

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-206-210>
УДК 001.891.32



Оригинальная статья / Research article

Молекулярный докинг: методологические подходы к оценке рисков

А. Х. Тальдаев^{1,2✉}, И. Д. Никитин², Р. П. Терехов², И. А. Селиванова²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В. Н. Ореховича» (ИБМХ), 119121, Россия, г. Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8

² Институт фармации им. А. П. Нелюбина. ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ Контактное лицо: Тальдаев Амир Халилович. E-mail: t-amir@bk.ru

ORCID: А. Х. Тальдаев – <https://orcid.org/0000-0003-2593-1963>; И. Д. Никитин – <https://orcid.org/0000-0001-8044-0548>;

Р. П. Терехов – <https://orcid.org/0000-0001-9206-8632>; И. А. Селиванова – <https://orcid.org/0000-0002-2244-445X>.

Статья поступила: 09.01.2023

Статья принята в печать: 02.05.2023

Статья опубликована: 25.05.2023

Резюме

Введение. В практику разработки лекарственных препаратов все полнее внедряются методы компьютерной химии, в частности нековалентный молекулярный докинг. Ранее для данного сравнительно молодого инструмента научных исследований не применяли подход управления рисками потенциальных ошибок.

Цель. Создание системы оценки риска ошибки для нековалентного молекулярного докинга.

Материалы и методы. Разработка системы по оценке риска ошибки базировалась на ведущих мировых практиках по нековалентному молекулярному докингу.

Результаты и обсуждения. В результате дедуктивного анализа процесса молекулярного докинга установили области возникновения ошибок и предложили риск-ориентированный алгоритм, который апробировали на выборке статей, полученной в ходе систематического обзора. Выявлена тенденция к частому ограниченному предоставлению информации по методологии расчетного эксперимента, а также по применению практик доказанно ведущих к нерелевантным результатам молекулярного докинга.

Заключение. Полученные данные нельзя экстраполировать на все исследования, ссылающиеся на результаты молекулярного моделирования, однако посредством предложенного риск-ориентированного алгоритма внимание исследователей фокусируется на оценке качества подобных публикаций. Авторы надеются, что разработанный инструмент по оценке риска ошибки в нековалентном молекулярном докинге будет доработан и в итоге внедрен в практику, благодаря чему удастся снизить долю некачественных работ в области разработки лекарственных препаратов на самых ранних этапах.

Ключевые слова: молекулярный докинг, разработка лекарственных средств, молекулярное моделирование, виртуальный скрининг, управление рисками

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Р. П. Терехов и И. А. Селиванова придумали и разработали эксперимент. А. Х. Тальдаев и И. Д. Никитин провели анализ литературных данных. А. Х. Тальдаев, И. Д. Никитин и Р. П. Терехов участвовали в обработке данных. А. Х. Тальдаев, Р. П. Терехов и И. А. Селиванова участвовали в написании текста статьи. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках проекта по созданию и развитию научных центров мирового уровня «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение» при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (соглашение № 075-15-2022-305).

Для цитирования: Тальдаев А. Х., Никитин И. Д., Терехов Р. П., Селиванова И. А. Молекулярный докинг: методологические подходы к оценке рисков. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2023;12(2):206–210. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-206-210>

Molecular Docking: Methodological Approaches of Risk Assessment

Amir Kh. Taldaev^{1,2✉}, Ilya D. Nikitin², Roman P. Terekhov², Irina A. Selivanova²

¹ Institute of Biomedical Chemistry named after V. N. Orekhovich, 10/8, Pogodinskaya str., Moscow, 119121, Russia

² A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy. I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

✉ Corresponding author: Amir Kh. Taldaev. E-mail: t-amir@bk.ru

ORCID: Amir Kh. Taldaev – <https://orcid.org/0000-0003-2593-1963>; Ilya D. Nikitin – <https://orcid.org/0000-0001-8044-0548>;

Roman P. Terekhov – <https://orcid.org/0000-0001-9206-8632>; Irina A. Selivanova – <https://orcid.org/0000-0002-2244-445X>.

Received: 09.01.2023

Revised: 02.05.2023

Published: 25.05.2023

Abstract

Introduction. Computational chemistry methods and, particularly, the noncovalent molecular docking are increasingly implemented into the practice of drug development. Previously, a risk management of potential biases did not applied for this relatively young research instrument.

Aim. The study objective was to design the risk assessment system for noncovalent molecular docking.

Materials and methods. The development of bias risk assessment system was based on the world's leading practices in noncovalent molecular docking.

© Тальдаев А. Х., Никитин И. Д., Терехов Р. П., Селиванова И. А., 2023

© Taldaev A. Kh., Nikitin I. D., Terekhov R. P., Selivanova I. A., 2023

Results and discussions. As a result of the deductive analysis of the molecular docking process, bias domains were identified and a risk-based algorithm was proposed, which was tested on a sample of articles obtained during a systematic review. A tendency to frequent limited provision of information on the methodology of the computational experiment, as well as on the application of practices proven to lead to irrelevant results of molecular docking, has been revealed.

Conclusion. The data obtained cannot be extrapolated to all studies that refer to the results of molecular modeling. However, through the proposed risk-based algorithm, the attention of researchers is focused on assessing the quality of such publications. We hope that the developed tool for bias risk assessment in noncovalent molecular docking will be finalized and eventually put into practice. It will possibly reduce the share of low-quality work in the field of drug development at the earliest stages.

Keywords: molecular docking, drug development, molecular modeling, virtual screening, risk assessment

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Roman P. Terekhov and Irina A. Selivanova invented and designed the experiment. Amir Kh. Taldaev and Ilya D. Nikitin analyzed the literature data. Amir Kh. Taldaev, Ilya D. Nikitin and Roman P. Terekhov participated in data processing. Amir Kh. Taldaev, Roman P. Terekhov and Irina A. Selivanova participated in writing the text of the article. All the authors participated in the discussion of the results.

Funding. This work was financed by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation within the framework of state support for the creation and development of World-Class Research Centers "Digital Biodesign and Personalized Healthcare" (No 075-15-2022-305).

For citation: Taldaev A. Kh., Nikitin I. D., Terekhov R. P., Selivanova I. A. Molecular docking: methodological approaches of risk assessment. *Drug development & registration*. 2023;12(2):206–210. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2023-12-2-206-210>

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время при разработке лекарственных средств исследователи все чаще прибегают к использованию методов компьютерной химии, в частности докинга. Так, например, число статей по молекулярному докингу флавоноидов с 2016 по 2020 годы увеличилось в 2,4 раза. Это, очевидно, связано с распространением интеллектуальных технологий и повышением цифровой грамотности ученых. Для молекулярного моделирования, как «молодого» инструмента научных исследований, до сих пор не разработаны общепризнанные принципы, вписывающиеся в концепцию доказательной медицины.

Цель данной работы заключается в разработке методологического подхода к оценке риска ошибки в исследованиях методом нековалентного молекулярного докинга.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Рекомендации формировали в ходе дедуктивного анализа процесса нековалентного молекулярного докинга с последующим поиском лучших научных практик, применяемых в вариативных случаях дизайна вычислительного эксперимента.

Разработанные рекомендации апробировали в ходе контент-анализа статей, вошедших в итоговую выборку систематического обзора, который был опубликован в 2021 году [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для систематизации областей возникновения ошибок, способных оказать влияние на результаты молекулярного докинга, была предложена следующая классификация в соответствии с этапами осуществления расчетного эксперимента:

- отбор лигандов;
- оптимизация структуры лигандов;
- выбор белковой мишени;
- подготовка белковой мишени;
- докинг;
- оценка результатов.

На первом этапе при работе со структурами молекул потенциальных кандидатов в лекарственные препараты следует заранее исключить из выборки соединения, характеризующиеся большим размером, низким профилем безопасности и ограниченной биологической доступностью, – это позволит существенно оптимизировать дальнейшие расчеты [2]. Ионизация является важным параметром для структуры лиганда, поэтому ее следует контролировать, принимая в расчет константу кислотности (pK_a) низкомолекулярного соединения и pH среды, в которой локализована белковая мишень [3]. В случае жесткого докинга другим важным этапом минимизации является генерация всех возможных конформеров, обладающих оптимальными длинами связей и углами между атомами для локализации молекулярной сис-

темы в области минимумов потенциальной энергии. Данный этап особенно важен при подготовке лигандов, поскольку энергия связывания конформеров с биологической мишенью может существенно различаться, что в итоге приведет к ошибке при интерпретации результатов расчетного эксперимента [4].

При выборе модели белковой молекулы наиболее объективным параметром является ее разрешение. Если данное значение превышает 2,5 Å, то положение в пространстве атомов мишени нельзя однозначно определить, что повышает риск ошибки в ходе молекулярного докинга [5]. Кроме того, следует уделять большое внимание методу для установления структуры белка. Только в ходе спектроскопии ядерного магнитного резонанса (ЯМР) можно выявить пространственное строение макромолекулы в условиях, близких к физиологическим [6]. Вместе с тем обнаружено, что протонирование аминокислотных остатков пептида в совокупности с добавлением утерянных мономеров и боковых цепей позволяет нивелировать риск ошибки при работе со структурами, полученными в ходе рентгеноструктурного анализа (PCA) и криоэлектронной микроскопии (криоЭМ) [7]. Также для белковых макромолекул следует добавлять необходимые ионы металлов, молекулы воды, аминокислоты или их боковые радикалы, утерянные в ходе вычислительного эксперимента. Важно контролировать ионизацию остатков аминокислот, содержащих основные центры в боковых радикалах, таких как аргинин, лизин, гистидин, аспарагин и глутамин. Эти процедуры сделают модель более корректной с биохимической точки зрения [8–9].

Критически важным этапом молекулярного докинга является выбор программного обеспечения. Инструменты, представленные в данной области, различаются по алгоритмам, лежащим в основе осуществляемых расчетов, и по способу количественной оценки результатов вычислительного эксперимента. Алгоритм Монте-Карло и эмпирические методы оценки зарекомендовали себя как надежные подходы в компьютерной химии, что подтверждается данными *in vitro* [5].

Наконец, необходимо убедиться, что метод молекулярного моделирования работает корректно для выбранной системы, поэтому целесообразно проведение ре-докинга с референсным лигандом, положение которого в активном центре биологической мишени было установлено ранее [10]. Другим важным элементом контроля эксперимента *in silico* является проведение визуального осмотра его результатов с целью выявления структурных артефактов, сформировавшихся в ходе компьютерных расчетов [11]. Тем не менее однозначно подтвердить результаты молекулярного докинга могут лишь количественные данные по константам связывания, полученные *in vitro* [12].

Представленные рекомендации с учетом управления рисками были систематизированы и положены в основу алгоритма для проведения вычислительного эксперимента по молекулярному докингу (рисунок 1).

Для апробации разработанного инструмента использовали выборку статей из систематического обзора по молекулярному докингу флавоноидов, по которой проводили мета-анализ значений скоринг-функций [1]. В результате было сформировано резюме по оценке риска ошибки (рисунок 2).

Выбранные источники характеризуются ограниченной информацией по процедурам, проводимым исследователями при подготовке белковой мишени и оценке результатов молекулярного докинга. Причина этого, возможно, в недостаточно скрупулезном описании раздела «Материалы и методы». Более того, в некоторых публикациях приведены методики, которые напрямую ассоциированы с оценкой риска ошибки в результатах компьютерного моделирования, что может быть связано с отсутствием подходящих белковых мишеней в базах данных и наличием свободного программного обеспечения. Исходя из данных контент-анализа, можно предположить, что в анализируемой выборке статей присутствует ряд ограничений, снижающих уровень их доказательности.

Разумеется, полученные данные нельзя экстраполировать на все исследования, ссылающиеся на результаты нековалентного молекулярного докинга. Тем не менее следует уделять больше внимания качеству подобных публикаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдается рост числа статей, посвященных разработке лекарственных препаратов, в которых применяются инструменты компьютерного моделирования. Подобная тенденция повышает риски недобросовестного использования методов нековалентного молекулярного докинга и спекуляций, не соответствующих принципам доказательной медицины.

Предложенный алгоритм можно использовать в качестве образца при оценке уровня доказательности публикаций. Также он призван упростить процесс планирования эксперимента по нековалентному молекулярному докингу. Согласно нашим данным, это начальные попытки систематизации оценки риска ошибки в исследованиях *in silico*, поэтому их верификация остается дискуссионной и требует дальнейшего обсуждения в профессиональном сообществе. Авторы надеются, что в перспективе разработанный инструмент будет модифицирован и внедрен в практику, благодаря чему удастся снизить долю некачественных работ в области разработки лекарственных препаратов на самых ранних этапах.

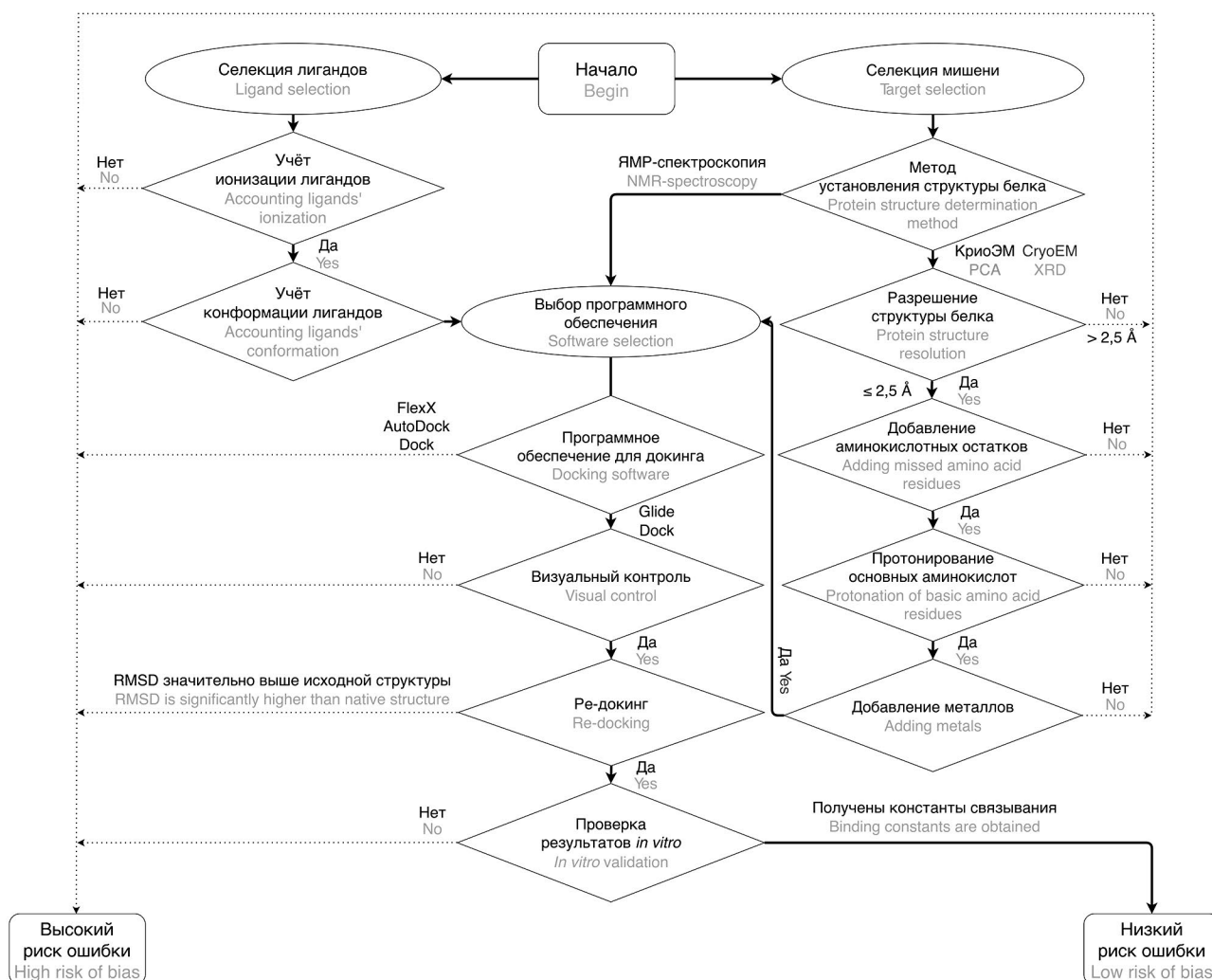


Рисунок 1. Блок-схема риск-ориентированного алгоритма для проведения нековалентного молекулярного докинга

Figure 1. The flowchart of a risk-oriented algorithm for noncovalent molecular docking

Ismail et al.	Trezza et al.	Yugandhar et al.	Ye et al.	Joumyi et al.	Da Silva et al.	Validandi et al.	Mishra et al.	
+	+	+	+	+	+	+	+	Отбор лигандов Ligand selection
?	?	-	?	?	+	?	+	Оптимизация структуры лиганда Ligand optimization
-	-	-	-	-	+	-	-	Выбор мишени Target selection
?	?	?	?	?	+	?	?	Подготовка мишени Target preparation
-	-	-	+	-	+	+	+	Докинг Docking
?	?	+	?	?	?	?	?	Оценка результатов Evaluation of results

Рисунок 2. Резюме по оценке риска ошибки в мета-анализе, представленном в систематическом обзоре [1]:

«+» – низкая оценка риска ошибки; «-» – высокая оценка риска ошибки; «?» – недостаток данных для оценки риска ошибки

Figure 2. Summary of the bias risks in the systematic review [1]:

"+" is a low risk of bias; "-" is a high risk of bias; "?" is unclear risk of bias

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Terekhov R. P., Nikitin I. D., Taldaev A. Kh., Selivanova I. A. Computer modeling of the interaction between flavonoids and biological targets. *Pharmaceutical Business and Drug Technology*. 2021;2:24–36. (In Russ.) DOI: 10.33920/med-13-2102-01.
2. Kumar A., Zhang K. Y. J. Hierarchical virtual screening approaches in small molecule drug discovery. *Methods*. 2015;71(1):26–37. DOI: 10.1016/j.jymeth.2014.07.007.
3. Onufriev A. V., Alexov E. Protonation and pK changes in protein–ligand binding. *Quarterly Reviews of Biophysics*. 2013;46(2):181–209. DOI: 10.1017/S0033583513000024.
4. Vieth M., Hirst J. D., Brooks C. L. Do active site conformations of small ligands correspond to low free-energy solution structures? *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 1998;12:563–572. DOI: 10.1023/A:1008055202136.
5. Höltje H.-D., Sippl W., Rognan D., Folkers G. Molecular Modeling: Basic Principles and Applications. 3rd Edition. New Jersey: Wiley-VCH; 2008. 320 p.
6. Billeter M. Comparison of protein structures determined by NMR in solution and by X-ray diffraction in single crystals. *Quarterly Reviews of Biophysics*. 1992;25(3):325–377. DOI: 10.1017/S0033583500004261.
7. Lohning A. E., Levonis S. M., Williams-Noonan B., Schweiker S. S. A Practical Guide to Molecular Docking and Homology Modelling for Medicinal Chemists. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2017;17(18):2023–2040. DOI: 10.2174/1568026617666170130110827.
8. Riccardi L., Genna V., de Vivo M. Metal–ligand interactions in drug design. *Nature Reviews Chemistry*. 2018;2:100–112. DOI: 10.1038/s41570-018-0018-6.
9. Kim M. O., Nichols S. E., Wang Y., McCammon J. A. Effects of histidine protonation and rotameric states on virtual screening of M. tuberculosis RmlC. *Journal of Computer-Aided Molecular Design*. 2013;27(3):235–246. DOI: 10.1007/s10822-013-9643-9.
10. Chen Y.-C. Beware of docking! *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015; 36(2):78–95. DOI: 10.1016/j.tips.2014.12.001.
11. Bender B. J., Gahbauer S., Luttens A., Lyu J., Webb C. M., Stein R. M., Fink E. A., Balias E. A., Balias T. E., Carlsson J., Irwin J. J., Shoichet B. K. A practical guide to large-scale docking. *Nature Protocols*. 2021;16:4799–4832. DOI: 10.1038/s41596-021-00597-z.
12. Macip G., Garcia-Segura P., Mastres-Truyol J., Saldivar-Espinoza B., Ojeda-Montes M. J., Gimeno A., Cereto-Massagué A., Garcia-Vallvé S., Pujadas G. Haste makes waste: A critical review of docking-based virtual screening in drug repurposing for SARS-CoV-2 main protease (M-pro) inhibition. *Medicinal Research Reviews*. 2022;42(2):744–769. DOI: 10.1002/med.21862.