

УДК 577.15

## МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДОКИНГ ПРОИЗВОДНЫХ ГУАНОЗИННУКЛЕОТИДОВ В ГТФ-СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ

М.С. Шадрин, А.В. Рогов, К.Б. Бравая, А.В. Немухин

*(кафедра физической химии)*

**Использована программа Autodock 3.0 для оценки сродства ряда производных гуанозиннуклеотидов к активным центрам ГТФ-связывающих белков. Рассчитанные геометрические конфигурации комплексов могут служить источником информации об исходных координатах реагентов в ферментативных реакциях гидролиза гуанозинтрифосфата.**

Гуанозинтрифосфат (ГТФ) играет важную роль в процессе передачи сигнала от рецепторов мембраны к ядру клетки [1]. Ферменты Ras с молекулой ГТФ в активном центре выполняют роль “выключателя” при передаче сигнала. В положении “включено” молекула находится в форме ГТФ – сигнал проходит. Под действием фермента осуществляется гидролиз, молекула ГТФ переходит в гуанозиндифосфат (ГДФ), переводя систему в положение “выключено” и блокируя передачу сигнала. Детальный механизм реакции гидролиза ГТФ до сих пор остается предметом дискуссий.

Экспериментальные методы исследований, в частности методы рентгеноструктурного анализа, дают возможность оценить пространственное расположение атомов реагентов и продуктов реакции [2], однако определить пути движения частиц в ходе химической реакции экспериментально невозможно. Дополнением экспериментальных исследований могут служить методы компьютерного моделирования. В частности, комбинированные методы квантовой и молекулярной механики (КМ/ММ) [3] позволяют установить отдельные стадии биохимических реакций и определить их энергетические барьеры. Для проведения моделирования методом КМ/ММ необходимо знание начальных координат лигандов в анализируемых белках. Одним из методов получения такой информации может быть молекулярный докинг.

Программа Autodock 3.0 позволяет проводить докинг лигандов в белки и осуществлять поиск глобального минимума энергии взаимодействия между лигандом и белком.

В данной работе было изучено 48 различных белковых комплексов. Все комплексы разделены на группы А, Б и В. Для единообразия обозначений далее будут использоваться англоязычные сокращения (GTP и GDP для ГТФ и ГДФ соответственно).

К группе А (табл. 1) относятся комплексы, содержащие белок p21Ras (центральный регулятор процес-

сов прохода клеточных сигналов от мембраны к ядру клетки) в качестве макромолекулы, производные гуанозинфосфатов (GTP – гуанозинтрифосфат, GDP – гуанозиндифосфат, GNP – гуанозин-5'-[ $\alpha,\beta$ -имидо]трифосфат, GCP – гуанозин-5'-[ $\alpha,\beta$ -метилэн]трифосфат, DBG – диаминобензофенон-[ $\alpha,\beta$ -имидо] гуанозинтрифосфат) в качестве лигандов и катион  $Mg^{2+}$ . Комплексы группы А разделены еще на три подгруппы, в первую из которых вошли комплексы с немутированным белком p21Ras, во вторую – с мутацией в белке p21Ras в любом положении кроме Gln61 – чаще всего это мутация в положении 12 (обозначено “\*\*”), и в третью группу – с мутацией Gln61 (обозначено “\*\*\*”).

К группе Б (табл. 2) относятся комплексы, содержащие одновременно белок p21Ras и другие субъединицы (p120gap – активирующий белок для белка p21Ras, SON – Ras-специфичный фактор нуклеотидного обмена, RBD – Ras-связывающий домен протенина киназы, PI3K – фосфатидилинозитол-3 киназа, RALGDS – Ras-взаимодействующий домен RALGDS) в качестве макромолекулы, производные гуанозинфосфатов в качестве лиганда и катион  $Mg^{2+}$ .

К группе В (табл. 3) относятся комплексы, содержащие GTP-связывающие белки (кроме белка p21ras) и другие субъединицы (p21\_RAC1 – субстрат 1 Ras-аналогичного токсина ботулизма С3, EXOS – GAP-домен экзофермента S, p21RAC2 – субстрат 2 Ras-аналогичного токсина ботулизма С3, RHO\_GDI2 – ингибитор 2 GDP-диссоциации для белка RHO, RHO\_GDI1 – ингибитор 1 GDP-диссоциации для белка RHO, RAN-RANBP1 – комплекс GTP-связывающего ядерного белка RAN и RAN-специфичного активирующего белка, RANGAP – активирующий белок для белка RAN, G25K – GTP-связывающий белок из RHO-семейства, p50\_RHOGAP – GTP-аза активирующий белок для белка RHO, RAP1A – регулятор Ras сигналов, C\_RAF1 – Ras эффектор, ligase – аденилсукцинат синтетаза) в качестве макромолеку-

Таблица 1

## Группа А

N	ID	Макромолекула	Лиганд	"Родной" лиганд			GTP			Отн. RMSD, Å
				$E_1$ , ккал/моль	$P_1$ , %	RMSD1, Å	$E_2$ , ккал/моль	$P_2$ , %	RMSD2, Å	
				4	5	6	7	8	9	
1	1qra	p21Ras	GTP	-21,56	95	0,34	-	-	-	-
2	1aa9	p21Ras	GDP	-8,65	97	0,65	-7,37	76	1,7	1,05
3	1crp	p21Ras	GDP	-11,57	100	0,78	-11,78	100	0,99	0,21
4	1crq	p21Ras	GDP	-12,2	98	1,14	-14,83	100	1,6	0,46
5	1crr	p21Ras	GDP	-11	100	0,84	-11,37	100	1,56	0,72
6	1ioz	p21Ras	GDP	-13,74	100	0,48	-15,2	99	0,79	0,31
7	1q21	p21Ras	GDP	-16,2	100	0,55	-17,75	100	0,43	-0,12
8	4q21	p21Ras	GDP	-15,25	99	0,27	-17,07	93	0,34	0,07
9	1ctq	p21Ras	GNP	-15,82	100	0,37	-20,02	100	0,38	0,01
10	221p	p21Ras	GNP	-15,19	100	0,2	-19,04	100	0,4	0,2
11	5p21	p21Ras	GNP	-15,3	99	0,25	-19,33	99	0,4	0,15
12	121p	p21Ras	GCP	-14,98	98	0,31	-18,99	100	0,43	0,12
13	6q21	(p21Ras)x4	4GCP	-14,21	100	0,32	-17,68	100	0,46	0,14
14	521p	p21Ras*	GTP	-17,5	100	0,26	-	-	-	-
15	1plk	p21Ras*	GTP	-12,36	100	0,67	-	-	-	-
16	1lf5	p21Ras*	GDP	-15,69	99	0,25	-13,81	96	0,41	0,16
17	1pll	p21Ras*	GDP	-7,18	100	0,45	-7,16	70	7,81	7,36
18	1rfa	p21Ras*	GDP	-15,69	100	0,25	-18,12	100	0,34	0,09
19	2q21	p21Ras*	GDP	-15,4	100	0,53	-17,04	100	0,55	0,02
20	1agp	p21Ras*	GNP	-16,29	100	0,23	-19,08	100	0,41	0,18
21	1lf0	p21Ras*	GNP	-16,97	100	0,25	-21,38	98	0,26	0,01
22	421p	p21Ras*	GNP	-15,62	100	0,43	-20,08	97	0,55	0,12
23	821p	p21Ras*	GNP	-15,41	100	0,4	-19,47	99	0,46	0,06
24	1jah	p21Ras*	GCP	-15,07	100	0,33	-18,8	100	0,44	0,11
25	1jai	p21Ras*	GCP	-15,61	100	0,34	-19	99	0,47	0,13
26	1rvd	p21Ras*	DBG	-14,89	100	0,36	-17,91	100	0,46	0,1
27	1iaq	(p21Ras*)x3	3GNP	-11,18	100	0,26	-15,16	100	0,44	0,18
28	621p	p21Ras**	GNP	-14,72	100	0,49	-18,24	98	0,49	0
29	721p	p21Ras**	GNP	-15	100	0,17	-18,84	100	0,41	0,24

Примечания. 1 – код белкового комплекса из банка данных белков PDB; 2 – сокращенное обозначение белка-координатора гуанозинфосфата; 3 – сокращенное название гуанозинфосфата; 4 – наименьшая энергия связывания "родного" лиганда со своей макромолекулой ( $E_1$ ); 5 – вероятность связывания "родного" лиганда со своей макромолекулой, отвечающая наименьшей энергии связывания ( $P_1$ ); 6 – среднеквадратичное отклонение координат докированного "родного" лиганда от координат, полученных по данным рентгеноструктурного анализа (RMSD1); 7 – наименьшая энергия связывания эталонного лиганда GTP с макромолекулой ( $E_2$ ); 8 – вероятность связывания эталонного лиганда с макромолекулой, отвечающая наименьшей энергии связывания ( $P_2$ ); 9 – среднеквадратичное отклонение координат докированного эталонного лиганда от координат "родного" лиганда, полученных по данным рентгеноструктурного анализа (RMSD2); 10 – относительное среднеквадратичное отклонение (отн.RMSD = RMSD2 – RMSD1).

лы, производные гуанозиннуклеотидов в качестве лиганда и катион  $Mg^{2+}$ .

### Методика

С помощью программы Autodock 3.0 можно исследовать структуру активных центров белков, изучать возможность связывания лиганда с белком, оценивать комплементарность (структурную и химичес-

кую) белка и лиганда, находить энергию связывания лиганда в комплексе с белком. В частности, программа применялась для определения эффективности связывания потенциальных ингибиторов ферментом, для исследования влияния химической природы и конформации заместителей в молекуле ингибитора на характер связывания с ферментами [4, 5], для определения геометрии лиганд-рецепторных комплексов

Таблица 2

## Группа Б

ID	Макромолекула	Лиганд	"Родной" лиганд			GTP			Отн. RMSD, Å	
			$E_1$ , ккал/моль	$P_1$ , %	RMSD1, Å	$E_2$ , ккал/моль	$P_2$ , %	RMSD2, Å		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
30	1wq1	p21Ras-p120Gap	GDP-AIF <sub>3</sub>	-14,95	93	0,3	-18,04	50	0,25	-0,05
31	1nvw	(p21Ras)x2-SON	GNP	-16,88	100	0,25	-20,93	38	0,39	0,14
32	1nvv	p21Ras*-p21Ras-SON	GNP	-17,04	99	0,19	-21,38	97	0,37	0,18
33	1nvx	(p21Ras*)x2-SON	GTP	-20,1	100	0,13	-	-	-	-
34	1nvu	(p21Ras*)x2-SON	GTP	-20,65	99	0,24	-	-	-	-
35	1k8r	p21Ras-RBD	GNP	-16,46	100	0,4	-19,1	98	0,56	0,16
36	1he8	p21Ras*-PI3K*	GNP	-16,41	97	0,23	-20,1	96	0,37	0,14
37	1lfd	(Ras*-RALGDS)x2	2GNP	-14,99	100	0,31	-18,65	94	0,48	0,17

См. примечания к табл. 1.

Таблица 3

## Группа В

ID	Макромолекула	Лиганд	"Родной" лиганд			GTP			Отн. RMSD, Å	
			$E_1$ , ккал/моль	$P_1$ , %	RMSD1, Å	$E_2$ , ккал/моль	$P_2$ , %	RMSD2, Å		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
38	1he1	(p21_RAC1-EXOS)x2	2(GDP-AIF <sub>3</sub> )	-18,24	98	0,28	-20,97	84	0,7	0,42
39	1ds6	p21_RAC2-RHO_GDI2	GDP	-15,54	100	0,56	-17,54	100	0,74	0,18
40	1hh4	(p21_RAC1-RHO_GDI1)x2	2GDP	-14,75	100	0,85	-17,44	99	0,92	0,07
41	1k5d	(RAN-RANBP1*-RANGAP)x4	4GNP	-17,68	96	0,38	-20,53	100	0,68	0,3
42	1k5g	(RAN-RANBP1*-RANGAP)x4	4(GDP-AIF <sub>3</sub> )	-14,08	100	0,3	-19,5	99	0,8	0,5
43	1am4	(CDC42HS*-p50_RHOGAP)x3	3GNP	-12,38	96	0,63	-17,1	97	0,6	-0,03
44	1gua	RAP1A**-C_RAF1	GNP	-16,83	100	0,2	-20,75	98	0,31	0,11
45	1a4r	(G25K*)x2	GDP+GNH	-15,61	100	0,61	-16,24	100	0,67	0,06
46	1hon	(ligase)x2	GNH	-9,08	100	0,81	-9,63	88	3,25	2,44

См. примечания к табл. 1.

глутаматных рецепторов на основе использования экспериментальных или расчетных данных о строении лиганд-связывающего центра [6].

В программе Autodock 3.0 реализовано несколько алгоритмов нахождения оптимального положения лиганда в активном центре белка. В соответствии с рекомендациями работы [7] был использован ламарковский генетический алгоритм. При расчете энергии связывания учитываются ван-дер-ваальсовы и электростатические взаимодействия, водородные связи, а также вклад энергии десольватации. Эффективность докинга в данной программе повышается путем построения энергетических карт [7]. В качестве параметров применяются параметры силового поля AMBER.

В работе использовали структуры комплексов, взятые из Брукхейвенского банка данных структур [8]. Для каждого из белковых комплексов отдельно вырезали из файла координаты атомов лиганда и белка (белков), с которыми в дальнейшем проводили расчеты.

Результаты, полученные с помощью программы Autodock 3.0, позволяют анализировать минимальную энергию связывания лиганда с макромолекулой, вероятность нахождения лиганда в активном центре белка в положении, отвечающем наименьшей энергии связывания, и среднеквадратичное отклонение найденного положения лиганда от данных PCA.

### Результаты и обсуждение

Для большей наглядности введем два обозначения. "Родным" лигандом будем называть лиганд, взятый из исследуемого комплекса. Эталонным лигандом будем называть молекулу GTP, взятую из комплекса 1qra. При этом в понятия "родного" и эталонного лигандов входят не только их состав, но и пространственное строение. Структура GTP из белкового комплекса 1qra была выбрана в качестве эталонной потому, что макромолекулой в данном комплексе является немутированный белок p21Ras.

Первая серия расчетов заключалась в исследовании активных центров белковых комплексов. С помощью программы Autodock 3.0 проводили жесткий докинг каждого лиганда в свою же макромолекулу. Результаты первой серии численных экспериментов приведены в столбцах 4–6 табл. 1. RMSD1 – это среднеквадратичное отклонение координат докированного "родного" лиганда от координат, полученных по данным рентгеноструктурного анализа.

Вторая серия расчетов посвящена изучению возможности связывания молекулы GTP с различными

макромолекулами. С помощью программы Autodock 3.0 проводили жесткий докинг эталонного лиганда в каждую из макромолекул. Как показало сравнение эталонной структуры GTP с родными лигандами различных комплексов, в большинстве случаев эти структуры очень похожи. Только в ряде отдельных белковых комплексов структура "родного" лиганда заметно отличается от структуры эталонного. Для комплексов, содержащих лиганд GTP, эту серию расчетов не проводили. Результаты второй серии экспериментов приведены в столбцах 7–9. RMSD2 – это среднеквадратичное отклонение координат докированного эталонного лиганда от координат "родного" лиганда, полученных по данным рентгеноструктурного анализа. Следует отметить, что значения RMSD2 рассчитывали для соответствующих атомов лигандов. Если "родным" лигандом комплекса была молекула GDP, то расчет RMSD2 проводили по двум фосфатным группам.

Из данных работы [7] известно, что положения лигандов, рассчитанные с помощью программы Autodock 3.0, отличаются от данных PCA в среднем на 0,3–0,9 Å. RMSD1 соответствует именно этому отклонению, полученному при расчетах. Можно утверждать, что в RMSD2 входит примерно то же самое расчетное отклонение, а также отклонение, связанное с различием в структуре и строении "родного" и эталонного лигандов. Сравнение значений RMSD1, полученных при докинге с "родными" лигандами, и значений RMSD2, полученных при докинге с эталонным GTP, позволяет оценить относительное отклонение положения эталонной структуры GTP от положения родного лиганда (столбец 9). Необходимо подчеркнуть, что структура макромолекулы, а точнее активного центра, зависит от структуры связанного с ним лиганда. Следовательно, при докингах эталонной структуры GTP в жесткие активные центры макромолекул возможно некоторое структурное несоответствие, что также должно сказываться на результатах докинга. Поэтому полученные численные результаты не могут претендовать на точную количественную оценку, но могут дать довольно наглядную качественную картину, подтвержденную значениями энергии связывания.

Общая тенденция такова, что практически для всех белковых комплексов энергия связывания макромолекул с эталонным GTP ( $E_2$ ) значительно меньше, чем энергия связывания с "родными" лигандами ( $E_1$ ). Поэтому можно утверждать следующее: 1) сродство макромолекул к молекуле GTP лучше, чем к "род-

ным” лигандам; 2) наибольшая вероятность отвечает положениям лигандов с наименьшей энергией связывания (как для “родных” лигандов, так и для эталонного GTP); 3) вероятность для большинства докингов >80%, что говорит об однозначности положения лигандов в активных центрах макромолекул. Для большинства комплексов относительное RMSD меньше 0,2 Å. Таким образом, можно говорить о хорошем соответствии полученных положений эталонной молекулы GTP и данных PCA по “родным” лигандам.

Для того чтобы проиллюстрировать полученные результаты, приведем пояснения для нескольких белков. Результаты, полученные для каждого из этих белков, отражают наиболее характерные ситуации.

**Группа А. Комплекс 1ctq.** Комплекс 1ctq (строка 9 табл. 1) состоит из макромолекулы немутированного p21Ras, лиганда GNP и катиона магния. При докинге “родного” лиганда GNP в макромолекулу получена энергия связывания –15,82 ккал/моль, вероятность связывания 100% и среднеквадратичное отклонение от данных PCA 0,37 Å.

При докинге эталонного лиганда GTP в макромолекулу получена энергия связывания –20,02 ккал/моль, вероятность связывания 100% и среднеквадратичное отклонение от данных PCA 0,38 Å. Относительное RMSD составляет 0,01 Å. Сравнение структур “родного” лиганда GNP и эталонного лиганда GTP показало, что структуры практически не отличаются друг от друга. Также среднеквадратичные отклонения RMSD1 и RMSD2 практически одинаковы. Вероятность найденных положений в обоих докингах равняется 100%, что говорит об однозначности положения лигандов в активном центре макромолекулы (рис. 1). Энергия связывания эталонного лиганда GTP ( $E_2$ ) намного ниже энергии связывания “родного” лиганда GNP ( $E_1$ ), что свидетельствует о более высоком сродстве белка p21Ras к молекуле GTP, чем к молекуле GNP.

**Группа Б. Комплекс 1wq1.** Комплекс 1wq1 (строка 30 табл. 2) содержит две белковые субъединицы: немутированный p21Ras и белок p120Gар, лиганд GDP–AlF<sub>3</sub> и катион Mg<sup>2+</sup>. При докинге в качестве лигандов выступали молекулы GDP и GTP, AlF<sub>3</sub> не учитывался. Присутствие AlF<sub>3</sub> в комплексе p21Ras–GDP–AlF<sub>3</sub> позволяет имитировать ситуацию, когда лигандом в комплексе является молекула GTP. Поэтому структура активного центра макромолекулы соответствует молекуле GTP.

При докинге “родного” лиганда GDP в макромолекулу была получена энергия связывания

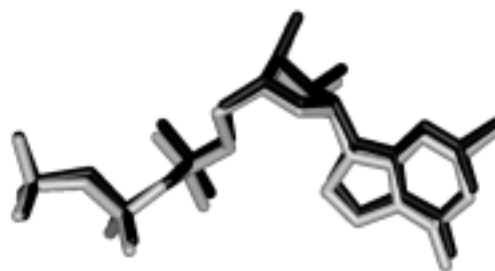


Рис. 1. Черный цвет – положение “родного” лиганда GNP в активном центре 1ctq, полученное из PCA данных; серый цвет – положение эталонного GTP в активном центре 1ctq, полученное при докинге

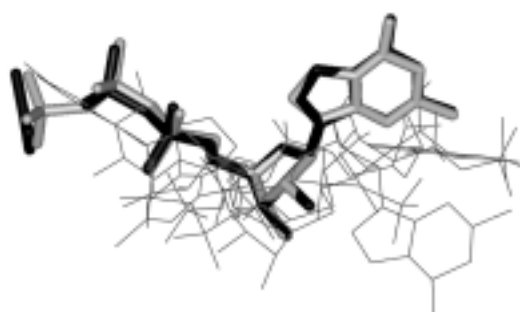


Рис. 2. Черный цвет – положения “родного” лиганда GDP и AlF<sub>3</sub> в активном центре 1wq1, полученные из PCA данных; серый цвет – положение эталонного GTP в активном центре 1wq1 с наименьшей энергией связывания, полученное при докинге; черные линии – альтернативные положения эталонного GTP в активном центре 1wq1, полученные при докинге

–14,95 ккал/моль, вероятность связывания 93% и среднеквадратичное отклонение от данных PCA 0,3 Å. При докинге эталонного лиганда GTP в макромолекулу получена энергия связывания –18,04 ккал/моль, вероятность связывания 50% и среднеквадратичное отклонение от данных PCA 0,25 Å. Относительное RMSD составляет 0,05 Å (по модулю). Сравнение структур “родного” лиганда GDP и эталонного лиганда GTP показало, что структуры действительно соответствуют друг другу и, кроме того, AlF<sub>3</sub> довольно хорошо имитирует присутствие g-фосфатной группы. В результате среднеквадратичные отклонения RMSD1 и RMSD2 практически не отличаются, более того, среднеквадратичное отклонение для эталонного GTP (RMSD2) меньше, чем среднеквадратичное отклонение для “родного” лиганда GDP, поскольку при докинге последнего не учитывался AlF<sub>3</sub>. Вероятность найденного положения при докинге с “родным” лигандом достаточно большая (93%), а для докинга эталонного GTP всего лишь 50%, что говорит о существовании альтернативных положений в активном

центре макромолекулы (рис. 2). При этом найденная энергия связывания для этого положения эталонного лиганда GTP ( $E_2$ ) наименьшая и к тому же значительно меньше энергии связывания для “родного” лиганда ( $E_1$ ), что свидетельствует о более высоком сродстве белка p21Ras к молекуле GTP, чем к молекуле GDP.

**Группа А. Комплекс 1aa9.** Комплекс 1aa9 (строка 2 табл. 1) состоит из макромолекулы немутированного p21Ras, лиганда GDP и катиона магния. При докинге “родного” лиганда GDP в макромолекулу получена энергия связывания  $-8,65$  ккал/моль, вероятность связывания 97% и среднее квадратичное отклонение от данных PCA  $0,65$  Å. При докинге эталонного лиганда GTP в макромолекулу получена энергия связывания  $-7,37$  ккал/моль, вероятность связывания 76% и среднее квадратичное отклонение от данных PCA  $1,7$  Å. Относительное RMSD составляет  $1,05$  Å. Комплекс 1aa9, в отличие от предыдущего, не содержит  $AlF_3$ . В результате структуры “родного” (GDP) и эталонного (GTP) лигандов существенно отличаются. Следовательно, структура активного центра белка p21Ras соответствует структуре “родного” лиганда GDP и поэтому хуже подходит для лиганда GTP, в котором появляется лишняя фосфатная группа. В результате энергия связывания эталонного лиганда GTP ( $E_2$ ) повышается по сравнению с энергией связывания “родного” лиганда GDP ( $E_1$ ) и, кроме того, среднее квадратичное отклонение RMSD2 также сильно увеличивается. Вероятности найденных положений в обоих докингах отличны от 100%, т.е. появляются альтернативные положения лигандов (рис. 3, 4), но они соответствуют более высокой энергии связывания и меньшей вероятности.

**Группа В. Комплекс 1hon.** Комплекс 1hon (строка 46 табл. 3) состоит из двух макромолекул лигазы, лиганда GNH и катиона магния. При докинге “родного” лиганда GNH в макромолекулу получена энергия связывания  $-9,08$  ккал/моль, вероятность связывания 100% и среднее квадратичное отклонение от данных PCA  $0,81$  Å. При докинге эталонного лиганда GTP в макромолекулу получена энергия связывания  $-9,63$  ккал/моль, вероятность связывания 88% и среднее квадратичное отклонение от данных PCA  $3,25$  Å. Относительное RMSD составляет  $2,44$  Å. В комплексе 1hon, в отличие от предыдущих, структуры “родного” (GNH) и эталонного (GTP) лигандов существенно отличаются за счет различия в поворотах  $\alpha$ -фосфатных групп. Следовательно, структура активного центра белка в комплексе не может соответ-

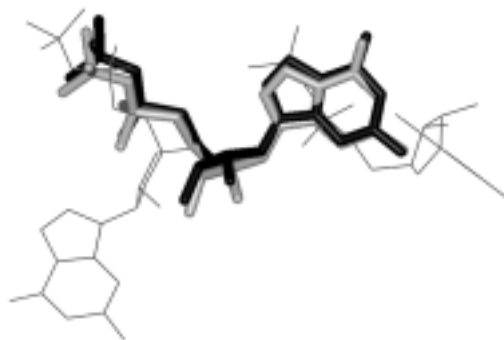


Рис. 3. Черный цвет – положение “родного” лиганда GDP в активном центре 1aa9, полученные из PCA данных; серый цвет – положение “родного” лиганда GDP в активном центре 1aa9 с наименьшей энергией связывания, полученное при докинге; черные линии – альтернативные положения “родного” GDP в активном центре 1aa9, полученные при докинге

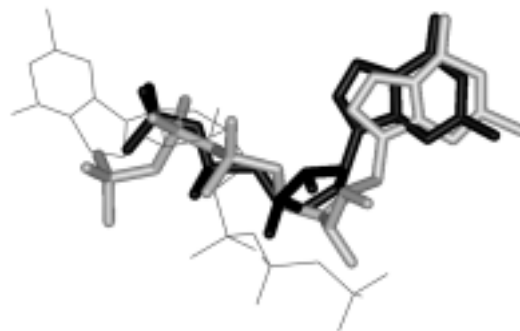


Рис. 4. Черный цвет – положение “родного” лиганда GDP в активном центре 1aa9, полученные из PCA данных; серый цвет – положение эталонного GTP в активном центре 1aa9 с наименьшей энергией связывания, полученное при докинге; черные линии – альтернативные положения эталонного GTP в активном центре 1aa9, полученные при докинге

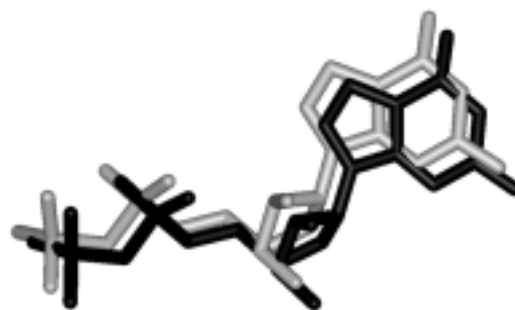


Рис. 5. Черный цвет – положение “родного” лиганда GNH в активном центре 1hon, полученные из PCA данных; серый цвет – положение “родного” лиганда GNH в активном центре 1hon с наименьшей энергией связывания, полученное при докинге

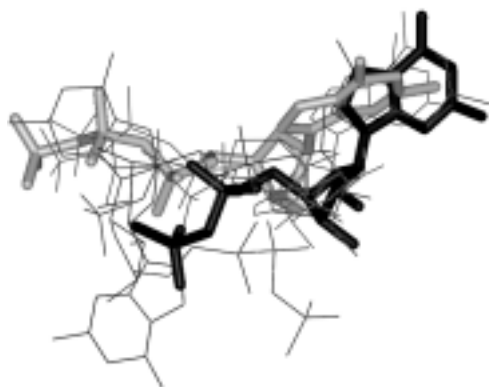


Рис. 6. Черный цвет – положение “родного” лиганда GNH в активном центре 1hop, полученные из PCA данных; серый цвет – положение эталонного GTP в активном центре 1hop с наименьшей энергией связывания, полученное при докинге; черные линии – альтернативные положения эталонного GTP в активном центре 1hop, полученные при докинге

ствовать структуре эталонного GTP. Но несмотря на это энергия связывания эталонного лиганда GTP ( $E_2$ )

понижается по сравнению с энергией связывания “родного” лиганда GNH ( $E_1$ ), вероятней всего, из-за появления еще одной фосфатной группы. Среднеквадратическое отклонение “родного” лиганда GNH достаточно большое, но структуры (как видно из рис. 5) расположены параллельно друг другу, к тому же вероятность нахождения конфигурации с полученной энергией составляет 100%. Среднеквадратичное отклонение RMSD2 существенно увеличивается (практически на 2,5 Å), и вероятность найденного положения составляет 88%. При этом структуры, как видно из рис. 6, располагаются достаточно неупорядоченно относительно друг друга.

Таким образом, результаты осуществленных докингов свидетельствуют о возможности использования программы Autodock 3.0 для получения начальных геометрических конфигураций активного центра фермента. Эти данные могут быть использованы для проведения моделирования ферментативной реакции методами КМ/ММ.

Работа выполнена при частичной поддержке РФФИ (проект 04-03-32008).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Lehninger A.L., Nelson D.L., Cox M.M.* Principles of Biochemistry // Worth Publishers, 1993.
2. *Scheffzek K., Ahmadian M. R., Wiesmüller L. et al.* // Science. 1997. **277**. P. 333.
3. *Grigorenko B.L., Nemukhin A.V., Topol I.A., Burt S.K.* // J. Physical Chemistry A. 2002. **106**. P. 10663.
4. *Hanessian S., MacKay B., Moitessier N.* // J. Medicinal Chemistry. 2001. **44**. P. 3074.
5. *Liu H., Huang X., Shen J. et al.* // J. Medicinal Chemistry. 2002. **45**. P. 4816.
6. *Беленикин М.С., Маккиаруло А., Константино Г. и др.* // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2002. **43**. С. 221.
7. *Morris G., Goodsell D., Halliday R. et al.* // J. Computational Chemistry. 1998. **19**. P. 1639.
8. *Berman H.M., Westbrook J., Feng Z. et al.* // The Protein Data Bank. Nucleic Acids Research. 2000. **28**. P. 235.

Поступила в редакцию 02.12.04

## MOLECULAR DOCKING OF GUANOSINE NUCLEOTIDE DERIVATIVES IN GTP-BINDING PROTEINS

M.S. Shadrina, A.V. Rogov, K.B. Bravaya, A.V. Nemukhin

(Division of Physical Chemistry)

**Docking of guanosine nucleotides was performed for a series of protein complexes containing guanosinenucleotide-binding sites by using Autodock3.0 software. The geometry configurations of complexes obtained by Autodock can be used as an informative source of initial coordinates for GTP hydrolysis reaction.**