

## КМ/ММ ПОДХОД В ПОИСКЕ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ

Кривицкая А.В.<sup>1</sup>

ФИЦ Биотехнологии РАН, Россия, 119071, г. Москва, Ленинский проспект, 33, стр. 2,  
Тел.: (495) 954-52-83, E-mail: a.krivitskaya@fbras.ru

<sup>1</sup>МГУ имени М.В. Ломоносова, химический факультет, Россия, 119234, г. Москва,  
Ленинские Горы, 1

Современный поиск новых лекарственных препаратов компьютерными методами это многоэтапный процесс, состоящий из идентификации цели, обнаружения потенциальных молекул и их оптимизации, а также доклинических тестов. Поиск потенциальных молекул, как правило, основывается либо на знаниях о структуре мишени, либо на знаниях о структуре лигандов и задействует сотни тысяч и миллионы соединений. В поиске потенциальных молекул традиционно задействованы такие методы как докинг, моделирование и картирование фармакофоров, построение взаимосвязи структура-свойство или структура-активность и так далее. Эффективность данных методов поиска лекарств на данный момент остается не высокой. Это отчасти может быть связано с недостаточно подготовленным комплексом белок-лиганд и с тем, что в большинстве методов для оценки связывания используются оценочные функции, основанные на классических силовых полях молекулярной механики.

Получить более качественный комплекс и повысить точность прогноза оценки связывания можно с помощью проведения квантово-химических расчетов. В этом смысле подход КМ/ММ в поиске потенциальных молекул является перспективным. Однако он не приобрел широкого применения ввиду необходимости серьезных вычислительных мощностей для своей реализации. Образуется дилемма: возможен либо анализ сотни тысяч соединений с зачастую неэффективными прогнозами, либо наиболее точные оценки взаимодействий для очень небольшого набора молекул. Тем не менее, известно, что больше половины выводимых на рынок лекарственных средств на 2023 год это аналоги уже известных и используемых лекарств [1]. Такие аналоги называют «следующий в классе». Для поиска «следующих в классе» подходит альтернативный метод поиска, основанный на анализе электронной плотности, полученной из квантово-химических расчетов.

В работе представлены примеры применения подхода КМ/ММ для объяснения механизмов ингибирования бактериальных ферментов  $\beta$ -лактамаз и поиска новых более эффективных ингибиторов различной природы для  $\beta$ -лактамаз и пенициллин-связывающих белков.

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова при финансовой поддержке РФФ (проект № 19-73-20032).

### Литература

1. *FDA's Center for Drug Evaluation and Research's (CDER). Advancing Health Through Innovation: New Drug Therapy Approvals 2023, №13, 2024, стр. 1-33.*