство лигандов.....	248
7.1.2. Пространство мишеней.....	251
7.1.3. Пространство лиганд-белковых взаимодействий.....	253

7.2. Методы хемогеномики, основанные на информации о лигандах .....	254
7.2.1. Аннотирование библиотек лигандов .....	254
7.2.2. Привилегированные структуры .....	257
7.2.3. Скрининг <i>in silico</i> с использованием данных о лигандах .....	260
7.3. Методы хемогеномики, основанные на информации о мишенях .....	262
7.3.1. Сравнение аминокислотных последовательностей .....	262
7.3.2. Сравнение белковых структур .....	264
7.3.2.1. Сравнение молекулярных полей .....	264
7.3.2.2. Сравнение пространственных структур .....	265
7.4. Методы хемогеномики, основанные на информации о мишенях и лигандах .....	269
7.4.1. Химическое аннотирование центров связывания мишени .....	269
7.4.2. Двумерный поиск .....	271
7.4.3. Трехмерный поиск .....	271
7.5. Заключение .....	272
<b>8. Пример моделирования белков: ядерный рецептор CAR и его лиганд-рецепторные комплексы .....</b>	<b>279</b>
8.1. Биохимическое и фармакологическое описание проблемы .....	279
8.1.1. Суперсемейство ядерных рецепторов .....	279
8.1.2. Молекулярная архитектура и механизмы активации ядерных рецепторов .....	280
8.1.3. Конститутивно-активный андростановый рецептор человека .....	281
8.1.4. Лиганды рецептора CAR .....	282
8.2. Моделирование рецептора CAR человека по гомологии .....	283
8.2.1. Выбор шаблонного белка для моделирования .....	283
8.2.2. Моделирование рецептора CAR по гомологии .....	285
8.2.3. Настройка системы для моделирования молекулярной динамики .....	286
8.3. Анализ моделей, полученных в результате моделирования молекулярной динамики .....	286
8.3.1. Флуктуации атомов .....	286
8.3.2. Взаимодействия домена AF-2 .....	289
8.3.3. Структурные основы конститутивной активности рецептора CAR человека .....	290
8.3.4. Связывание коактиватора .....	292
8.4. Анализ мутантных вариантов рецептора CAR .....	294

8.4.1. Определение аминокислот, значимых для активации рецептора CAR. . . . .	294
8.4.2. Молекулярная динамика отдельных мутантных вариантов рецептора CAR. . . . .	297
8.5. Моделирование комплексов рецептора CAR с лигандами. . . . .	298
8.6. Кристаллическая структура рецептора CAR. . . . .	301
8.6.1. Насколько точна построенная модель рецептора CAR? . . . . .	301
8.6.2. Молекулярный докинг с использованием кристаллической структуры CAR . . . . .	303
8.6.3. Еще раз о конститутивной активности. . . . .	304
8.7. Виртуальный скрининг новых активаторов CAR. . . . .	307
8.8. Заключение . . . . .	309