

©Коллектив авторов

## ДОКИНГ С КОМБИНИРОВАННЫМ ПРИМЕНЕНИЕМ СИЛОВОГО ПОЛЯ И КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКОГО МЕТОДА

*А.В. Сулимов<sup>1,2\*</sup>, Д.К. Кутлов<sup>1,2</sup>, И.С. Ильин<sup>1,2</sup>, В.Б. Сулимов<sup>1,2</sup>*

<sup>1</sup>ООО “Димонта”, 117186, Москва, ул. Нагорная, 15, корп. 8

<sup>2</sup>Научно-исследовательский вычислительный центр, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, 119991, Москва, ул. Ленинские горы, 1, стр. 4; \*эл. почта: sulimovv@mail.ru

В работе изложены результаты, касающиеся использования суперкомпьютерной программы докинга FLM, осуществляющей поиск спектра низкоэнергетических минимумов комплекса белок-лиганд в рамках потенциалов силового поля MMFF94 без использования сетки заранее рассчитанных потенциалов взаимодействия атомов лиганда с белком. Программа FLM позволяет найти достаточно широкий спектр низкоэнергетических минимумов и применяется на первом шаге процедуры докинга с комбинированным применением силового поля и квантово-химического метода. На втором шаге этой процедуры энергии всех найденных минимумов пересчитываются с помощью квантово-химического полужэмпирического метода PM7 с учётом растворителя в континуальной модели COSMO. На основании выполненных расчётов определяется положение лиганда, соответствующее наиболее низкой энергии комплекса, рассчитанной с помощью метода PM7 с растворителем в модели COSMO, которое находится вблизи от закристаллизованного с белком положения. Показано, что первый шаг докинга с комбинированным применением силового поля и квантово-химического метода более быстро и более эффективно выполняется программой FLM без учёта влияния растворителя.

**Ключевые слова:** молекулярное моделирование; докинг; силовое поле; квантовая химия; разработка лекарств

**DOI:** 10.18097/PBMC20196502080

## ВВЕДЕНИЕ

Молекулярное моделирование становится всё более востребованным инструментом начальной стадии разработки лекарств [1, 2]. При этом широко используются программы докинга. Известны несколько десятков таких программ и около дюжины соответствующих сайтов, где можно осуществить докинг online [3, 4]. Программы докинга позиционируют молекулу-лиганд в активном центре (в области связывания) мишени и дают оценку для свободной энергии связывания лиганда с макромолекулой-мишенью – чаще всего с белком. Многие программы докинга неплохо справляются с позиционированием лиганда, но точность оценки свободной энергии связывания, определяемой экспериментально через измеряемые константы диссоциации или связывания лиганда с белком, ещё недостаточно высока. Точность программ докинга определяется многими факторами, в том числе атомарными моделями белка и лиганда, методом вычисления энергии взаимодействия лиганда с белком, способом учёта растворителя (воды), алгоритмом позиционирования и др.

Одно из самых серьезных упрощений, применяемых во многих программах докинга [4, 5], – это использование заранее рассчитанной сетки потенциалов взаимодействия пробных атомов лиганда с белком, то есть со всеми атомами белка. Расчёт такой сетки, а точнее набора сеток (так как для каждого типа пробного атома лиганда своя сетка), проводится заранее, до выполнения процедуры докинга, когда осуществляется поиск глобального минимума энергии комплекса белок-лиганд. Тогда в процессе докинга

при произвольном положении лиганда в активном центре белка энергия вычисляется как сумма сеточных потенциалов всех атомов лиганда, а эти сеточные потенциалы получаются в точках расположения атомов лиганда путём интерполяции потенциалов в ближайших узлах сетки. Это сокращает время выполнения докинга, поскольку большой объём вычислений, связанных с расчётом всех парных взаимодействий всех атомов лиганда со всеми атомами белка, проводится до докинга на этапе создания сетки потенциалов. Такой подход, однако, существенно ограничивает возможности докинга. Во-первых, в процессе поиска глобального минимума невозможно аккуратно выполнять локальную оптимизацию как по положениям атомов лиганда, так и по положениям атомов белка. Во-вторых, в процессе докинга невозможно учитывать растворитель в какой-нибудь континуальной модели, так как в узлах сетки невозможно аккуратно сохранить эффект нелокальных взаимодействий атомных зарядов с поляризационными зарядами на поверхности, разделяющей растворитель и молекулу.

В последние годы доступность больших вычислительных ресурсов суперкомпьютеров [6] позволила по-новому взглянуть на проблему докинга и попытаться её решить с минимальными упрощениями: отказаться от приближения с использованием сетки заранее рассчитанных потенциалов и вычислять энергию комплекса для любой конформации лиганда в любом его положении в активном центре белка в рамках заданного силового поля без всяких упрощений и приближений. Такой подход требует больших компьютерных ресурсов и параллельных

многопроцессорных вычислений, что и было недавно сделано [5]: разработаны параллельные программы докинга для многопроцессорных суперкомпьютерных вычислений FLM [7-9], SOL-T [8] и SOL-P [10, 11]. Особенностями данных программ является поиск не только глобального минимума, но и целого спектра низкоэнергетических минимумов, включая глобальный. Здесь и далее термином глобальный минимум мы называем для краткости наиболее глубокий минимум энергии комплекса из всех найденных соответствующей программой минимумов. Данные программы используют большое количество вычислительных ядер (несколько десятков, сотен или тысяч), осуществляя докинг в рамках заданного силового поля MMFF94 без упрощений, причём программа FLM была реализована не только для расчётов без учёта растворителя (версия 0.05), но и для расчётов (версия 0.10) с учётом растворителя в одной из континуальных моделей воды. С помощью программы SOL-P был успешно проведён докинг гибких лигандов в белки с подвижными атомами [10, 11], в то время как программы FLM и SOL-T работают только в приближении, когда все атомы белка фиксированы. Важно отметить, что эти новые программы, также как и многие другие программы докинга (но не все), осуществляют докинг на основе парадигмы докинга [7, 12], в которой предполагается, что правильное расположение лиганда в белке – закристаллизованное положение лиганда в структуре с белком, представленное в Protein Data Bank [13], находится вблизи глобального минимума энергии системы белок-лиганд.

Расширение применения суперкомпьютеров в данной области привело к формулировке так называемой процедуры квазидокинга [5, 14, 15], или докинга с комбинированным применением на первом шаге силового поля и на втором шаге другого силового поля или методов квантовой химии. В этой процедуре при докинге в заданном классическом силовом поле находят достаточно широкий спектр низкоэнергетических минимумов, а затем энергии этих минимумов пересчитывают в другом силовом поле или даже с помощью квантово-химических методов, и уже по пересчитанным значениям энергии определяют глобальный минимум и соответствующее ему наилучшее положение лиганда. При таком подходе удалось показать [5, 14, 15], что наилучшие результаты по позиционированию лигандов достигаются при расчётах энергии комплекса белок-лиганд с помощью квантово-химического полуэмпирического метода PM7 [16] с учётом растворителя в модели COSMO [17]. Однако, в работах [14, 15] на начальном шаге такой комбинированной процедуры докинга использовали сравнительно медленную версию программы FLM (версия 0.10), осуществляющую докинг с учётом растворителя в модели PCM (Polarized Continuum Model) [18]. А можно ли начальный шаг выполнять с помощью более быстрой программы FLM (версия 0.05) без потери точности позиционирования? Ответ на этот вопрос положителен, и в данной работе представлены соответствующие результаты.

## МЕТОДИКА

Программа докинга FLM [7-9] ищет спектр низкоэнергетических минимумов комплекса белок-лиганд без учёта и с учётом растворителя. В обеих версиях программы поиск низкоэнергетических минимумов осуществляется методом Монте-Карло. Лиганд в случайно выбранной конформации помещают в заданную область связывания (область докинга) с последующей локальной оптимизацией энергии системы белок-лиганд. Область докинга определяется сферой заданного радиуса (по умолчанию 8 Å). Оптимизация осуществляется с помощью градиентного метода LBFG-S при варьировании декартовых координат всех атомов лиганда. Различные конформации лиганда получаются путём случайного изменения всех возможных внутренних вращательных степеней свободы, при этом сам лиганд как жёстко фиксированная структура перемещается в пределах области докинга путём трансляций и вращений как целого. Программа FLM-0.05 находит набор, состоящий из заданного числа низкоэнергетических минимумов в силовом поле MMFF94 без учёта растворителя (и соответствующие им положения лиганда), включающий глобальный минимум и каждый из следующих один за другим по энергии минимумов. Новый минимум в процессе работы программы может быть добавлен в текущий набор при выполнении следующих условий:

а) геометрический центр лиганда в позе, соответствующей найденному минимуму, не должен выходить за обозначенную область докинга, иначе такая поза будет отброшена;

б) количество минимумов в наборе меньше заданного числа, или добавляемый минимум отличается от минимумов, уже находящихся в этом наборе, и его энергия ниже энергии минимума с наивысшей энергией (в этом случае минимум с наивысшей энергией отбрасывается). Минимумы считаются различными, если среднеквадратичное отклонение (RMSD) по всем эквивалентным атомам больше 0,1 Å.

Аналогично функционирует и программа FLM-0.10, но только прежде, чем очередной найденный уникальный минимум попадает в низкоэнергетический пул, его энергия пересчитывается в найденном минимуме с учётом растворителя в модели PCM (Polarized Continuum Model) [18]. Особенность работы программы FLM в том, что она может работать так долго на заданном числе вычислительных ядер, как это позволяют доступные вычислительные ресурсы (на суперкомпьютере Ломоносов это обычно трое суток на заданном числе процессоров [6]), но можно выбрать и более оптимальный критерий завершения работы программы [9].

Программа FLM-0.10 в несколько раз медленнее программы FLM-0.05, выполняющей докинг в том же силовом поле, но без учёта растворителя. Учитывая большие абсолютные величины времён счёта этих программ (для программы FLM-0.05 нужно, по крайней мере, несколько тысяч процессорно-часов),

такое ускорение расчётов приводит к значительному сокращению вычислительных ресурсов.

Поскольку одна из задач докинга с комбинированным применением силового поля и метода квантовой химии – это нахождение положения лиганда, соответствующего наиболее низкому значению энергии комплекса, рассчитанной с помощью метода PM7 с растворителем в модели COSMO, то вопрос об эффективности применения программы FLM-0.05 на первом шаге такого докинга сводится к вопросу: соответствует ли положение лиганда с наименьшей энергией комплекса, рассчитанной в методе PM7 с учётом растворителя в модели COSMO, найденное с помощью программы FLM-0.05, аналогичному положению лиганда, найденному ранее с помощью программы FLM-0.10? Чтобы ответить на этот вопрос, был проведён вычислительный эксперимент, представленный на рисунке 1.

С помощью программы FLM-0.05 был проведён докинг лигандов 16 тестовых комплексов из работ [14, 15]: проводился докинг каждого лиганда в белок, с которым этот лиганд закристаллизован, и для каждого комплекса сохранено по 8192 положения лиганда, соответствующих самым низкоэнергетическим минимумам. Для краткости этот набор минимумов и положений лиганда мы обозначаем здесь {1b} MMFF94. Аналогичный набор (тоже по 8192 положения лиганда, соответствующих самым низкоэнергетическим минимумам для каждого комплекса), найденный ранее [14, 15] программой FLM-0.10, мы обозначаем здесь для краткости как {2} MMFF94+PCM. В работах [14, 15] было показано, что наилучшая точность позиционирования при вычислении энергии на втором шаге докинга с комбинированным использованием силового поля и квантовой химии получается с помощью метода PM7 с учётом растворителя

в модели COSMO без дополнительной локальной оптимизации энергии комплекса в методе PM7 для каждого минимума. Найденный так для каждого комплекса набор минимумов и соответствующих положений лиганда будем обозначать {2} PM7+COSMO\_1SCF, где 1SCF – это ключевое слово программы MOPAC [19], обозначающее, что расчёт в PM7 выполнялся без локальной оптимизации.

Далее, для каждого тестового комплекса энергии всех минимумов из набора {1b} MMFF94 были пересчитаны с помощью метода PM7 без локальной оптимизации и с растворителем COSMO; полученный набор энергий минимумов и соответствующих положений лиганда обозначим {1b} PM7+COSMO\_1SCF. Глобальный минимум полученного набора находится путём ранжирования всех найденных минимумов по возрастанию энергии PM7+COSMO.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице представлены разности энергий ( $\Delta E$ ) глобальных минимумов наборов {1b} PM7+COSMO\_1SCF и {2} PM7+COSMO\_1SCF, среднее квадратичное отклонение RMSD между положениями лиганда в этих двух глобальных минимумах, вычисленное по эквивалентным тяжёлым атомам лиганда, а также значения индекса INN [7] для рассматриваемых наборов {1b} PM7+COSMO\_1SCF и {2} PM7+COSMO\_1SCF. PDB ID – это идентификационный номер соответствующего комплекса в Protein Data Bank [13]. Индекс INN – это номер того минимума в ранжированном по энергии списке минимумов, положение лиганда в котором находится достаточно близко ( $RMSD < 2 \text{ \AA}$ ) к закристаллизованному с белком положению лиганда (в данном случае минимумы ранжируются по их энергии

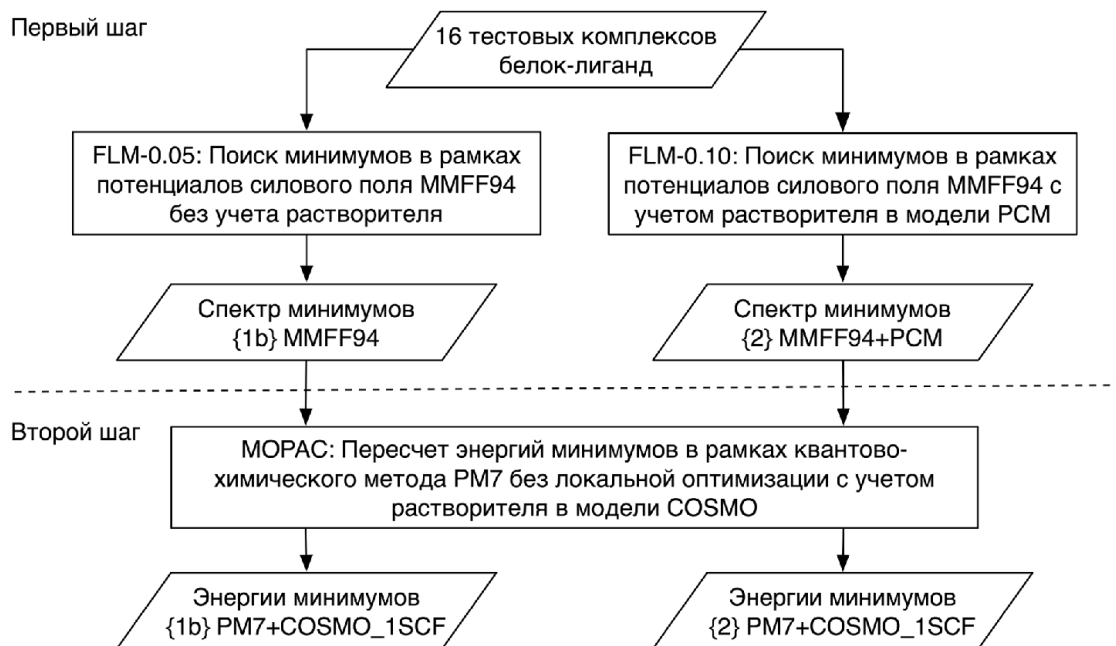


Рисунок 1. Блок-схема докинга с комбинированным использованием силового поля и квантовой химии.

Таблица. Разность энергий  $\Delta E$  комплекса и отклонение RMSD между положениями лиганда, соответствующими глобальным минимумам наборов {1b} PM7+COSMO\_1SCF и {2} PM7+COSMO\_1SCF, а также индексы INN для данных наборов

Белок	PDB ID	$\Delta E$ , ккал/моль	RMSD, Å	INN {1b} / {2}
Урокиназный активатор плазминогена EC: 3.4.21.73	1C5Y	0,20	0,010	1 / 1
	1F5L	0,00	0,002	3 / 2
	1O3P	-0,82	0,810	1 / 1
	1SQO	-0,01	0,008	1 / 1
	1VJ9	6,83	4,171	1 / 14
	1VJA	7,38	6,907	5 / 2
Альфа-тромбин EC: 3.4.21.5	1DWC	-0,13	0,054	2 / 2
	1TOM	-30,09	7,080	inf / 1
Фактор свертывания крови Ха EC: 3.4.21.6	2P94	0,14	0,014	1 / 1
	3CEN	2,38	0,772	1 / 1
Чекпоинт-киназа 1 EC: 2.7.11.1	4FSW	-0,33	0,078	1 / 1
	4FT0	-0,05	0,031	1 / 1
	4FT9	-0,18	0,004	1 / 1
	4FTA	-0,45	0,039	1 / 1
Митоген- активируемая протеинкиназа 1 EC: 2.7.11.24	4FV5	4,22	0,409	1 / 1
	4FV6	11,66	0,738	1 / 1

PM7+COSMO). Индекс INN, равный 1, означает, что положение лиганда, соответствующее наиболее глубокому минимуму, близко к положению лиганда в кристаллической структуре комплекса с белком, и парадигма докинга выполняется. Индекс INN, равный “inf”, означает, что не найдено ни одного минимума, для которого положение лиганда находится достаточно близко от закристаллизованного с белком положения лиганда.

Из таблицы видно, что в 9 случаях из 16 позы лигандов, соответствующие глобальным минимумам {1b} PM7+COSMO\_1SCF и {2} PM7+COSMO\_1SCF, совпадают друг с другом. Величина RMSD между соответствующими атомами лиганда в этих двух минимумах меньше 0,1 Å, при этом разности энергий этих глобальных минимумов могут колебаться от -0,45 ккал/моль до 0,2 ккал/моль. Для 5 из 16 комплексов (1VJ9, 1VJA, 3CEN, 4FV5, 4FV6) в наборе {1b} PM7+COSMO\_1SCF найден новый глобальный минимум энергии PM7+COSMO по сравнению с глобальным минимумом из набора {2} PM7+COSMO\_1SCF. Только в одном из 16 комплексов – 1TOM – глобальный минимум {1b} PM7+COSMO\_1SCF оказался заметно выше по энергии по сравнению с глобальным минимумом из набора {2} PM7+COSMO\_1SCF. Как показано в работе [20], для комплекса 1TOM при докинге с помощью FLM-0.05 в вакууме сохранения 8192 положений лигандов, соответствующих самым низкоэнергетическим минимумам, оказалось недостаточно – среди них не было ни одного минимума, для которого положение лиганда находилось бы вблизи позы лиганда, соответствующей глобальному минимуму из набора {2} PM7+COSMO\_1SCF, и чтобы найти такое положение лиганда надо сохранять гораздо большее число, чем 8192, низкоэнергетических минимумов и соответствующих положений лиганда – сохранения 35 тысяч минимумов

оказалось достаточно. Для комплекса 1O3P положения лигандов, соответствующие глобальным минимумам из наборов {1b} PM7+COSMO\_1SCF и {2} PM7+COSMO\_1SCF, различаются и в пространстве (RMSD = 0,81 Å) и по энергии ( $\Delta E$  = -0,82 ккал/моль), но не сильно. Для обоих наборов минимумов {1b} PM7+COSMO\_1SCF и {2} PM7+COSMO\_1SCF парадигма докинга выполняется (INN=1) для 12 комплексов из 16. Приведённые выше результаты показывают, что для первого шага докинга с комбинированным применением силового поля и квантовой химии использование более быстрой программы FLM-0.05, осуществляющей поиск низкоэнергетических минимумов и соответствующих положений лиганда без учёта растворителя, не только не хуже использования программы FLM-0.10, проводящей докинг в том же силовом поле, но с учётом влияния растворителя, но даже и предпочтительнее, как из-за более высокого быстродействия, так и поскольку в первом случае может быть найден более глубокий глобальный минимум энергии PM7+COSMO\_1SCF.

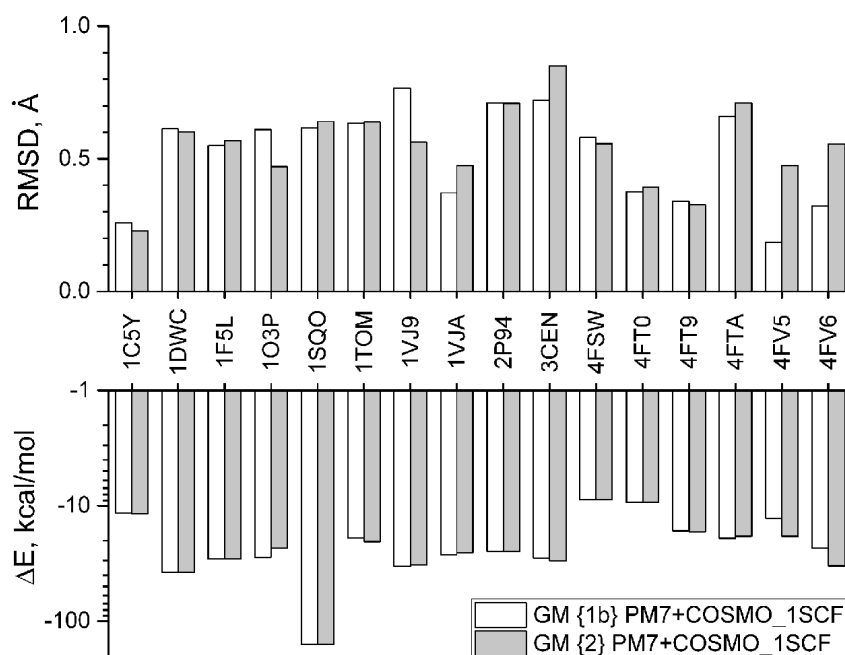
Рассмотрим теперь другой аспект комбинированного применения силового поля и квантовой химии. Выше мы говорили о пересчёте энергии минимумов с помощью метода PM7 без дополнительной локальной оптимизации. Это делалось не только потому, что расчёты PM7+COSMO\_1SCF давали лучшие результаты по выполнимости парадигмы докинга [14, 15], но и потому, что проведение локальной оптимизации энергии комплекса при варьировании координат атомов лиганда с помощью программы MOPAC в методе PM7 – вычислительно затратная операция, требующая в зависимости от размеров лиганда и белка многих часов однопроцессорных вычислений, а ведь такие расчёты надо выполнить для нескольких тысяч минимумов, найденных в силовом поле

на первом шаге квазидоккинга. Тем не менее, такие расчёты были проведены для набора {2} PM7+COSMO\_1SCF: для каждого комплекса все найденные на первом шаге квазидоккинга 8192 минимума были пересчитаны с оптимизацией энергии комплекса в методе PM7 без учёта растворителя, а в точке найденного минимума энергия была пересчитана с учётом растворителя в модели COSMO [14, 15]. Оказалось, что и в этом случае для большинства комплексов положения лигандов, соответствующих заново найденным наиболее глубоким минимумам энергии PM7+COSMO, находились вблизи ( $\text{RMSD} < 2 \text{ \AA}$ ) от закристаллизованного с белком положения лиганда. Покажем, к чему приводит такая оптимизация для глобальных минимумов рассматриваемых наборов {1b} PM7+COSMO\_1SCF и {2} PM7+COSMO\_1SCF. Итак, пересчитываем для каждого комплекса глобальный минимум наборов {1b} PM7+COSMO\_1SCF и {2} PM7+COSMO\_1SCF, проводя оптимизацию энергии комплекса с помощью PM7 без учёта растворителя при варьировании координат всех атомов лиганда из начальной позы лиганда, соответствующей этому исходному глобальному минимуму, и в достигнутом при оптимизации минимуме, пересчитывая энергию комплекса с учётом растворителя в модели COSMO. Результаты изменения положений глобальных минимумов и их энергий при оптимизации с помощью PM7 представлены на рисунке 2.

Результаты показывают, что для разных комплексов при такой оптимизации положения лигандов сдвигаются всего на 0,2-0,9  $\text{\AA}$ , а их энергии могут измениться значительно – на величины от нескольких единиц до нескольких десятков, а для одного комплекса даже на полторы сотни ккал/моль.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

В данной работе показано, что первый шаг докинга с комбинированным применением силового поля и метода квантовой химии, на котором находится достаточно широкий спектр низкоэнергетических минимумов комплекса белок-лиганд, можно проводить в силовом поле MMFF94 без учёта растворителя с помощью программы докинга FLM-0.05. Докинг без учёта растворителя, требующий, по крайней мере, несколько тысяч процессорно-часов, позволяет не только выполнить первый шаг комбинированной процедуры докинга существенно быстрее (в 5-20 раз), чем с помощью программы FLM-0.10, учитывающей влияние растворителя, но и найти положение лиганда, соответствующее тому же или более глубокому глобальному минимуму энергии, вычисляемой в квантово-химическом методе PM7 с учётом растворителя в модели COSMO, на втором шаге. А именно, из 16 комплексов для 9 без учёта растворителя найдены положения лиганда, соответствующие тем же глобальным минимумам, что и с учётом растворителя. Для 5 комплексов без учёта растворителя найдены положения лиганда, соответствующие более глубоким глобальным минимумам, чем с учётом растворителя. Для одного комплекса без учёта растворителя найден глобальный минимум, положение лиганда в котором близко ( $\text{RMSD} = 0,8 \text{ \AA}$ ) к положению лиганда в глобальном минимуме, найденном с учётом растворителя, и энергия минимума в первом из этих положений чуть выше (на 0,8 ккал/моль), чем энергия второго. Только для одного комплекса на первом шаге комбинированной процедуры докинга без учёта растворителя среди 8192 положений лиганда, соответствующих самым низкоэнергетическим



**Рисунок 2.** Изменение положений глобальных минимумов (GM) наборов {1b} PM7+COSMO\_1SCF и {2} PM7+COSMO\_1SCF и их энергий (PM7+COSMO) после оптимизации энергий комплексов белок-лиганд, взятых из PDB, с помощью PM7.

минимумам, не удалось найти положение лиганда, соответствующее (или более низкое по энергии) глобальному минимуму, который был найден с учётом растворителя.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова [6].

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 15-11-00025-П.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gupta M., Sharma R., Kumar A. (2018) *Comput. Biol. Chem.*, **76**, 210-217.
2. Сулимов В.Б., Сулимов А.В. (2017) Докинг: молекулярное моделирование для разработки лекарств, ИИнтелл, Москва.
3. Pagadala N.S., Syed K., Tuszyński J. (2017) *Biophys. Rev.*, **9**(2), 91-102.
4. Sulimov V.B., Kutov D.C., Sulimov A.V. (2019) *Curr. Med. Chem.*, **26**, 1-25.
5. Сулимов А.В., Кутлов Д.К., Каткова Е.В., Кондакова О.А., Сулимов В.Б. (2017) Известия Академии наук. Серия химическая, **10**, 1913-1924.
6. Sadovnichy V., Tikhonravov A., Voevodin V., Opanasenko V. (2013) Chapman & Hall/CRC Computational Science, CRC Press, Boca Raton, pp. 283-307.
7. Oferkin I.V., Katkova E.V., Sulimov A.V., Kutov D.C., Sobolev S.I., Voevodin V.V., Sulimov V.B. (2015) *Advances Bioinformatics*, **2015**, 126858.
8. Oferkin I.V., Zheltkov D.A., Tyrtysnikov E.E., Sulimov A.V., Kutov D.C., Sulimov V.B. (2015) *Bulletin of the South Ural State University, Series Mathematical Modelling, Programming & Computer Software*, **8**(4), 83-99.
9. Sulimov A.V., Kutov D.C., Sulimov V.B. (2019) *Communications in Computer and Information Science*, Springer International Publishing, Cham, **965**, 314-330.
10. Sulimov A.V., Zheltkov D.A., Oferkin I.V., Kutov D.C., Katkova E.V., Tyrtysnikov E.E., Sulimov V.B. (2017) *Comput. Structural Biotechnol. J.*, **15**, 275-285.
11. Sulimov A.V., Zheltkov D.A., Oferkin I.V., Kutov D.C., Katkova E.V., Tyrtysnikov E.E., Sulimov V.B. (2017) *Communications in Computer and Information Science*, Springer International Publishing, Cham, **793**, 151-167.
12. Оферкин И.В., Сулимов А.В., Каткова Е.В., Кутлов Д.К., Григорьев Ф.В., Кондакова О.А., Сулимов В.Б. (2015) *Биомедицинская химия*, **61**, 712-716. DOI: 10.18097/PBMC20156106712
13. Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E. (2000) *Nucl. Acids Res.*, **28**(1), 235-242.
14. Sulimov A.V., Kutov D.C., Katkova E.V., Sulimov V.B. (2017) *Advances Bioinformatics*, **2017**, 7167691.
15. Sulimov A.V., Kutov D.C., Katkova E.V., Ilin I.S., Sulimov V.B. (2017) *J. Molecular Graphics Modelling*, **78**, 139-147.
16. Stewart J.J. (2013) *J. Molecular Modeling*, **19**(1), 1-32.
17. Klamt A., Schuurmann G. (1993) *J. Chem. Soc., Perkin Transactions*, **2**(5), 799-805.
18. Михалев А.Ю., Оферкин И.В., Оселедец И.В., Сулимов А.В., Тиртышников Е.Е., Сулимов В.Б. (2014) Вычислительные методы и программирование, **15**, 9-21.
19. Stewart J.J.P. (2016) MOPAC2016, Stewart Computational Chemistry, Colorado Springs, CO, USA.
20. Kutov D.C., Sulimov A.V., Sulimov V.B. (2018) *Supercomputing Frontiers and Innovations*, **5**(3), 134-137.

Поступила в редакцию: 20. 01. 2019.  
После доработки: 17. 02. 2019.  
Принята к печати: 04. 03. 2019.

## DOCKING WITH COMBINED USE OF A FORCE FIELD AND A QUANTUM-CHEMICAL METHOD

A.V. Sulimov<sup>1,2\*</sup>, D.K. Kutov<sup>1,2</sup>, I.S. Ilin<sup>1,2</sup>, V.B. Sulimov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>“Dimonta Ltd”, 15 Nagornaya str., bld. 8, Moscow, 117186 Russia

<sup>2</sup>Research Computer Center, Moscow State University,

1 Leninskie Gory, bld. 4, Moscow, 119991 Russia; \*e-mail: sulimovv@mail.ru

The paper presents the results concerning the application of docking programs FLM to combined use of the MMFF94 force field and the semiempirical quantum-chemical method PM7 in the docking procedure. At the first step of this procedure a fairly wide range of low-energy minima of the protein-ligand complex is found in the frame of the MMFF94 force field using the FLM program. The energies of all these minima are recalculated using the PM7 method and the COSMO solvent continuum model at the second step. On the basis of these calculations the deepest minimum of the protein-ligand energy, calculated by the PM7 method with COSMO solvent, is determined, which gives the position of the ligand closest to its position in the crystal of the protein-ligand complex. It is shown that the first step of the combined procedure is performed more quickly and more efficiently in vacuum, rather than with a solvent model.

**Key words:** molecular modeling; docking; force field; quantum chemistry; drug design