Казахский национальный университет имени аль-Фараби
Факультет медицины и здравоохранения
Кафедра фундаментальной медицины

Лекция 8.1

Применение виртуального скрининга для оценки лекарственных средств

Дисциплина: Дизайн экспериментов в разработке лекарственных средств (DERLS 5208)

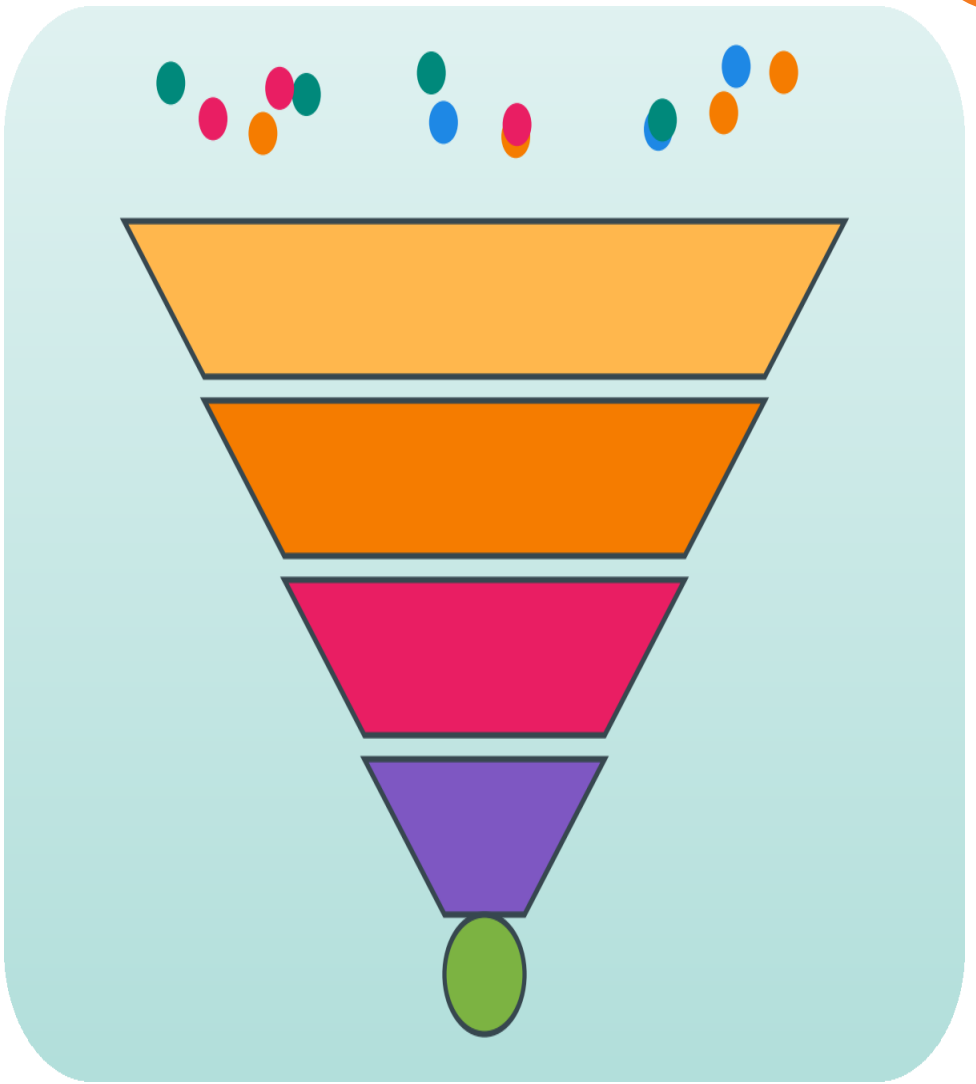
Образовательная программа: 7M10117 – Фармация (магистратура)

Лектор: PhD, ассоциированный профессор Калыкова А.С.

Алматы, 2026

Цель

Изучить принципы и этапы виртуального скрининга (VS) как компьютерного метода отбора перспективных соединений; сопоставить VS с высокопроизводительным скринингом (HTS), освоить фильтры, докинг, оценку качества и интерпретацию результатов.

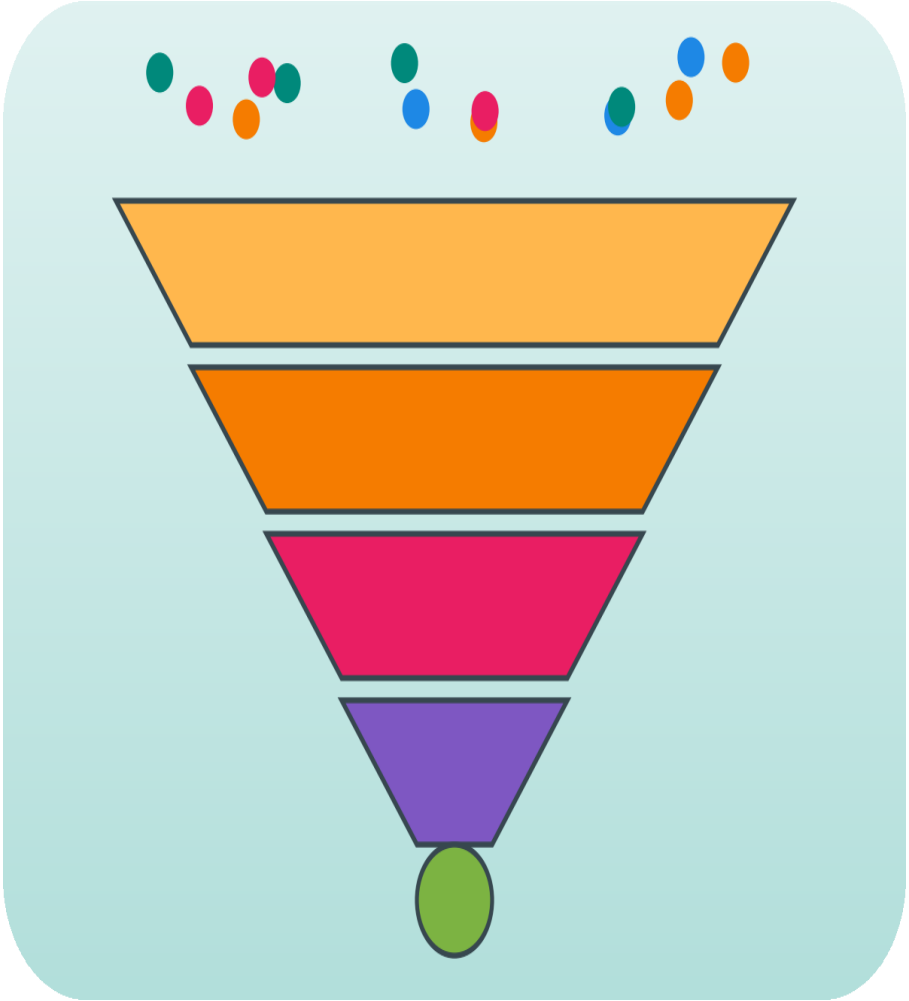


Вопросы для обсуждения

- Чем виртуальный скрининг отличается от экспериментального HTS?
- Из каких этапов состоит рабочий процесс VS?
- Как оценить качество виртуального скрининга?

Что такое виртуальный скрининг

- Виртуальный скрининг – компьютерный отбор соединений из больших библиотек, вероятно активных в отношении выбранной мишени.
- Цель: сократить число соединений для экспериментальной проверки в 10^2–10^6 раз.
- Применяется на этапе поиска хитов и оптимизации лидов; использует базы данных соединений (ZINC, Enamine REAL, PubChem).
- Результат – ранжированный список кандидатов для биологических тестов (практика 8.1).

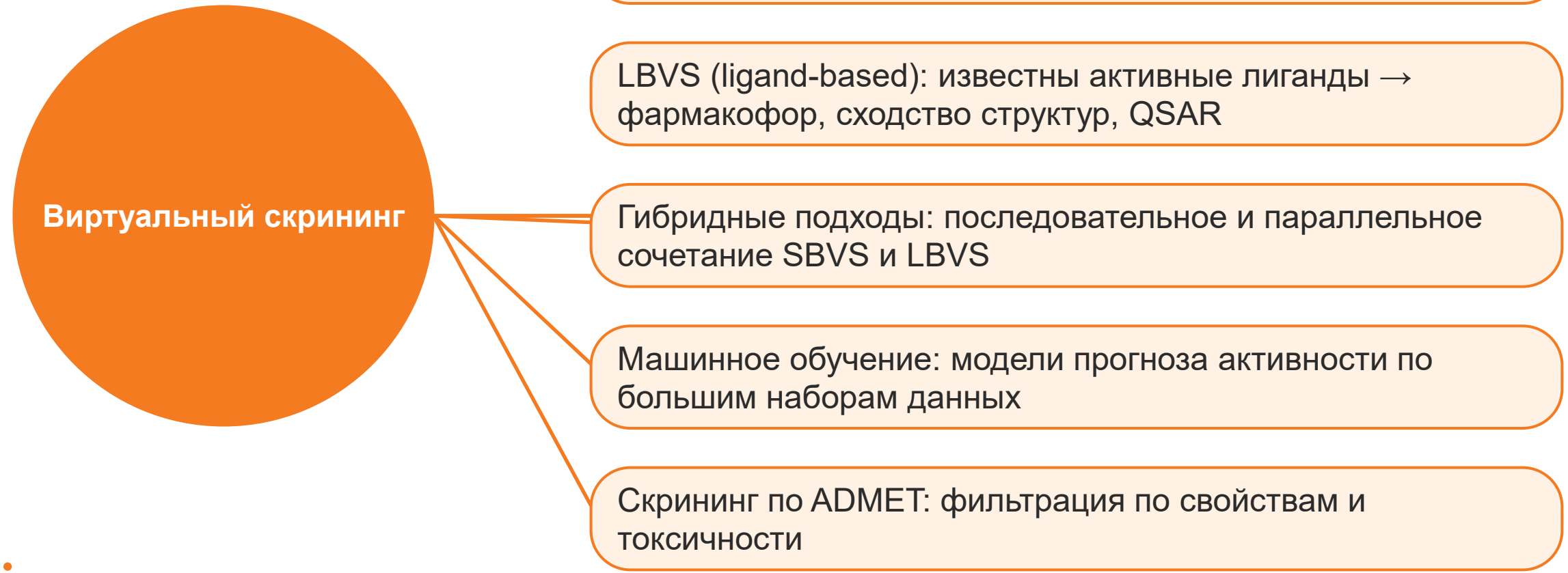


Виртуальный скрининг и HTS

Критерий	HTS (эксперимент)	Виртуальный скрининг
Объём библиотеки	10^5–10^6 соединений	10^6–10^9 и более (ультрабольшие библиотеки)
Стоимость	Высокая (реактивы, роботы)	Низкая (вычислительные ресурсы)
Скорость	Недели – месяцы	Дни – недели
Доля хитов	Обычно < 1 %	Нередко выше, но зависит от метода (Shoichet, 2004)
Ограничения	Артефакты, ложные срабатывания	Ошибки скоринга, качество структуры

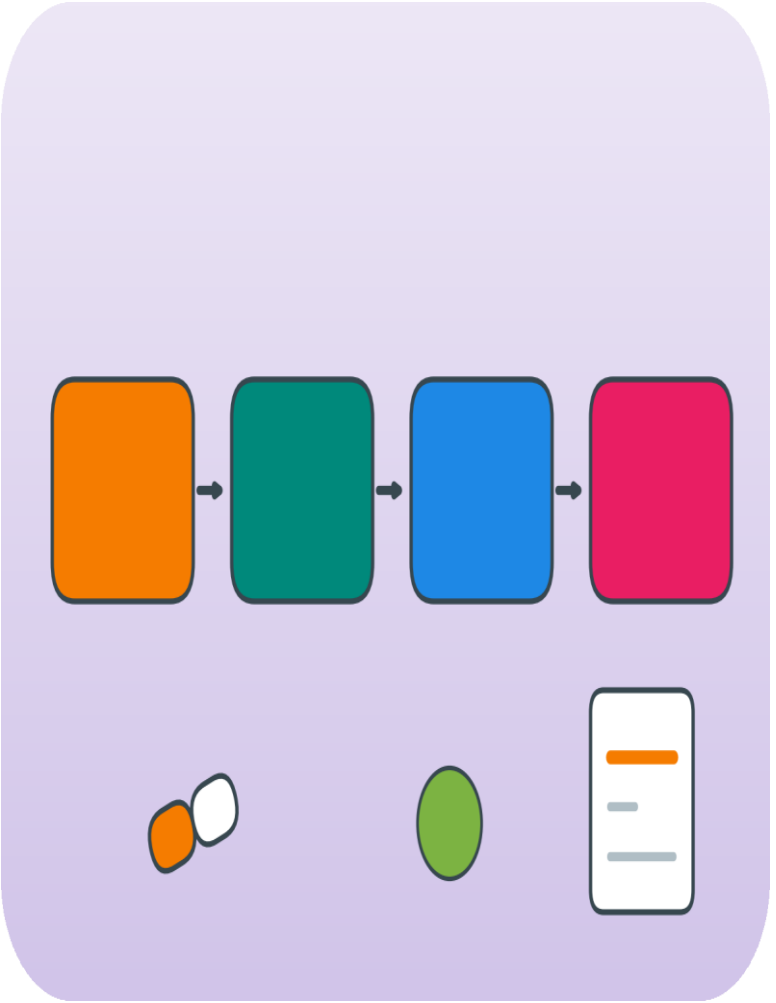
Методы взаимодополняют: VS предшествует и сужает HTS.

Типы виртуального скрининга



Рабочий процесс виртуального скрининга

1. **Подготовка мишени** структура из PDB/AlphaFold, добавление водородов, зарядов, определение центра связывания.
2. **Подготовка библиотеки** 3D-конформации, протонирование, фильтры лекарственного подобия.
3. **Фильтрация** правило Липински, PAINS, ADMET.
4. **Докинг и скоринг** прогноз позы и аффинности (AutoDock Vina и др.).
5. **Постобработка** повторный скоринг, кластеризация, визуальный анализ взаимодействий.
6. **Экспериментальная проверка** биологические тесты отобранных соединений.



Фильтры на этапе подготовки библиотеки

01

Правило пяти Липински

Отбор соединений с приемлемой пероральной биодоступностью (Lipinski et al., 1997).

02

PAINS

Исключение структурных мотивов, дающих ложные срабатывания в биотестах (Baell, Holloway, 2010).

03

Прогноз ADMET

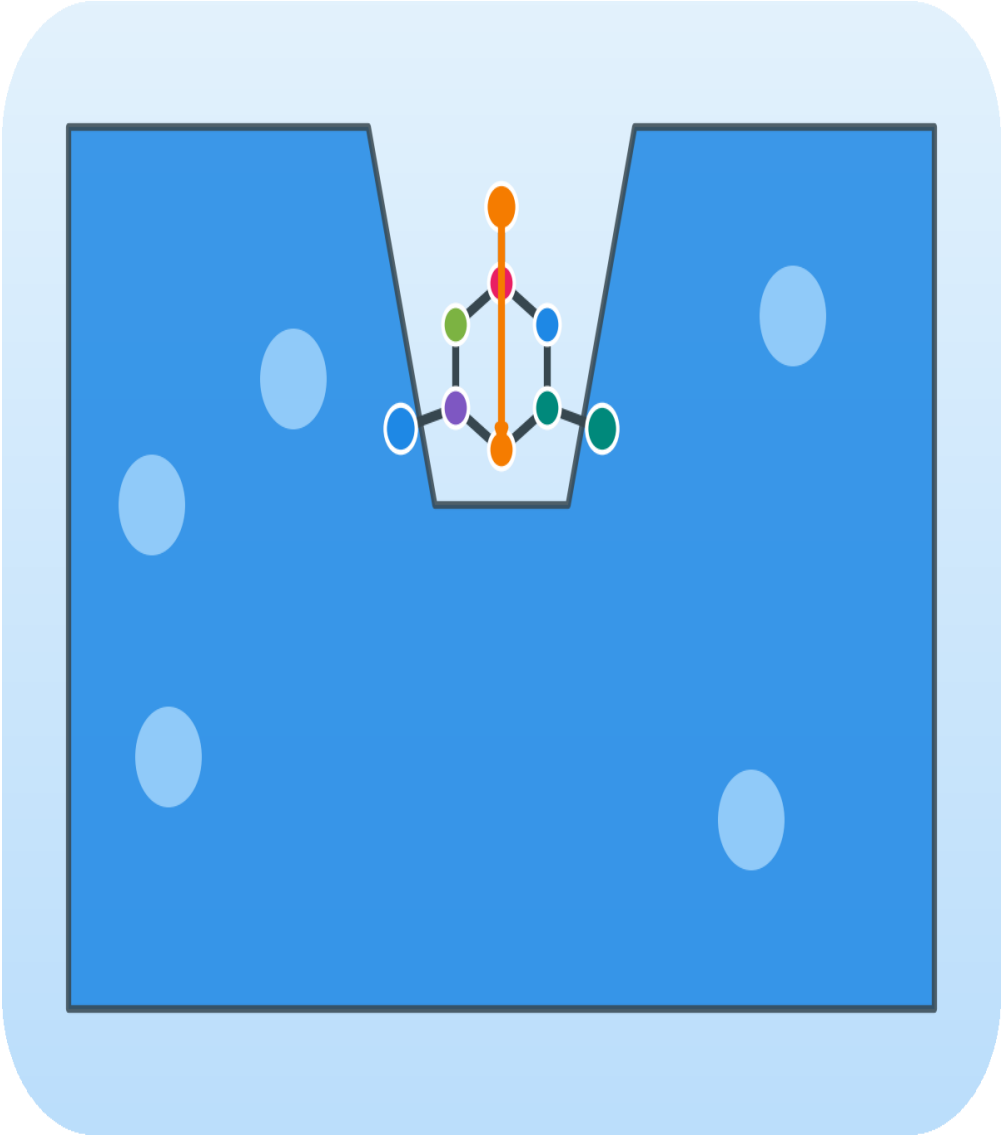
SwissADME и аналогичные сервисы: растворимость, проницаемость, ингибирование CYP (Daina et al., 2017).



Фильтрация уменьшает библиотеку на 30–80 % и повышает долю истинных хитов.

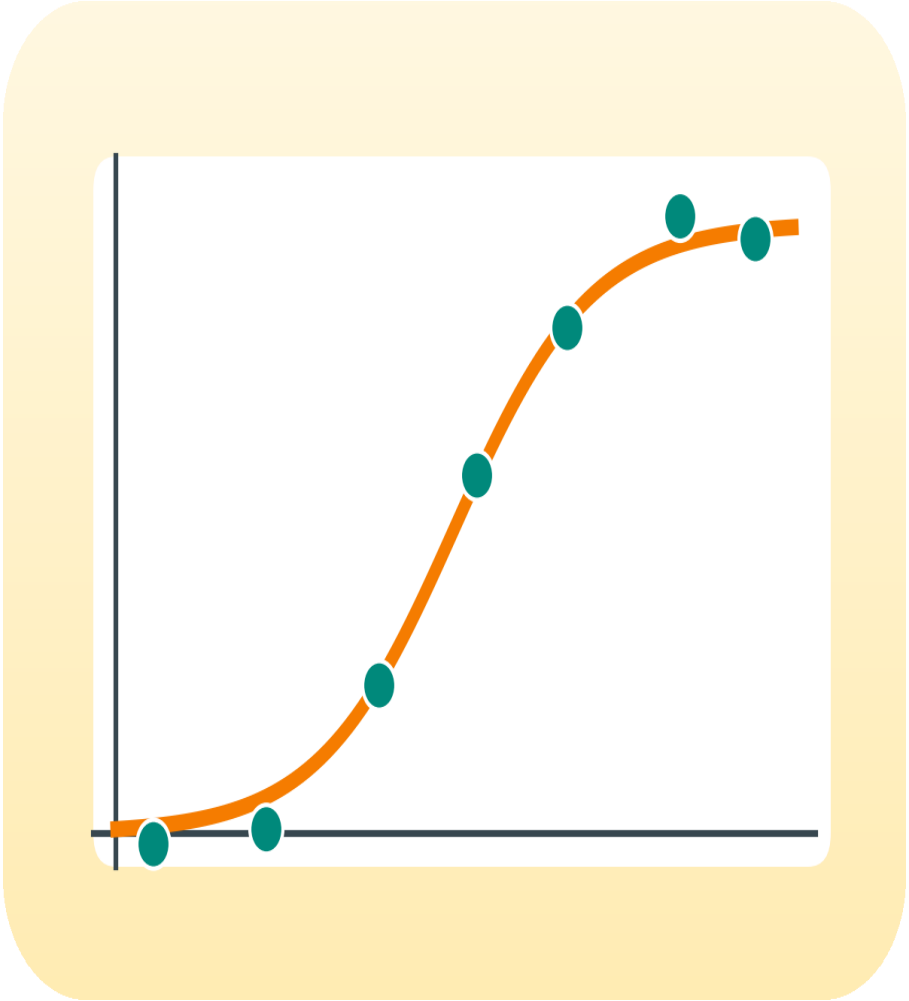
Молекулярный докинг

- Докинг моделирует положение (позу) лиганда в сайте связывания и оценивает энергию взаимодействия.
- Состоит из двух частей: алгоритм поиска позы и функция оценки (scoring function).
- AutoDock Vina – широко используемая программа (Trott, Olson, 2010).
- Оценка – приблизительная: ранжирование важнее абсолютных значений энергии.



Оценка качества виртуального скрининга

- **ROC-кривая и AUC:** способность отделять активные соединения от неактивных.
- **Коэффициент обогащения (EF):** во сколько раз доля активных в топ-1 % выше, чем при случайном отборе.
- **Тестовые наборы:** DUD-E – активные соединения и «ловушки» (decoys) для 102 мишеней (Mysinger et al., 2012).
- **Контрольный докинг:** повторное размещение известного лиганда, RMSD < 2 Å.
- **Экспериментальный контроль:** итоговая оценка – доля подтверждённых хитов.



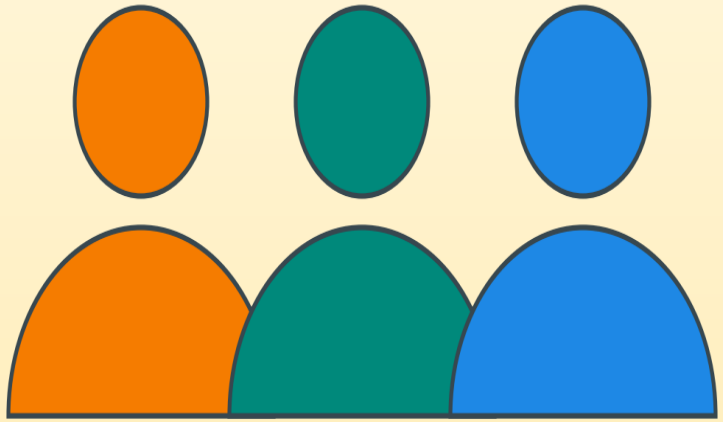
Примеры и ультрабольшие библиотеки

- Lyu et al. (2019): докинг более 170 млн соединений к рецепторам D4 и AmpC; найдены новые хемотипы с высокой аффинностью (Nature, 2019).
- Облачные вычисления и графические процессоры делают возможным скрининг миллиардов молекул.
- Ограничения: гибкость белка, вода, точность функций оценки, химическая доступность структур.



Типичные ошибки виртуального скрининга

- Использование неподготовленной структуры мишени.
- Доверие к одному значению оценки без визуального анализа.
- Отсутствие контрольных тестов и валидации.
- Игнорирование фильтров PAINS и ADMET.
- Отсутствие экспериментальной проверки результатов.



Видеоматериалы и интернет-ресурсы для демонстрации

Видео (YouTube)

Virtual Screening
Принципы виртуального скрининга

Virtual screening using PyRx
Практический пример скрининга в PyRx

High Throughput Screening Explained Simply (5 Minutes)
Экспериментальный HTS для сравнения

Сайты и базы данных

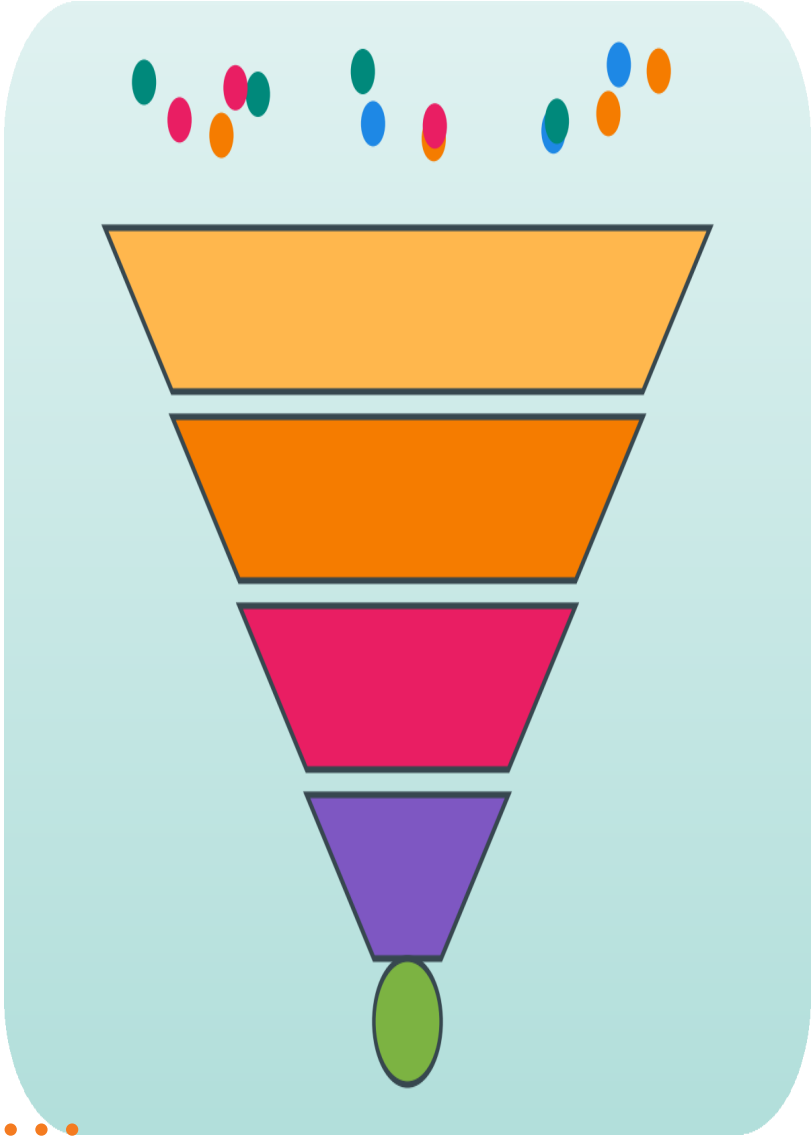
ZINC (UCSF)
Библиотеки коммерчески доступных соединений

SwissADME (SIB)
Прогноз ADMET и лекарственного подобия

AutoDock Vina (Scripps)
Программа докинга

RCSB PDB
3D-структуры мишеней

PubChem
База химических соединений



Заключение

- Виртуальный скрининг сокращает число соединений для экспериментальной проверки.
- Выделяют SBVS, LBVS и гибридные подходы.
- Процесс включает подготовку мишени и библиотеки, фильтрацию, докинг и постобработку.
- Качество оценивают с помощью ROC/AUC, EF и экспериментального контроля.
- Результаты VS всегда требуют биологической проверки.

Список литературы

1. Shoichet B.K. Virtual screening of chemical libraries // Nature. 2004. Vol. 432. P. 862–865. https://doi.org/10.1038/nature03197
2. Lyu J., Wang S., Balius T.E. et al. Ultra-large library docking for discovering new chemotypes // Nature. 2019. Vol. 566. P. 224–229. https://doi.org/10.1038/s41586-019-0917-9
3. Trott O., Olson A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking // Journal of Computational Chemistry. 2010. Vol. 31, No. 2. P. 455–461. https://doi.org/10.1002/jcc.21334
4. Mysinger M.M., Carchia M., Irwin J.J., Shoichet B.K. Directory of useful decoys, enhanced (DUD-E) // Journal of Medicinal Chemistry. 2012. Vol. 55, No. 14. P. 6582–6594. https://doi.org/10.1021/jm300687e
5. Baell J.B., Holloway G.A. New substructure filters for removal of pan assay interference compounds (PAINS) // Journal of Medicinal Chemistry. 2010. Vol. 53, No. 7. P. 2719–2740. https://doi.org/10.1021/jm901137j
6. Daina A., Michielin O., Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness // Scientific Reports. 2017. Vol. 7. P. 42717. https://doi.org/10.1038/srep42717
7. Lipinski C.A., Lombardo F., Dominy B.W., Feeney P.J. // Advanced Drug Delivery Reviews. 1997. Vol. 23. P. 3–25.
8. Видео: см. слайд «Видеоматериалы» (YouTube; дата обращения: 11.11.2026).