

ГОРДЕЕВА В.Д., ОСОЛОДКИН Д.И.

МФТИ (ГУ), Долгопрудный; ИПВЭ, Москва, Россия

ВИРТУАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗЫ PknB MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS НА ОСНОВЕ ДОКИНГА В АНСАМБЛЬ СТРУКТУР

Цель: разработка системы виртуального скрининга потенциальных ингибиторов протеинкиназы PknB *Mycobacterium tuberculosis* на основе метода молекулярного докинга

Материалы и методы: подготовка структур осуществлялась в программе UCSF Chimera. В качестве рецепторов были использованы 9 структур активной формы каталитического домена из банка белковых структур PDB (коды доступа: 1MRU, 2FUM, 3F61, 3F69, 3ORI, 3ORK, 3ORL, 3ORM, 106Y). Структуры были совмещены по шарнирному участку, состоящему из остатков Met92, Glu93, Tyr94, Val95, Asp96 и Gly97, расположенному в области связывания АТФ. Для валидации методом ROC была сформирована библиотека истинных и ложных лигандов. Подготовка соединений была выполнена с помощью программ AmberTools и OpenBabel. Докинг низкомолекулярных соединений проводился в программе DOCK 6.7 с использованием оценочных функций Grid score, Contact score, Continuous score, Hawkins GB/SA score и структурных ограничений на водородные связи (карбонильная группа основной цепи Glu93 как акцептор водородной связи; NH основной цепи Val95 как донор водородной связи).

Результаты: показано, что оценочная функция Grid score дает оптимальное раннее обогащение выборки активными соединениями. Сформирован невырожденный ансамбль структур PknB, включающий структуры 1MRU, 2FUM, 3F69 и позволяющий статистически достоверно отличать потенциальные ингибиторы от произвольных соединений. На основе виртуального скрининга библиотеки Kinase SARfag1 идентифицированы потенциальные ингибиторы PknB среди известных ингибиторов киназ человека, представляющие интерес для дальнейшего экспериментального тестирования.

Выводы: разработана методика виртуального скрининга, основанного на докинге в ансамбль структур протеинкиназы PknB *Mycobacterium tuberculosis*. Идентифицированы потенциальные ингибиторы PknB. Методика виртуального скрининга может быть экстраполирована на другие киназы *Mycobacterium tuberculosis*.