

## К 40-летию Института физиологически активных веществ РАН

## ПРОТОКОЛЫ ЭКСПЕРИМЕНТОВ, ПОЛЕЗНЫЕ МОДЕЛИ, ПРОГРАММЫ И СЕРВИСЫ

## MOLTRA-II. НОВЫЕ ДЕСКРИПТОРЫ ВОДОРОДНОЙ СВЯЗИ

С.В. Трепалин, А.В. Ярков\*, О.А. Раевский

Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,  
142432, Черноголовка Московской обл., Северный проезд, 1; \*эл. почта: yarkov@ipac.ac.ru

Программа MOLTRA-II, созданная на основе системы управления химическими базами данных CHED, дополнена возможностью расчёта новых дескрипторов на основе трёхмерной структуры и параметров водородной связи. Программа рассчитывает дескрипторы PSA (Polar Surface Area), OSA (Optimal Structure Area) и энергию водородной связи.

**Ключевые слова:** 3D-дескрипторы; дескрипторы водородной связи

**DOI:** 10.18097/BMCRM00069

## ВВЕДЕНИЕ

Роль водородных связей (Н-комплексов) в биологических системах хорошо известна. Ранее нами создан программный комплекс HYBOT [1], позволяющий рассчитать термодинамические параметры водородной связи по данным экспериментальных исследований водородной связи методами спектроскопии и калориметрии. На основе собранных данных удалось создать двумерные дескрипторы водородной связи, которые могут быть использованы как для предсказания энергетических параметров водородной связи, так и для включения в список дескрипторов при молекулярном моделировании структура-свойство. В работе [2] нами описана программа MOLTRA-II, созданная на основе системы управления химическими базами данных CHED [3], позволяющая учитывать пространственную структуру взаимодействующих молекул на основе расчёта спектра межатомных расстояний. Описаны методы расчета энергии стерического (Van der Waals), электростатического взаимодействия атомов, а также энергии взаимодействия атомов доноров и акцепторов водородной связи. Рассчитанные на этой основе дескрипторы хорошо описывают точечные химические Н-комплексы состава 1:1.

Сложные органические соединения, лекарственные препараты и, тем более, молекулы-фрагменты живых систем обладают несколькими центрами водородного связывания, и для их описания необходим подход с учётом множества водородных связей. Особенно важен учёт водородного связывания в работах *in silico*, не всегда придающих этому фактору должного значения. Тем не менее, многие современные процедуры трёхмерного компьютерного дизайна включают расчёты силового поля для учёта водородного связывания, которые используются во многих областях молекулярных исследований, таких как докинг лигандов, конформационный анализ, идентификация фармакофоров и др. [4-6]. С другой стороны, поиск простых дескрипторов, связанных как с трёхмерной структурой, так и с образованием водородной связи значительно упрощает их использование в качестве обычных

дескрипторов в моделировании методами анализа связи структура-активность (QSAR). Программа MOLTRA-II решает, в основном, последнюю задачу.

## ДЕСКРИПТОРЫ ПРОГРАММЫ MOLTRA-II

В качестве одного из таких дескрипторов для расчёта свойств химических соединений часто используется PSA (Polar Surface Area) [7]. PSA определяется как доля молекулярной вандерваальсовой поверхности, которая связана с атомами кислорода, азота и атомами водорода при этих атомах. Была установлена высокая корреляция PSA с числом донорных и акцепторных атомов ( $N_a$  и  $N_d$ ) [8]. В дальнейшем, с учётом силы водородного связывания, рассчитанной HYBOT [1], были предложены шесть HYBOT PSA дескрипторов, вычисляемых по следующим формулам (1-6) [8, 9]:

$$PSA_{EA} = \sum k_a E_a \quad (1),$$

$$PSA_{CA} = \sum k_a C_a \quad (2),$$

где  $PSA_{EA}$  – вандерваальсова акцепторная поверхность (в  $\text{\AA}^2$ ), пропорциональная энтальпийным HYBOT факторам  $E_a$ ,  $PSA_{CA}$  – вандерваальсова акцепторная поверхность (в  $\text{\AA}^2$ ), пропорциональная HYBOT факторам свободной энергии  $C_a$ ,  $k_a = (1/5)(1/3S_O)$ ,  $S_O$  – поверхность сферы с радиусом 1.36  $\text{\AA}$  (для  $sp^3$  атома O). Суммирование проводится по всем акцепторным атомам:

$$PSA_{ED} = \sum k_d E_d \quad (3),$$

$$PSA_{CD} = \sum k_d C_d \quad (4),$$

где  $PSA_{ED}$  – вандерваальсова донорная поверхность (в  $\text{\AA}^2$ ), пропорциональная энтальпийным HYBOT факторам  $E_d$ ,  $PSA_{CD}$  – вандерваальсова донорная поверхность (в  $\text{\AA}^2$ ), пропорциональная HYBOT факторам свободной энергии  $C_d$ ,  $k_d = (1/5)(1/3S_H)$ ,  $S_H$  – поверхность сферы с радиусом 1.08  $\text{\AA}$  (для атома H). Суммирование проводится по всем донорным атомам H:



$$PSA_E = PSA_{EA} + PSA_{ED} \quad (5),$$

где  $PSA_E$  – вандерваальсова донорная и акцепторная поверхности (в  $\text{\AA}^2$ ), пропорциональная сумме энтальпийных факторов  $E_d$  и  $E_a$ :

$$PSA_C = PSA_{CA} + PSA_{CD} \quad (6),$$

где  $PSA_C$  – вандерваальсова донорная и акцепторная поверхности (в  $\text{\AA}^2$ ), пропорциональная сумме факторов свободной энергии  $C_d$  и  $C_a$ .

Приведённые шесть дескрипторов дают возможность определить области молекулярной поверхности, благоприятные для образования межмолекулярных водородных связей и учесть влияние заместителей при донорных и акцепторных центрах на силу этих связей.

Расчёт другого набора из четырёх дескрипторов для оценки поверхностей оптимального водородного связывания (OSA – Optimal Surface Area) [8, 9] также реализован в программе MOLTRA-II. Оптимальному водородному связыванию соответствует минимум потенциальной энергии водородной связи.

Часть поверхности (в  $\text{\AA}^2$ ) вокруг изучаемой молекулы, где взаимодействие акцепторных атомов с донорными атомами молекулы-пробы оптимально, пропорциональна абсолютному значению произведения энтальпийных факторов NYBOT (или факторов свободной энергии NYBOT), описывается дескриптором  $OSA_{ED(\text{probe})}$  (или  $OSA_{CD(\text{probe})}$ ). В случае пробы – донора протонов они рассчитываются по формулам:

$$OSA_{ED(\text{probe})} = \sum k_a(H_d) E_a E_d(\text{probe}) \quad (7),$$

$$OSA_{CD(\text{probe})} = \sum k_a(H_d) C_a C_d(\text{probe}) \quad (8),$$

где  $E_d(\text{probe})$  (или  $C_d(\text{probe})$ ) – энтальпийный NYBOT фактор (или NYBOT фактор свободной энергии) для атома водорода молекулы-пробы,  $E_a$  (или  $C_a$ ) – энтальпийный NYBOT фактор (или NYBOT фактор свободной энергии) атомов акцепторов водорода исследуемой молекулы,  $k_a(H_d) = (1/20)(1/3S_{\text{rm}})$ ,  $S_{\text{rm}}$  – поверхность сферы с радиусом 2.45  $\text{\AA}$

для самой сильной водородной связи. Суммируются все возможные пары донор-акцептор.

Часть поверхности (в  $\text{\AA}^2$ ) вокруг изучаемой молекулы, где взаимодействие донорных атомов водорода с акцепторными атомами молекулы-пробы оптимально, пропорциональна абсолютному значению произведения энтальпийных факторов NYBOT (или факторов свободной энергии NYBOT), описывается дескриптором  $OSA_{EA(\text{probe})}$  (или  $OSA_{CA(\text{probe})}$ ). В случае пробы – акцептора протонов они рассчитываются по формулам:

$$OSA_{EA(\text{probe})} = \sum k_a(H_a) E_a E_d(\text{probe}) \quad (9),$$

$$OSA_{CA(\text{probe})} = \sum k_a(H_a) C_a C_d(\text{probe}) \quad (10),$$

где  $E_a(\text{probe})$  (или  $C_a(\text{probe})$ ) – энтальпийный NYBOT фактор (или фактор свободной энергии NYBOT) для атома – акцептора водорода пробы,  $E_d$  (или  $C_d$ ) – энтальпийный NYBOT фактор (или фактор свободной энергии NYBOT) доноров водорода исследуемой молекулы,  $k_a(H_d) = (1/20)(1/3S_{\text{rm}})$ ,  $S_{\text{rm}}$  – поверхность сферы с радиусом 2.45  $\text{\AA}$  для самой сильной водородной связи. Суммируются все возможные пары донор-акцептор.

Программа MOLTRA-II рассчитывает также энтальпию и свободную энергию водородной связи двух молекул при оптимальном расположении донорных и акцепторных атомов водорода и акцептора [9].

## РАСЧЁТ PSA ДЕСКРИПТОРОВ ПРОГРАММОЙ MOLTRA-II

Для расчёта NYBOT PSA дескрипторов в меню “Tools” программы MOLTRA-II добавлена опция “New hydrogen bond descriptors”. Программа предоставляет данные расчета PSA как для задаваемой молекулы, так и для отдельного её атома (рис. 1).

Для расчёта OSA дескрипторов в меню “Tools” программы MOLTRA-II добавлена опция “Interaction with probas”, для расчёта энергии водородной связи опция – “Energy of interaction”.

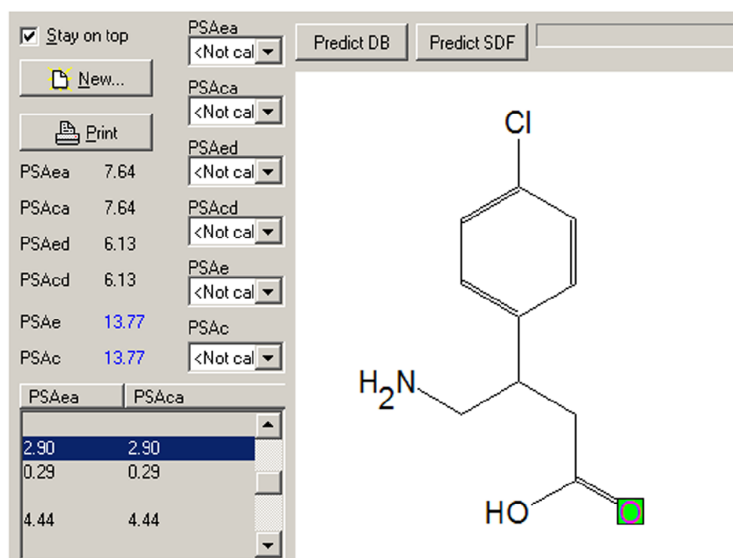


Рисунок 1. Пример расчёта дескрипторов PSA.

Использование поверхностных дескрипторов водородной связи продемонстрировано нами ранее [8] при моделировании пассивной диффузии 154 лекарств:

$$FA = \frac{1}{a_1 + a_2X} \quad (11).$$

В частности, для уравнения пассивной диффузии FA (11) с X дескриптором PSA были получены следующие коэффициенты и статистические критерии:  $a_1=1.98(\pm 0.19)$ ,  $a_2=-0.008(\pm 0.001)$ ,  $n=154$ ,  $r=0.86$ ,  $S=0.18$  и  $F=413.1$ .

Таким образом, программа MOLTRA-II предоставляет возможность расширить спектр дескрипторов при создании широкого спектра QSAR моделей, если описываемое явление связано с образованием водородных связей. Некоммерческое использование программы для расчёта дескрипторов доступно при обращении к авторам.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена в рамках государственного задания на 2018 год (тема № 0090-2017-0020).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Raevsky, O.A., Grigoriev, V.Yu., Trepalin, S.V. (1999) HYBOT (Hydrogen Bond Thermodynamics). The certificate of official registration program for computer No. 990090.

2. Trepalin, S.V., Yarkov, A.V., Razdolsky, A.N., Raevsky, O.A. (2014) MOLTRA-II. The new possibilities for calculation of molecular descriptors on the basis of inter atomic distances spectra. Modern high technologies, N12, 33-36.

3. Trepalin, S.V., Yarkov, A.V. (2001) CheD: Chemical Database Compilation Tool, Internet Server, and client for SQL Servers. J. Chem. Inf. Comput. Sci., 41, 100-107. DOI: 10.1021/ci000039n

4. Platts, J.A. (2000) Theoretical prediction of hydrogen bond basicity, Phys. Chem. Chem. Phys., 2(14), 3115-3120. DOI: 10.1039/B003026K

5. Lamarche, O., Platts, J.A. (2003) Complimentary nature of hydrogen bond basicity and acidity scale from electrostatic and atoms in molecules properties, Phys. Chem. Chem. Phys., 5(4), 677-684. DOI: 10.1039/B210210B

6. Schwobel, J., Ebert, R.-U., Kuhne, R., Schuurmann, G. (2009) Prediction of intrinsic hydrogen bond acceptor strength of organic compounds by local molecular parameters, J. Chem. Inf. Model., 49(4), 956-962. DOI: 10.1021/ci900040z

7. Hitchcock S.A., Pennington L.D. (2006) Structure - Brain Exposure Relationships. J. Med. Chem. 49(26): 7559-7583. DOI: 10.1021/jm060642i

8. Raevsky, O.A., Skvortsov, V.S. (2005) Quantifying hydrogen bonding in QSAR and molecular modeling, SAR & QSAR in Environmental Research, 16(3), 287-300. DOI: 10.1080/10659360500036893

9. Raevsky, O.A., Skvortsov, V.S. (2002) 3D hydrogen bond thermodynamics (HYBOT) potentials in molecular modelling, J. Comput. Aid Drug Design, 16(1), 1-10. DOI: 10.1023/A:1016361910530

Поступила: 15. 08. 2018.

Принята к публикации: 10. 09. 2018.

## MOLTRA-II. NEW THREE DIMENSIONAL DESCRIPTORS OF THE HYDROGEN BOND

*S.V. Trepalin, A.V. Yarkov, O.A. Raevsky*

Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences,  
1 Severny proezd, Moscow region, Chernogolovka, 142432 Russia; \*e-mail: yarkov@ipac.ac.ru

The program MOLTRA-II, created on the basis of the CHEMical Databases management system CHED, is supplemented by the possibility of calculating new descriptors based on the three-dimensional structure and hydrogen bond parameters. The program calculates PSA descriptors (Polar Surface Area), OSA (Optimal Structure Area) and energy of the hydrogen bond.

**Key words:** 3D-descriptors; hydrogen bond descriptors

## ACKNOWLEDGMENTS

The work was performed within the framework of the state task for 2018 (topic number 0090-2017-0020).