

# ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА ПО КУРСУ «КОМПЬЮТЕРНЫЕ МЕТОДЫ В ФАРМАКОЛОГИИ»

## Программное обеспечение

Программы APLITE, SOL, SOLGRID и MOLRED можно будет скачать на сайте лаборатории в разделе ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ:

<http://www.moldesign.ru>

**ВАЖНО!** Все архивы программ на сайте будут иметь пароль: **moldesign** (пароль вводить маленькими буквами).

Для запуска консольных программ под ОС Windows используйте встроенную командную строку Cmd или файловый менеджер FAR manager:

<https://www.farmanager.com>

Для подготовки молекулярных файлов под ОС Windows используйте текстовый редактор Notepad++:

<https://notepad-plus-plus.org>

Для просмотра структур и навешивания водородов на лиганд под ОС Windows используйте первую версию молекулярного визуализатора AVAGADRO 1.2:

<https://avogadro.cc>

Для просмотра структур под macOS или Linux используйте вторую версию молекулярного визуализатора AVAGADRO 1.99:

<https://two.avogadro.cc>

Для навешивания водородов на лиганд под macOS или Linux используйте химический набор инструментов модуля Open Babel:

<https://openbabel.org/>

## Задания

### 1. Скачать молекулярные структуры

Взять из Protein Data Bank комплекс белок-лиганд: <https://www.rcsb.org>

Скачать структуру комплекса с заданным номером, как описано в разделе 1 руководства пользователя. Найти в описании структуры следующие характеристики:

- 1) Название белка, название лиганда (секции **Macromolecules** и **Small Molecules**);

- 2) Организм, из которого был выделен белок (**Organism**, указывается в шапке страницы и в шапке pdb-файла);
- 3) Какие функции выполняет белок, что может произойти при ингибировании (блокировании) функций данного белка (найти самостоятельно);
- 4) Каким методом получена структура (секция **Experimental Data & Validation, Method**);
- 5) При каком разрешении получена структура (секция **Experimental Data & Validation, Resolution**);
- 6) Привести, если есть, значения ингибирующих активностей (секция **External Ligand Annotations**).

## 2. Подготовка лиганда

Провести подготовку лиганда, как описано в разделе 2 руководства пользователя.

## 3. Подготовить белок

Провести подготовку белка, как описано в разделах 3-4 руководства пользователя. Все пропущенные аминокислотные остатки (если таковые есть) в полученных комплексах являются крайними в белке (находятся в начале или в конце цепи) и не нуждаются в восстановлении. Помимо этого, во всех выданных комплексах нет идентичных цепей, поэтому при подготовке белка все строки, начинающиеся с «АТОМ», следует оставить.

## 4. Создать сетку потенциалов

Создать сетку потенциалов программой SOLGRID, как описано в разделе 5 руководства пользователя.

## 5. Докинг

Провести докинг нативного лиганда программой SOL, как описано в разделе 6 руководства пользователя.

## 6. Анализ результатов

Проанализировать результаты. С помощью полученного после докинга out-файла в соответствии с описанием в пунктах 7-9 руководства пользователя сделать следующее:

1) Найти среднеквадратичное отклонение задоченного положения от нативного: В секции «Final statistics for N runs, ordered by increasing energy» столбец «initial position RMS». Сколько независимых запусков программы докинга было проделано, столько и строк в этой таблице. Строки расположены по увеличению задоченной энергии «Docked energy». Нас интересует первая строка - запуск, в результате которого получилась минимальная энергия. Именно для нее и следует

выбрать среднеквадратичное отклонение задоченного положения от нативного («initial position RMS»).

2) Найти скоринг-функцию лучшего лиганда. Строка «BEST SCORING:» - это и есть скоринг-функция для лучшего положения лиганда (в ккал/моль).

3) Если для лиганда были известны экспериментальные данные, то провести сравнение полученной в докинге энергии связывания (скоринг-функции, BEST SCORING). Перевести значения  $IC_{50}$  или  $K_i$  в значения энергий связывания можно по следующей формуле:

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

где,  $\Delta G$  – энергия связывания,  $R$  – универсальная газовая постоянная,  $T$  – температура (300K),  $K_i$  (или  $IC_{50}$ ) – константа связывания (или константа полуингибирования) в молях.

4) Оценить кластеризацию:

Если в результате двух независимых запусков программы докинга отклонение между полученным положением лигандов отличаются менее чем на  $1\text{\AA}$ , то эти положения объединяются в один кластер. Обычно, чем меньше кластеров, тем лучше – это означает, что в результате разных независимых запусков глобальная оптимизация энергии лиганда приводит к одному и тому же решению - положению лиганда. В секции «Founding M clusters, separated by more than 1.0000 angstroms» посчитать количество строк-кластеров. Столбец «popul.» означает, сколько решений было объединено в данный кластер. Нас интересуют значения «количество кластеров» и «популяция в первом кластере».

5) Рассмотреть положение нативного лиганда и задоченных лигандов, показать положение куба докинга в молекулярном редакторе MOLRED (см. раздел 8 руководства пользователя).

## 7. Сдача лабораторной работы

Написать отчет о выполнении лабораторной работы (форма отчета прилагается на сайте). Прислать на почту [lab@moldesign.ru](mailto:lab@moldesign.ru) отчет, а также архив содержащий все полученные в ходе нативного докинга файлы:

- 1) Начальную структуру комплекса из Protein Data Bank
- 2) Подготовленный для докинга белок
- 3) Подготовленный для докинга лиганд
- 4) Файлы параметров программ SOLGRID и SOL
- 5) Выходные файлы программы SOLGRID (кроме бинарного файла сетки!)
- 6) Выходные файлы программы SOL, включая задоченные позы лиганда