



УКД 53

**ТЕРМОДИНАМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ И СКРИНИНГА
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ****Шафикова Азалия Азатовна.**

студент 4 курса

Орлов Алексей Вениаминович

доцент, кандидат технических наук, доцент

СФ УУНиТ, г. Стерлитамак

Аннотация. Термодинамичность обретает всё большее применение в процессе проектирования и разработки лекарств как в академических, так и в коммерческих целях и всё чаще используется наряду с давно существующими подходами, основанными на структурности и молекулярности моделирования. Интеграция термодинамичности измерений возросла благодаря более глубокому пониманию энергетических данных, всё более наглядной демонстрации полезности и применения этих измерений, а также доступности постоянно совершенствуемого оборудования. Однако, как будет обсуждаться в этой статье, предстоит ещё долгий путь. Несмотря на рост понимания и применения термодинамичности данных, многое ещё не изучено в отношении основ связывательности взаимодействий и того, как их можно интерпретировать на основе термодинамичности данных. Достижения в области приборостроительности увеличили производительность и снизили требования к количеству образцов, но всё ещё обеспечивают лишь умеренную производительность для исследований, требующих гораздо более высокой производительности. Несмотря на эти ограничения, были разработаны полезные практические подходы и происходят достижения, которые, будучи реализованы, открывают светлое будущее термодинамики в проектировании и разработке лекарств.

Ключевые слова: термодинамичность, оптимизационность, энтальпийность, наномолярные аффинности, пикомолярные аффинности, энтальпийная десольватация.

THERMODYNAMIC STUDIES FOR DRUG DESIGN AND SCREENING**Shafikova Azaliya Azatovna**

4st-year student

Orlov Aleksye Veniaminovich

associate Professor, Candidate of Technical Sciences, Associate Professor,

Sterlitamak Branch of UUNiT, Sterlitamak

Annotation. Thermodynamics is increasingly being applied in drug design and development in both



academic and commercial settings, and is increasingly being used alongside long-standing approaches based on structure and molecular modeling. The integration of thermodynamic measurements has increased due to a deeper understanding of the energetics of data, increasingly visible demonstrations of the utility and application of these measurements, and the availability of continually improving instrumentation. However, as will be discussed in this article, there is still a long way to go. Despite the growing understanding and application of thermodynamic data, much remains to be understood regarding the fundamentals of binding interactions and how they can be interpreted from thermodynamic data. Advances in instrumentation have increased throughput and reduced sample requirements, but still provide only moderate throughput for studies requiring much higher throughput. Despite these limitations, useful practical approaches have been developed and advances are underway that, if implemented, offer a bright future for thermodynamics in drug design and development.

Keywords: Thermodynamics, optimization, enthalpy, nanomolar affinities, picomolar affinities, enthalpic desolvation.

Измерение термодинамичности связывания было задумано как способ получения критически важной информации о природе и балансе взаимодействий лекарства с мишенью. Хотя термодинамичность исследования, несомненно, предоставила обилие важной информации для ряда исследований по разработке лекарств, их широкое применение в несвязанных системах не было реализовано, поскольку фундаментальная проблема описания и понимания молекулярного взаимодействий, лежащих в основе ассоциативности лекарства с мишенью, является значительной и исключительно сложной. Много известно, но значительно большее всё ещё не понято или плохо аппроксимировано. Результатом стало применение термодинамичности подходов к заданной системе или связанным системам, позволяющих определить относительные оценки экспериментальных изменений в конструкции лекарства для серии потенциальных лекарств, связывающихся с одной мишенью. Эти подходы оказались весьма успешными и привели к созданию полезных стратегий термодинамичности оптимизации для проектирования и разработки лекарств. Ниже обсуждаются отдельные примеры.

Подход к оптимизационности энтальпийности, разработанный Фрейре и соавторами, стал результатом реализации наблюдаемой тенденции к повышению оптимизационности энтальпийности, сопутствующей эволюции молекул лекарств от первых в своём классе до лучших в своём классе. Обширная термодинамичность анализа энергетичности связывания двух классов лекарств — ингибиторов протеазы ВИЧ-1 и статинов — показала, что молекулы лекарств первого класса были термодинамически несбалансированными в результате энтропийно оптимизированных стратегий дизайна лекарств. Разработка лекарств привела к эволюции от наномолярных аффинностей связывания с нулевыми или неблагоприятными энтальпийностями

связывания первых лекарств к пикомолярным аффинностям и благоприятным энтальпийностям, доминирующим в связывании более поздних поколений лекарств. Благоприятная энтальпийность связывания подразумевает значительные благоприятные взаимодействия связывания, необходимые для преодоления штрафа за энтальпийную десольватацию. Однако для достижения оптимальных связывательных взаимодействий необходимо учитывать все энергетичности вклады: благоприятные энтропийности связывания и десольватации должны быть максимизированы, а неблагоприятная конформационная энтропийность минимизирована. Концепция энтальпийной воронки была разработана для оценки энергетичности связывания на каждом этапе процесса разработки лекарств. Здесь энтальпийный вклад в свободную энергетичность связывания был построен как функция логарифма сродства связывания. Хиты лекарств с низким сродством появляются в начале воронки, где существует широкий диапазон возможных комбинаций энтальпийности/энтропийности и, следовательно, полярности/гидрофобности взаимодействий, с последующим сужением по мере увеличения сродства. Распознавание энергичности природы связывательных взаимодействий на ранней стадии процесса открытия лекарств позволяет выбирать хиты, которые устанавливают наиболее благоприятные энтальпийные взаимодействия с мишенью связывания для более быстрой термодинамичности оптимизации потенциальных лекарств. Продолжение термодинамичности мониторинга в процессе оптимизации позволяет избежать химических изменений, которые могут привести к нежелательной энергетичности связывания.

Таким образом термодинамичность характеристики связывательных взаимодействий предоставляет бесценную информацию о молекулярности силах, лежащих в основе процессов связывания. Понимание и оптимизационность этих сил в контексте структурности информации и измеренных функциональности эффектов является ключом к успешной разработке лекарств. Разнородность режимов связывания с радикально различающимися энтальпийностями и энтропийностями вкладов компонентов может маскироваться схожими значениями сродства и свободной энергетичности, при этом структурная модификация потенциальных лигандов часто приводит к компенсации энтропийности–энтальпийности при незначительном изменении общего сродства. Таким образом, измерение только сродства не является адекватной оценкой связывательных взаимодействий, и необходимы детальные термодинамичности измерения. Внедрение термодинамики в подход к измерению связывательных взаимодействий привело к разработке ряда полезных стратегий термодинамичности оптимизации взаимодействий лекарства с мишенью.