

УЧЕТ ГИДРОФОБНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В КОМПЛЕКСАХ БЕЛКОВ С АТФ И ГТФ В МОЛЕКУЛЯРНОМ ДОКИНГЕ

Пырков Т.В.¹, Балицкая Е.Д., Ефремов Р.Г.

Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова
РАН

Россия, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Тел./факс: (495) 336-20-00

E-mail: pyrkov@nmr.ru

¹Московский физико-технический институт (государственный университет)

Россия, 141700, г. Долгопрудный, Институтский пер., 9

Метод молекулярного докинга лиганда в активный центр белка-рецептора широко применяют для компьютерного моделирования взаимодействий белок-лиганд, в т.ч. при рациональном дизайне лекарственных соединений. Повысить точность метода докинга удается за счет применения систем-специфичных методов оценки энергии межмолекулярных взаимодействий – оценочных функций (ОФ), адаптированных к определенному классу лигандов или белков-мишеней.

Важным классом лигандов являются аденин- и гуанин-содержащие соединения, участвующие в процессах регуляции биохимических процессов в клетке. В данной работе провели анализ структур атомного разрешения комплексов таких лигандов с различными белками, взятых из базы данных PDB. Были уточнены геометрические параметры стэкинг-взаимодействий пуриновых оснований лигандов с ароматическими (Phe, Tyr, Trp, His) и положительно-заряженными (Arg) боковыми цепями остатков. Эти параметры затем использовали при создании гуанин-специфичных ОФ для докинга ГТФ. В новых ОФ учитывали также водородные связи и гидрофобные взаимодействия, которые рассчитывали с помощью метода молекулярного гидрофобного потенциала, используя веб-сервер PLATINUM (<http://model.nmr.ru/platinum>). Было показано, что для обучающего и тестового наборов гуанин-специфичная ОФ позволяет идентифицировать верную ориентацию лиганда в активном центре для 6 и 5 комплексов из 7, соответственно. В то же время для стандартной ОФ, используемой в программе докинга GOLD соответствующие показатели были равны 4 и 3. Таким образом, было показано, что явный учет стэкинг-взаимодействий в ОФ позволяет повысить эффективность молекулярного докинга. В дальнейшем полученные результаты могут быть использованы для повышения точности докинга более широкого класса нуклеотид-содержащих соединений.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 07-04-01514-а, 09-04-13813-офи_ц), программ РАН «Молекулярная и клеточная биология» и «Основы фундаментальных исследований нанотехнологий и наноматериалов» и Федерального агентства по науке и инновациям в поддержку ведущих научных школ (грант НШ-4728.2006.4).