

Разработка подхода по улучшению результатов молекулярного докинга за счет учета множественных конформаций белка

Научный руководитель – Шайтан Константин Вольдемарович

Тычинин Дмитрий Игоревич

Аспирант

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоинженерии, Москва, Россия
E-mail: tychinin.dmitriy.igorevich@gmail.com

Последние 50 лет теория Кошланда (модель "индуцированного соответствия") являлась господствующей при объяснении взаимодействии комплекса белок-лиганд: она подразумевает гибкость активного центра, то есть при присоединении субстрата к якорному участку фермента происходит изменение конфигурации каталитического центра таким образом, чтобы его форма соответствовала форме субстрата. Однако в последнее время к теории Кошланда дополнились постулаты «конформационного отбора», т.е. существует целый ансамбль конформаций белка, и при этом субстрат выбирает наиболее предпочтительную [1]. Использование методов, позволяющих осуществлять конформационный отбор структур рецептора, способно расширить возможности методов молекулярного докинга, в том числе и для задач высокопроизводительного виртуального скрининга.

Основная задача исследования - это верификация метода учета множественных конформаций белка для улучшения результатов молекулярного докинга. В качестве исследуемого белка был выбран фермент ВАСЕ (β -секретаза человека, PDB ID 1XN2). Конформации белка для докинга были получены из траектории молекулярной динамики путем кластеризации ансамбля структур, используя комбинацию метода k-средних и иерархической кластеризации с последующей оценкой оптимального разбиения на кластеры по метрике silhouette. Далее, основываясь на экспериментальных данных [2], был составлен список лигандов с известными константами связывания, методом молекулярного докинга оценены энергии связывания, с дальнейшей оценкой свободной энергии комплекса методом MM-GBSA [3].

По итогам работы получены следующие результаты:

- 1) проведен расчет молекулярной динамики белка в водном окружении, из него получены наборы репрезентативных белковых конформаций;
- 2) построены молекулярные 3D модели белка и лигандов, проведены расчеты молекулярного докинга;
- 3) произведена оценка связывания белок-лиганд в Glide (Gscore, Emodule), а также методом MM-GBSA [3];
- 4) проведена верификация результатов расчета с экспериментальными данными.

Источники и литература

- 1) 1. Boehr DD, Nussinov R, Wright PE. The role of dynamic conformational ensembles in biomolecular recognition. Nat Chem Biol. 2009 Nov;5(11):789-96. doi: 10.1038/nchembio.232.
- 2) 2. Andrew W. Stamford, Jack D. Scott, Sarah W. Li Discovery of an Orally Available, Brain Penetrant BACE1 Inhibitor that Affords Robust CNS A β Reduction. ACS Med. Chem. Lett., 2012, 3 (11), pp 897–902 doi: 10.1021/ml3001165
- 3) 3. Samuel Genheden, Ulf Ryde The MM/PBSA and MM/GBSA methods to estimate ligand-binding affinities Expert Opin Drug Discov. 2015 May 4; 10(5): 449–461. doi: 10.1517/17460441.2015.1032936