

Оглавление

Предисловие к русскому изданию	5
Предисловие редакторов перевода	6
Предисловие к третьему изданию.....	8
1. Введение	9
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
2. Малые молекулы	17
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
3. Пример моделирования малых молекул: антагонисты дофаминового рецептора подтипа D₃	105
3.1. Модель фармакофора антагонистов D ₃ -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
4. Моделирование белков. Введение	123
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. α -Спираль	130
4.2.2.2. β -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. Стереохимическая 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

5. Виртуальный скрининг и докинг	191
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
6. Области применения и ограничения молекулярного докинга	229
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
7. Рациональная разработка лекарственных веществ методами хемогеномики	245
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 хомогеномики, 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 хомогеномики, 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 хомогеномики, 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
8. Пример моделирования белков: ядерный рецептор CAR и его лиганд-рецепторные комплексы	279
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