

Сравнение качества докинга в программах AutoDock 4.2, AutoDock VINA и SOL на примере мембранного гемсодержащего белка PGHS

Котлов Никита Юрьевич¹, Митрофанов Сергей Игоревич²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: kit.iz.179@gmail.com

В настоящее время актуальна задача поиска новых лекарственных средств, являющихся ингибиторами известных биологических белков-мишеней. Ключевым этапом *in silico* современного цикла разработки нового лекарственного средства является высокопроизводительный виртуальный скрининг на основе молекулярного докинга - метода молекулярного моделирования, позволяющего позиционировать низкомолекулярное вещество (лиганд) в активном центре фермента (белка-мишени) и оценивать свободную энергию связывания белка-мишени с этим лигандом. Чем меньше значение этой энергии, тем прочнее лиганд связывается в активном центре белка-мишени, а значит, потенциально сильнее воздействует на фермент.

На данный момент одними из самых используемых в научном сообществе программ докинга являются AutoDock 4.2 и AutoDock VINA. Нами показано, что результаты докинга сильно различаются как в зависимости от программы проведения докинга, ее параметров и способа подготовки структур белков и лигандов, так и от выбора трехмерной структуры белка или субъединицы гомодимера.

Нашей целью является разработка методики сравнения программ докинга и выбора из них наиболее подходящей для поиска ингибиторов конкретного белка-мишени. В рамках данной работы разработан алгоритм сравнения программ докинга и проверки корректности их работы, подобраны параметры программ AutoDock 4.2 и AutoDock VINA, оптимальные для поиска ингибиторов фермента PGHS, и проведено сравнение качества работы этих программ применительно к тому же ферменту.

Разработанный алгоритм включает в себя следующие элементы:

- 1) Тестирование на воспроизводимость положения и энергии связывания докируемого лиганда и подбор необходимых параметров для каждой программы.
- 2) Тестирование на воспроизводимость исходного положения нативных лигандов для комплексов из курируемой базы PDBBind и для всех доступных комплексов анализируемого фермента из базы PDB.
- 3) Тестирование на правильность сортировки веществ из тестовой выборки в порядке сначала ингибиторы, затем не ингибиторы на основе определяемой энергии связывания. Тестовая выборка включает в себя вещества, про которые экспериментально известно, ингибируют ли они исследуемый фермент PGHS или нет.

Текущая версия разработанного алгоритма позволила нам определить оптимальные параметры запуска программ Autodock 4.2 (`ga_num_generations 30000`; `ga_num_evals 1000000`; `ga_pop_size 100`; `ga_run 100`) и Autodock VINA (`exhaustiveness 9`) для поиска ингибиторов фермента PGHS.

Анализ полученных данных показал, что Autodock VINA немного лучше сортирует тестовую выборку. Кроме того, Autodock VINA работает существенно быстрее Autodock 4.2 и дает в среднем более воспроизводимые результаты.