

Рациональный дизайн лигандов на основе результатов молекулярного моделирования

Научный руководитель – Боздаганян Маринэ Евгеньевна

Тычинин Д.И.¹, Боздаганян М.Е.²

1 - Московский государственный машиностроительный университет (МАМИ), Институт инженерной экологии и химического машиностроения, Факультет химико-технологического оборудования, Москва, Россия; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоинженерии, Москва, Россия

Основная задача фармацевтики - это поиск новых лекарств, обладающих высокой аффинностью к выбранным ферментам. Целью данного исследования является рациональный дизайн лигандов на основе результатов молекулярного моделирования. Для решения поставленной цели был использован следующий алгоритм: создание молекулярно-динамических моделей систем белок-лиганд, расчет их равновесной молекулярной динамики (МД), оценка вкладов различных группировок во взаимодействие с белком и конструирование новых лигандов.

Исследования производились с использованием программного пакета GROMACS. В качестве модельной системы был выбран лизоцим (L99A/M102H) с лигандами, данные по энергии связывания были определены экспериментально в статье[1]. Для верификации алгоритма выполнен расчет энергии связывания белок-лиганд методом ММ/PBSA[2]. Полученные энергии близки к экспериментальным значениям, что говорит об адекватности выбранной модели.

Произведена оценка вклада группировок лигандов, участвующих в различных взаимодействиях с белком: образование водородных связей, гидрофобные взаимодействия, стэкинг-взаимодействия и другие. На основе полученных результатов были сконструированы новые лиганды, у которых расчетные значения энергии связывания выше, чем у лигандов, представленных в статье.

Источники и литература

- 1) "The impact of introducing a histidine into an apolar cavity site on docking and ligand recognition" Merski, M., Shoichet, B.K. (2013) J.Med.Chem. 56: 2874-2884
- 2) "g_mmpbsa—A GROMACS Tool for High-Throughput MM-PBSA Calculations" Rashmi Kumari, Rajendra Kumar, Open Source Drug Discovery Consortium, and Andrew Lynn. (2014) J. Chem. Inf. Model., 54 (7), pp 1951–1