PP18.2. MOLEKULSKI DOKING KAO ALAT U OTKRIĆU LEKOVA I ANALIZI INTERAKCIJA LIGANDA SA PROTEINOM

J. Savić, M. Miličević, V. Dobričić, B. Marković, J. Brborić, M. Crevar
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Beograd, Srbija

Molekulski doking je postala nezamenljiva tehnika dizajna lekova zasnovanog na strukturi, i od svog uvođenja 1980-ih godina revolucionarno je izmenila rane faze procesa modernog razvoja lekova. Doking se široko primenjuje u racionalnom razvoju lekova kako bi se procenio afinitet vezivanja novodizajniranih jedinjenja za aktivna mesta izabranih receptora ili enzima, kao i njihove konformacije u aktivnom mestu. Na osnovu rezultata doking studija mogu se odabrati jedinjenja sa najnižom vezivnom energijom za sintezu i dalju eksperimentalnu evaluaciju.

Ključno je da se primena molekulskog dokinga ne ograničava samo na vezivanje za makromolekul koji će proizvesti farmakološki odgovor. Ovaj alat može da se koristi i za predviđanje vezivanja za proteine plazme, kao što je humani serumski albumin (HSA), čime se dobija uvid u distribuciju leka. U okviru farmakokinetičkih studija, doking je takođe koristan za ispitivanje interakcija sa enzimima koji metabolišu lekove, posebno CYP450 kompleksom koji katalizuje metabolizam približno 70–80% klinički relevantnih lekova. Pored toga, doking se može primeniti za procenu potencijalnih interakcija sa membranskim transporterima, uključujući P-glikoprotein, koji su važni faktori u apsorpciji i raspodeli lekova. Konačno, integracija ovih in silico izračunavanja omogućava efikasniji odabir optimizovanih kandidata, povezujući računarska predviđanja sa uspešnom eksperimentalnom evaluacijom.

Jedan od primera gde je korisna uporeba doking izračunuvanja je za dizajniranje selektivnih COX-2 inhibitora koji bi imali antiinflamatorni efekat i manje neželjenih efekata na nivou gastrointestinalnog trakta. Za grupu konvencionalnih NSAIL je karakteristično vezivanje u visokom procentu za protein plazme, pa je kod novodizajniranih jedinjenja vrlo korisno predvideti i njihovu interakciju sa HSA.

PP18.2. MOLECULAR DOCKING AS A TOOL IN DRUG DISCOVERY AND PROTEIN–LIGAND INTERACTION ANALYSIS

J. Savić, M. Miličević, V. Dobričić, B. Marković, J. Brborić, M. Crevar
University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Belgrade, Serbia

Molecular docking emerged as an irreplaceable technique of structure-based drug design, revolutionizing the early stages of modern drug discovery since its introduction in the 1980s. Docking is widely used in the rational drug development to estimate binding affinity of newly designed compounds to active sites of selected receptors or enzymes as well as their conformations in the active site. Based on docking studies results, compounds with the lowest binding energy can be selected for synthesis and further experimental evaluation.

Crucially, the utility of molecular docking extends far beyond binding affinity for target that will produce pharmacological response. This tool can be used to predict binding to plasma proteins, such as human serum albumin (HSA). providing insight into drug distribution characteristics. Within pharmacokinetic studies, docking is also useful for investigating interactions with drug-metabolizing enzymes, particularly CYP450 complex which catalyzes the metabolism of approximately 70 % to 80 % of clinically relevant drugs. Furthermore, docking can be applied to assess potential interactions with membrane transporters, including P-glycoprotein, which are important determinants of drug absorption and disposition. Ultimately, integrating these in silico calculations allows for the streamlined selection of optimized candidates, bridging the gap between computational prediction and successful experimental evaluation.

One example where docking calculations are useful is in the design of selective COX-2 inhibitors with anti-inflammatory effect and reduced gastrointestinal side effects. Conventional NSAIDs are characterized by a high degree of plasma protein binding; therefore, for newly designed compounds it is also highly useful to predict their interaction with HSA.

https://doi.org/10.5937/sfuskongres26123S