

Молекулярно-динамическое моделирование для идентификации консервативных молекул воды в активном центре фермента

Абдюшева Яна Раульевна

Лаборатория молекулярного моделирования и направленного синтеза № 44

Биоизостеры играют важную роль на этапах разработки лекарств, поскольку, будучи структурно разными соединениями, могут образовывать схожие межмолекулярные взаимодействия и приводить к повышению желаемых биологических свойств соединения без внесения существенных изменений в химической структуре [1]. Одним из главных вопросов при изучении влияния биоизостеров на биологическую активность является увеличение сродства связывания с целевой мишенью, например, при введении фтора для замены атома водорода (Рисунок 1).

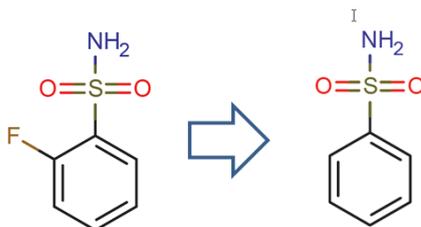


Рисунок 1. Биоизостерная замена фтора на водород

Как известно, основной движущей силой ассоциации белок-лиганд является реорганизация растворителя в активном центре фермента. Так, вытеснение воды, которая прочно связана множественными водородными связями вода-белок, может значительно повлиять на термодинамические свойства системы [2]. Наиболее точным способом оценки силы связывания при биоизостерической замене фтор-водород является проведение квантово-механических расчетов. Однако данный метод не учитывает сольватацию в явном виде, в связи с чем расчет имеет большую погрешность в случае образования прямой связи лиганд-растворитель или при наличии сольватационных эффектов. Следовательно, возникает потребность в разработке алгоритмов для идентификации консервативных молекул воды в активном центре ферментов.

На данный момент известно множество методов для прогнозирования расположения молекул воды, начиная от довольно простых геометрических критериев оценки и заканчивая обширным моделированием молекулярной динамики (МД) [3]. МД является точным и широко используемым методом для вычисления координат молекул воды в системе белок-лиганд в определенный момент времени. Путем дальнейшего анализа МД-траектории системы можно получить плотность распределения молекул воды. По результатам данной работы мне удалось разработать алгоритм для идентификации консервативных молекул воды в активном центре фермента (Рисунок 2).

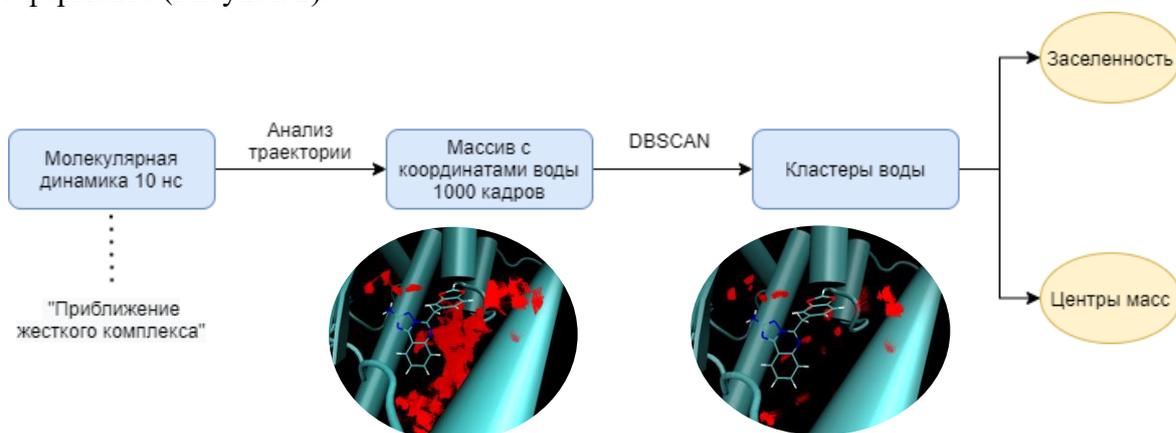


Рисунок 2. Принципиальная схема алгоритма.

Расчеты МД проводились с использованием программного пакета GROMACS на Курчатовском объединенном вычислительном кластере НПС4. Предварительная подготовка пространственных моделей белка была осуществлена в программе Build Model. Для моделирования сольватного слоя было использовано «приближение жесткого комплекса», что подразумевает фиксацию тяжелых атомов белка, лиганда и ионов перед проведением молекулярной динамики. Общее количество времени молекулярного моделирования составляло 10 нс. В итоге мною было получено 50000 кадров траектории с траекторией молекул воды. Траектории МД были обработаны в программе VMD с получением 1000 кадров положений молекул воды в пределах 6 Å от активного центра белка. Полученные координаты были преобразованы в массив, содержащий координаты молекул воды. Для определения водных кластеров использовалось несколько подходов, один из которых включал в себя деление всего пространства на ячейки длиной в 1 Å и вычисление принадлежности воды к каждой ячейке пространства, а также метод DBSCAN, вычисляющий наиболее вероятные положения воды на основе плотности. В результате были получены заселенности каждого участка гидратации и центры масс кластеров, из которых были отобраны консервативные молекулы воды.

Данный метод был использован для нескольких квантово-механических расчетов энергии связывания биоизомеров водород-фтор с активными центрами ферментов и показал преимущества учета консервативных молекул воды (Рисунок 3). В дальнейшем планируется улучшение точности построения карты гидратационных сайтов в окрестности активного центра белка и применение данного алгоритма для прогнозирования наиболее вероятных положений молекул воды для расчета энергии связывания других белково-лигандных систем.

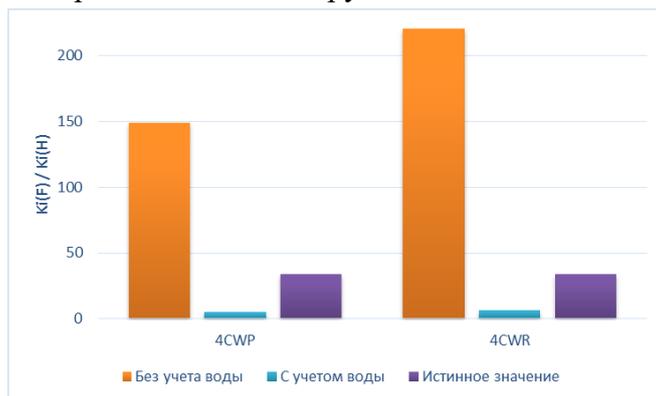


Рисунок 3. Зависимость отношения констант связывания лиганда со фтором и лиганда с водородом от учета молекул воды при расчете энергии связывания лигандов с белком

1. Kennewell L. Identifying bioisosteric fragments from databases of protein-ligand complex X-ray crystallographic structures : дис. – MSc dissertation, University of Sheffield, 2004.
2. Nguyen C. N. et al. Thermodynamics of water in an enzyme active site: grid-based hydration analysis of coagulation factor Xa //Journal of chemical theory and computation. – 2014. – Т. 10. – №. 7. – С. 2769-2780.
3. Rudling A., Orro A., Carlsson J. Prediction of ordered water molecules in protein binding sites from molecular dynamics simulations: The impact of ligand binding on hydration networks //Journal of chemical information and modeling. – 2018. – Т. 58. – №. 2. – С. 350-361.

Абдюшева Яна Раульевна

Новиков Федор Николаевич, н.с.

Свитанько Игорь Валентинович

ОТЗЫВ

научного руководителя о работе

«Молекулярно-динамическое моделирование для идентификации консервативных молекул воды в активном центре фермента»,
выполняемой студентом *Абдюшевой Яной Раульевной*

Оценивая работу Яны Абдюшевой, хочется особо отметить отличную научную эрудицию и огромную работоспособность. Менее чем за год работы в лаборатории молекулярного моделирования и направленного синтеза Яна смогла не только овладеть основными вычислительными методами молекулярного моделирования, такими как молекулярная динамика, докинг, FEP, но и успешно применить их в работе, став прекрасным специалистом в выбранной научной области. Пожалуй, стоит отметить её любопытство и эрудицию, которые стали определяющими факторами научного успеха. С участием Яны была опубликована статья в журнале *Mendeleev Communication*, посвященная прогнозированию активности новых ингибиторов циклин-зависимой киназы 7 (CDK7) методами молекулярной динамики и возмущения свободной энергии [1].

Основная тематика работы Яна в лаборатории посвящена использованию расчетных вычислительных методов для оценки сродства связывания соединения с целевой мишенью, что является ключом к оценке биологических процессов, лежащих в основе межмолекулярного взаимодействия. Данный этап является необходимой ступенью в процессе открытия лекарственного препарата. В этом вопросе Яна проявила большое упорство и смогла не только разработать алгоритм молекулярно-динамического моделирования, но и успешно обработать полученные результаты, необходимые для идентификации консервативных молекул воды в активном центре ферментов.

Таким образом, я считаю, что Яна зарекомендовала себя в качестве молодого ученого, способного самостоятельно ставить и выполнять важнейшие научные задачи. Результаты её работы в данном проекте планируется опубликовать в ближайшее время.

1. Rusina, P. V., Titov, I. Y., Panova, M. V., Stroylov, V. S., Abdysheva, Y. R., Murlatova, E. Y., ... & Novikov, F. N. (2020). Modeling of novel CDK7 inhibitors activity by molecular dynamics and free energy perturbation methods. *Mendeleev Communications*, 30(4), 430-432.

Новиков Фёдор Николаевич, н. с.

Сведения об авторе

Название работы	Молекулярно-динамическое моделирование для идентификации консервативных молекул воды в активном центре фермента
Номер лаборатории, в которой выполняется работа	44
Полное название лаборатории, в которой выполняется работа	Лаборатория молекулярного моделирования и направленного синтеза
Фамилия, имя, отчество (полностью)	Абдюшева Яна Раульевна
Дата рождения (дд.мм.гг.)	16.11.2001
ФИО научного руководителя (полностью)	Новиков Федор Николаевич
ФИО руководителя под чьим непосредственным контролем осуществляется экспериментальная работа (полностью, указывается если отлично от пункта выше)	
Месяц и год начала работы в ИОХ РАН	12.2019
Должность (в случае трудоустройства в ИОХ РАН)	Лаборант
Полное название вуза с указанием его ведомственной принадлежности	Национальный исследовательский университет "Высшая школа экономики"
Факультет	Химия
Курс	3
Общее число опубликованных и находящихся в печати статей	1
Список опубликованных и находящихся в печати статей (в хронологическом порядке)	Modeling of novel CDK7 inhibitors activity by molecular dynamics and free energy perturbation methods. Mendeleev Communications, 30(4), 430-432.
Общее число опубликованных тезисов докладов	
Список опубликованных тезисов докладов	
Контактный телефон	+79371317855
E-mail	yanaabdusheva@gmail.com