

Квантово-химическое моделирование при разработке новых лекарственных средств
Орлов В.Ю., Русаков А.И., Цивов А.В.
Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова

Компьютерное моделирование - необходимый этап при разработке новых лекарственных средств. Квантово-химический расчет изолированных молекулярных систем используется для выбора их структурных и электронных параметров в целях оценки биологической активности по методологии QSAR и как основа для оценки взаимодействия с биомишенью. Последнее ставит проблему моделирование супрамолекулярных систем. Так уже ставшим классическим является подход, связан с процедурой «докинга» (пример рис. 1, 2).

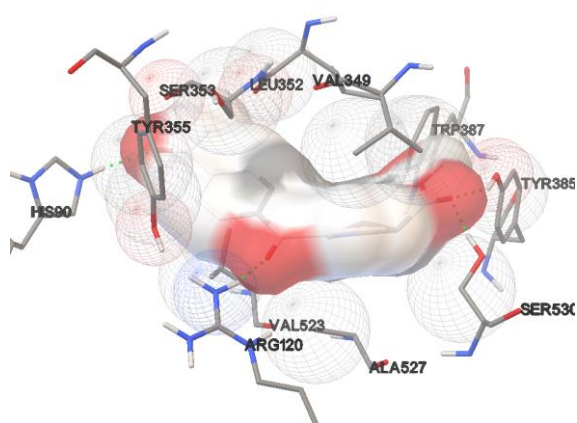


Рис. 1 Образование связи 5-(4-ацетил-бензоил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-1-карбоновой кислоты с активным центром фермента

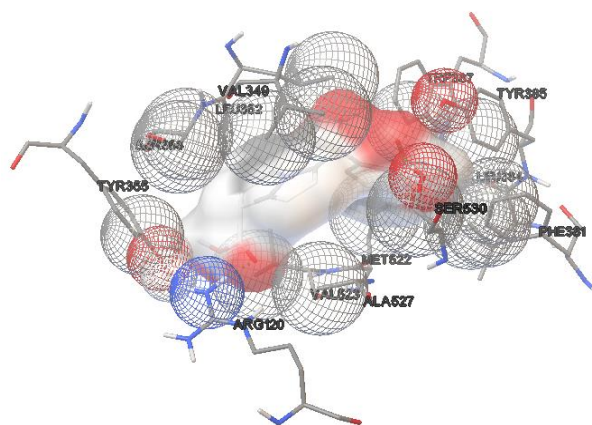


Рис. 2 Образование связи 5-(2-карбоксо-бензоил)-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-1-карбоновой кислоты с активным центром фермента.

Проблемы моделирования супрамолекулярных систем: размер объектов, многообразие вариантов взаимодействия. Потенциалы взаимодействия, «из первых принципов» позволяют решать все проблемы строения и взаимодействия молекулярных систем. Но, до нескольких десятков атомов. Менее строгие методы: позволяют существенное расширение объектов. Но, придется поступиться точностью получаемых результатов. Равновесные геометрические конфигурации минимумов на потенциальных поверхностях можно определить достаточно хорошо, как и оценить термодинамическую стабильность систем, однако прогноз реакционной способности будет выполнен с меньшей точностью (что весьма нежелательно для оценки взаимодействия молекулы лекарственного средства и мишени).

Расчеты больших систем требуют дальнейшего упрощения. При этом, адекватность результатов зачастую требует учета влияния среды. Весьма перспективным является совместное использование нескольких подходов для исследования одного объекта:

- Неэмпирические / ММ (МД, МК);
- Неэмпирические / полуэмпирические.

Использование подобных подходов было реализовано нами при разработке терапевтически активных медицинских материалов (хирургических нитей).

Одним из способов модификации волокон является супрамолекулярное взаимодействие полярных фрагментов на их поверхности с лекарственными препаратами. Отбор структуры этих групп – задача квантово-химического моделирования.

Так, нами было проведено исследование супрамолекулярного взаимодействия карбо- и гетероароматических фрагментов с биологически активным веществом, изучены типы конфигураций «sandwich», «parallel-displaced» и «T-shaped» супрамолекулярных систем «базовое соединение – диклофенак натрия», выявлена наиболее энергетически выгодная конфигурация «parallel-displaced».

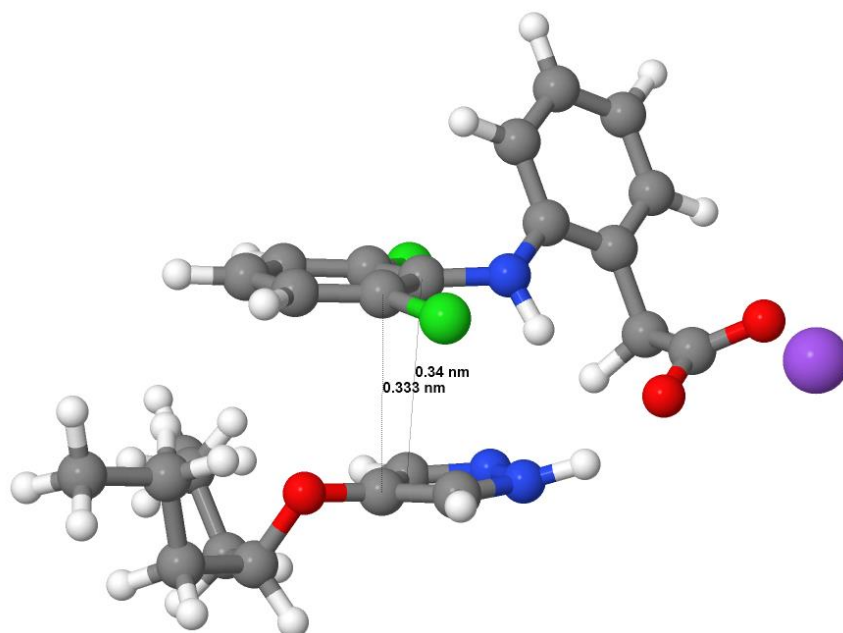


Рис. 3 Геометрия «parallel-displaced» для системы «модельное соединение-пиразол-диклофенак натрия»

В ходе расчетов геометрических и энергетических параметров систем «базовое соединение – диклофенак натрия» было выявлено, что устойчивость фиксации увеличивается в ряду: неактивированная нить, гидроксированная нить, нити модифицированные пиразолом, бензоатом, 2,1-бензизоксазолом, пиридином, метилбензоатом. Оценка влияния растворителя на исследуемые супрамолекулярные системы показало, что в рамках использованных моделей (до 2-х молекул воды) это влияние на энергетические и зарядовые характеристики незначительно.

Таким образом, был отобран целый ряд привитых на поверхность нитей систем, позволяющий обратмо закреплять набор активных фармацевтических субстанций различной природы.