

Подготовка отчета по практической части

07.04.2016

НИВЦ МГУ

Форма отчета:

- Сайт: <http://molddesign.ru>
- Сроки подготовки: до 28 апреля

Отчет: вопросы

- 3. Название белка. Функции белка. Может ли данный белок быть мишенью для лекарственного средства? Из какого организма был выделен белок? Сколько цепей в структуре белка и к каким доменам белка они относятся?
- **Пример:** белки комплекса NDC80 (комплекс кинетохора) \longrightarrow участвуют в делении клетки \longrightarrow могут быть противоопухолевыми препаратами

2VE7

CRYSTAL STRUCTURE OF A BONSAI VERSION OF THE HUMAN NDC80 COMPLEX

DOI: 10.2210/pdb2ve7/pdb

Classification: [CELL CYCLE](#)

Deposited: 2007-10-17 Released: 2008-05-13

Deposition author(s): [Ciferri, C.](#), [Pasqualato, S.](#), [Dos Reis, G.](#), [Screpanti, E.](#), [Maiolica, A.](#), [Polka, J.](#), [De Luca, J.G.](#), [De Wulf, P.](#), [Salek, M.](#), [Rappsilber, J.](#), [Moore, C.A.](#), [Salmon, E.D.](#), [Musacchio, A.](#)Organism: [Homo sapiens](#)

Expression System: ESCHERICHIA COLI, ESCHERICHIA COLI

Mutation(s): 3

Structural Biology Knowledgebase: 2VE7 (9 models >12 annotations) [SBKB.org](#)View in 3D: [JSmol](#) or [PV](#) (in Browser)

Standalone Viewers

[Simple Viewer](#)
[Protein Workshop](#)
[Ligand Explorer](#)
[Kiosk Viewer](#)
Protein Symmetry: Asymmetric ([View in 3D](#))

Protein Stoichiometry: Hetero 2-mer - AB

Biological assembly 1 assigned by authors and generated by PISA (software)

Macromolecule Content

- Unique protein chains: 2

Experimental Data Snapshot

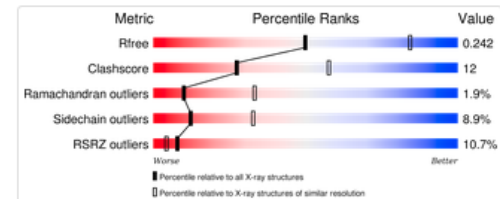
Method: X-RAY DIFFRACTION

Resolution: 2.88 Å

R-Value Free: 0.261

R-Value Work: 0.232

wwPDB Validation

[Full Report](#)

Literature

[Download Primary Citation](#)

Implications for Kinetochores-Microtubule Attachment from the Structure of an Engineered Ndc80 Complex

[Ciferri, C.](#), [Pasqualato, S.](#), [Screpanti, E.](#), [Varetti, G.](#), [Santaguida, S.](#), [Dos Reis, G.](#), [Maiolica, A.](#), [Polka, J.](#), [De Luca, J.G.](#), [De Wulf, P.](#), [Salek, M.](#), [Rappsilber, J.](#), [Moore, C.A.](#), [Salmon, E.D.](#), [Musacchio, A.](#)

(2008) Cell(Cambridge,Mass.) 133: 427

PubMed: 18455984 [Search on PubMed](#)

DOI: 10.1016/j.cell.2008.03.020

PubMed Abstract:

Kinetochores are proteinaceous assemblies that mediate the interaction of chromosomes with the mitotic spindle. The 180 kDa Ndc80 complex is a direct point of contact between kinetochores and microtubules. Its four subunits contain coiled coils and form an elongated rod [+](#)

Macromolecules

Classification: [CELL CYCLE](#)[Sequence Display for 2VE7](#)Total Structure Weight: 131062.82 [+](#)

Macromolecule Entities

[Toggle Protein Feature View](#)

Molecule	Chains	Length	Organism	Details
KINETOCHORE PROTEIN HEC1, KINETOCHORE PROTEIN SPC25	A, B	315	Homo sapiens	Fragment: CHIMERA OF NDC80 RESIDUES 80-286 WITH SPC25 RESIDUES 118-224 Mutation: N1224Q

Отчет: вопросы

- 4. Название лиганда. Измерена ли для него ингибирующая активность? Если да – привести величины и пересчитать их в свободную энергию образования :

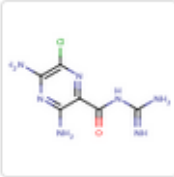
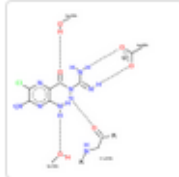

$$\Delta G = RT \ln(K_i)$$

- **Пример:** $K_i = 5,3 \text{ мкМ}$

$$\Delta G = 8,31 \frac{\text{Дж}}{\text{моль} \cdot \text{K}} \times 300 \text{ K} \times \ln 5,3 \cdot 10^{-6} = -30284 \frac{\text{Дж}}{\text{моль}} = -7210 \frac{\text{кал}}{\text{моль}} = -7,21 \frac{\text{ккал}}{\text{моль}}$$

Small Molecules

Ligands 2 Unique

ID	Chains	Name / Formula / InChI Key	2D Diagram & Interactions	3D Interactions
AMR Query on AMR Download SDF File Download CCD File	A	3,5-DIAMINO-N-(AMINOIMINOMETHYL)- 6-CHLOROPYRAZINECARBOXAMIDE AMILORIDE (<i>Synonym</i>) $C_6H_8ClN_7O$ XSDQTOBWRPYKKA-UHFFFAOYSA-N	 	Ligand Explorer Binding Pocket (JSmol)
SO4 Query on SO4 Download SDF File Download CCD File	A	SULFATE ION O_4S QAOWNCGODCNURD-UHFFFAOYSA-L		Ligand Explorer Binding Pocket (JSmol)

External Ligand Annotations

ID	Binding Affinity (Sequence Identity %)
AMR	IC50: 7000 - 107000 nM (99) BindingDB Ki: 2511.89 - 5300 nM (99) BindingDB
	Ki: 5300 nM BindingMOAD
	Ki: 5300 nM PDBbind

Отчет: вопросы

- 5. Каким методом и при каком разрешении получена структура комплекса?
- 6. Привести ссылку на статью, описывающую получение кристаллической структуры комплекса.
- 7. Дать описание того, каким образом готовился для докинга белок и лиганд.
- 8. Запуск программы SOLGRID: какие входные файлы использовались, что они из себе представляли, и что получилось на выходе? Привести, на каком компьютере проводился расчет (какой процессор, какая частота, какая память RAM), а также время счета.
- 9. Запуск программы SOL: Какие входные файлы и какие параметры использовались при запуске SOL? Что они из себя представляют? Что получилось на выходе? Привести время счета.

2VE7

CRYSTAL STRUCTURE OF A BONSAI VERSION OF THE HUMAN NDC80 COMPLEX

DOI: [10.2210/pdb2ve7/pdb](https://doi.org/10.2210/pdb2ve7/pdb)Classification: [CELL CYCLE](#)

Deposited: 2007-10-17 Released: 2008-05-13

Deposition author(s): [Ciferri, C.](#), [Pasqualato, S.](#), [Dos Reis, G.](#), [Screpanti, E.](#), [Maiolica, A.](#), [Polka, J.](#), [De Luca, J.G.](#), [De Wulf, P.](#), [Salek, M.](#), [Rappsilber, J.](#), [Moores, C.A.](#), [Salmon, E.D.](#), [Musacchio, A.](#)Organism: [Homo sapiens](#)

Expression System: ESCHERICHIA COLI, ESCHERICHIA COLI

Mutation(s): 3

Structural Biology Knowledgebase: [2VE7](#) (9 models >12 annotations) [SB KB.org](#)View in 3D: [JSmol](#) or [PV](#) (in Browser)

Standalone Viewers

[Simple Viewer](#)
[Protein Workshop](#)
[Ligand Explorer](#)
[Kiosk Viewer](#)

Protein Symmetry: Asymmetric (View in 3D)

Protein Stoichiometry: Hetero 2-mer - AB

Biological assembly 1 assigned by authors and generated by PISA (software)

Macromolecule Content

- Unique protein chains: 2

Experimental Data Snapshot

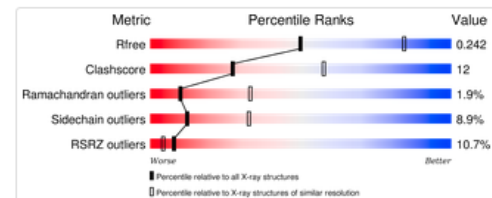
Method: X-RAY DIFFRACTION

Resolution: 2.88 Å

R-Value Free: 0.261

R-Value Work: 0.232

wwPDB Validation

[Full Report](#)

Literature

[Download Primary Citation ▾](#)

Implications for Kinetochores-Microtubule Attachment from the Structure of an Engineered Ndc80 Complex

[Ciferri, C.](#), [Pasqualato, S.](#), [Screpanti, E.](#), [Varetti, G.](#), [Santaguida, S.](#), [Dos Reis, G.](#), [Maiolica, A.](#), [Polka, J.](#), [De Luca, J.G.](#), [De Wulf, P.](#), [Salek, M.](#), [Rappsilber, J.](#), [Moores, C.A.](#), [Salmon, E.D.](#), [Musacchio, A.](#)
(2008) Cell(Cambridge,Mass.) **133**: 427PubMed: [18455984](#) [Search on PubMed](#)DOI: [10.1016/j.cell.2008.03.020](https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.03.020)

PubMed Abstract:

Kinetochores are proteinaceous assemblies that mediate the interaction of chromosomes with the mitotic spindle. The 180 kDa Ndc80 complex is a direct point of contact between kinetochores and microtubules. Its four subunits contain coiled coils and form an elongated rod.

Macromolecules

Classification: [CELL CYCLE](#)[Sequence Display for 2VE7](#)

Total Structure Weight: 131062.82 ⓘ

Macromolecule Entities

[Toggle Protein Feature View](#)

Molecule	Chains	Length	Organism	Details
KINETOCHORE PROTEIN HEC1, KINETOCHORE PROTEIN SPC25	A, B	315	Homo sapiens	Fragment: CHIMERA OF NDC80 RESIDUES 80-286 WITH SPC25 RESIDUES 118-224 Mutation: N1224Q

Отчет: вопросы

- 10. Привести величину среднеквадратичного отклонения задоченного положения от нативного положения для лучшей по энергии (по Docked Energy) конформации лиганда. Приложить картинку, иллюстрирующую положение нативного лиганда и задоченного лиганда в активном центре белка.

Анализ результатов докинга

Final statistics for 50 runs, ordered by increasing energy

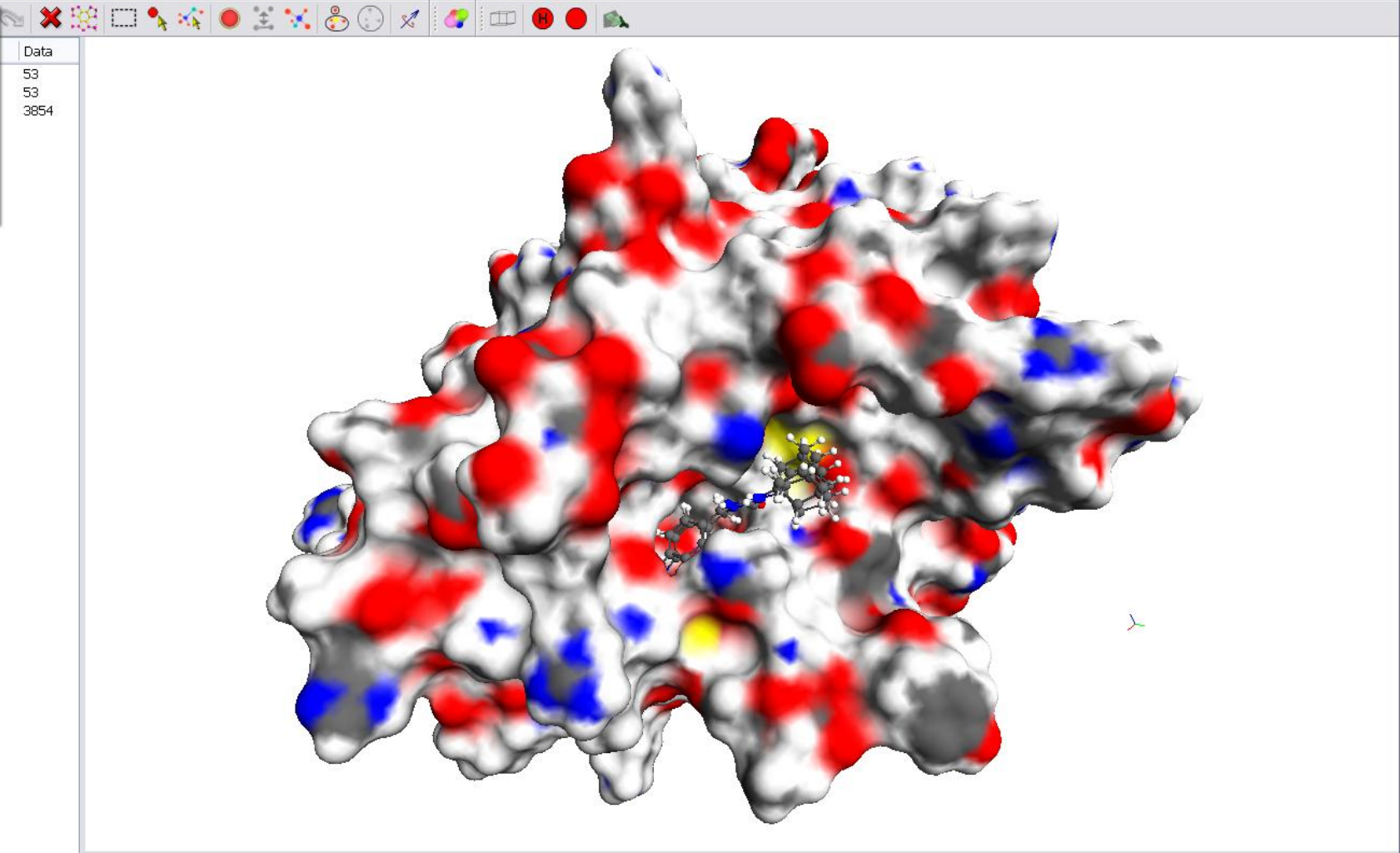
N	Docked energy	Cluster N	initial position RMS	Inner Energy	Grid Energy	order0 grid	order1 grid	order2 grid
1	-56.6752	1	1.5095	3.9648	-60.6400	-23.3630	-48.4212	11.1442
2	-56.6698	1	1.5133	4.0369	-60.7067	-22.9802	-48.8624	11.1359
3	-56.6591	1	1.5141	3.9898	-60.6489	-23.0117	-48.7925	11.1553
4	-56.6551	1	1.5078	3.9318	-60.5870	-23.2842	-48.4523	11.1495
5	-56.6503	1	1.5068	4.1508	-60.8010	-23.4788	-48.4591	11.1370
6	-56.6497	1	1.5131	4.1301	-60.7799	-22.7297	-49.2065	11.1563
7	-56.6436	1	1.5165	4.1639	-60.8075	-23.0010	-48.9722	11.1657
8	-56.6402	1	1.5148	4.0671	-60.7073	-23.0609	-48.8303	11.1838
9	-56.6376	1	1.5137	4.0371	-60.6747	-22.5613	-49.2944	11.1810
10	-56.6356	1	1.4212	4.0771	-60.7127	-22.9678	-48.8261	11.0813
11	-56.6338	1	1.5238	4.2796	-60.9134	-21.3610	-50.7349	11.1825
12	-56.6325	1	1.5041	3.8767	-60.5092	-24.2100	-47.4557	11.1565
13	-56.6324	1	1.5111	3.9873	-60.6197	-23.9736	-47.7614	11.1152
14	-56.6317	1	1.5078	3.7707	-60.4024	-23.8768	-47.6566	11.1309
15	-56.6302	1	1.5224	4.1957	-60.8259	-21.6322	-50.3510	11.1574
16	-56.6277	1	1.5121	3.8010	-60.4287	-23.6436	-47.9273	11.1421
17	-56.6275	1	1.5049	3.8416	-60.4692	-24.2034	-47.4010	11.1353
18	-56.6216	1	1.5335	3.8301	-60.4517	-23.7158	-47.8299	11.0940
19	-56.6193	1	1.5203	4.2780	-60.8973	-22.0763	-49.9820	11.1610
20	-56.6164	1	1.5060	3.8288	-60.4452	-23.9839	-47.5693	11.1079
21	-56.6150	1	1.4916	3.9577	-60.5727	-23.5110	-48.1474	11.0857
22	-56.6101	1	1.4986	4.2392	-60.8493	-24.0584	-47.9197	11.1288
23	-56.6064	1	1.4303	4.0387	-60.6451	-23.1366	-48.5849	11.0764
24	-56.6018	1	1.5062	3.8521	-60.4539	-24.5647	-46.9995	11.1102
25	-56.6009	1	1.5313	4.1969	-60.7978	-22.4923	-49.5188	11.2133
26	-56.5940	1	1.5164	3.7539	-60.3479	-23.2440	-48.2405	11.1366
27	-56.5871	1	1.5794	4.0086	-60.5957	-23.8563	-47.9374	11.1980
28	-56.5867	1	1.5109	4.1181	-60.7048	-24.0846	-47.7810	11.1607
29	-56.5839	1	1.4180	4.3502	-60.9341	-22.3829	-49.6616	11.1104
30	-56.5769	1	1.5110	3.7173	-60.2942	-23.3717	-48.0604	11.1379
31	-56.5657	1	1.5934	3.8594	-60.4251	-23.8098	-47.8581	11.2428
32	-56.5498	1	1.4162	4.7676	-61.3174	-21.8214	-50.6054	11.1095
33	-56.5498	1	1.5174	3.7319	-60.2816	-23.3826	-48.0143	11.1153
34	-56.5489	1	1.5879	4.0123	-60.5612	-23.5790	-48.2353	11.2530
35	-56.5470	1	1.4299	4.2926	-60.8396	-22.9916	-48.9567	11.1087
36	-56.5429	1	1.5957	3.8157	-60.3586	-23.6719	-47.9120	11.2252
37	-56.5406	1	1.5005	4.1787	-60.7194	-23.5467	-48.2278	11.0552
38	-56.5346	1	1.5915	3.8076	-60.3422	-24.1813	-47.3373	11.1764
39	-56.4921	1	1.5560	3.8026	-60.2947	-23.7665	-47.7600	11.2318
40	-56.4884	1	1.5622	3.7110	-60.1995	-24.2043	-47.1899	11.1947
41	-56.4871	1	1.5973	3.6811	-60.1681	-24.0300	-47.3347	11.1967
42	-56.4732	1	1.4223	4.6569	-61.1301	-22.2705	-49.9626	11.1030
43	-56.4660	1	1.6144	3.6155	-60.0815	-23.0467	-48.2986	11.2638
44	-56.4438	1	1.5957	3.6374	-60.0813	-24.1975	-47.0742	11.1905
45	-55.5281	1	1.1565	6.4725	-62.0006	-23.0863	-49.9708	11.0564
46	-55.1660	2	1.9306	5.4688	-60.6349	-21.6108	-50.2750	11.2509
47	-55.1072	2	1.9680	5.5669	-60.6740	-22.2571	-49.5843	11.1674
48	-55.1016	2	1.9385	5.0711	-60.1727	-20.9661	-50.5006	11.2939
49	-55.0517	2	1.9230	5.6205	-60.6723	-21.9295	-49.9400	11.1973
50	-54.9187	2	1.9323	6.4168	-61.3355	-21.5881	-51.0011	11.2537

1ejn_ligand.hin* - Molred

File Edit Tools Options Help

New	Ctrl+N
Open	Ctrl+O
Merge	Ctrl+M
Save	Ctrl+S
Save As...	
Export	
1 1ejn_ligand.hin	
Exit	Ctrl+Q

Data
53
53
3854



Selected more than a four atoms Show on scene Go to selected

Open an existing file and add into exist scene

Отчет: вопросы

- 11. Привести кластеризацию: сколько всего получилось кластеров, какова их населенность?
- 12. Привести значение скоринг-функции для лучшего положения лиганда. Здесь же привести значение свободной энергии связывания, пересчитанной из константы ингибирования.
- **Пример:** 2 кластера: 45 и 5 конформаций.
- Best scoring: -5.73 ккал/моль. Экспериментальная энергия связывания = -7.21 ккал/моль

Анализ результатов докинга

```
Founding 2 clusters, separated by more than 1.0000 angstroms
Clust.N   popul.   min RMS   max RMS   mean RMS   min docked energy   min grid energy   min scoring
  1         45      0.0093    0.6299    0.1568     -56.6752            -62.0006           -5.8701
  2         5       0.0553    0.2619    0.1567     -55.1660            -61.3355           -5.8036
*****
BEST SCORING: -5.734001
BEST GRID ENERGY: -60.640006
NUMBER OF ROTATORS: 1
*****
Total time (12213.000000 seconds):
  0 days
  3 hours
 23 minutes
 33 seconds
```

Контакты:

- Сайт: <http://molddesign.ru>
- НИВЦ, комната 111, тел. (495)939-40-04
- Каткова Екатерина Владимировна
E-mail: katkova@molddesign.ru
- Сулимов Алексей Владимирович
E-mail: as@molddesign.ru

Спасибо за внимание!

Просмотр результатов докинга

Программа MolRed:

1fkl_protein.mrk* - Molred

File Edit Tools Options Help

Structure	Content	Data
Molecule	1	1664
Molecule	2	146
Surface	1	

Выбрать молекулу

Построить куб задочивания

Построить поверхность молекулы

Параметры куба задочивания

координаты центра

длины сторон

Actual Space Cube

x component of center: -1.9931E+01 side a: 2.0000E+01

y component of center: -1.2644E+01 side b: 2.0000E+01

z component of center: -1.3439E+01 side c: 2.0000E+01

On/Off Visualization of cube

Set Cube2Orbit

Selected more than a four atoms Show on scene Go to selected