

Сулимов Владимир Борисович, тел: +79165123418, e-mail: vladimir.sulimov@gmail.com
СУЛИМОВ А.В., КУТОВ Д.К., ЖЕЛТКОВ Д.А., ТЫРТЫШНИКОВ Е.Е., СУЛИМОВ В.Б.
ООО "Димонта", Москва, Россия; ИВМ РАН, Москва, Россия; НИВЦ МГУ имени
М.В.Ломоносова

СУПЕРКОМПЬЮТЕРНЫЙ ДОКИНГ НА ОСНОВЕ ГЛОБАЛЬНОЙ ОПТИМИЗАЦИИ С ПОМОЩЬЮ ТЕНЗОРНЫХ ПОЕЗДОВ

Цель: разработка алгоритма докинга с помощью новых методов работы с тензорами

Материалы и методы: разработан новый метод докинга лигандов в белки-мишени, главной особенностью которого является поиск на энергетической поверхности белок-лиганд глобального минимума и близко расположенных к нему по энергии локальных минимумов без использования сетки заранее рассчитанных потенциалов взаимодействия атомов лиганда и белка. Поиск минимумов основан на сочетании метода разложения массивов большой размерности в тензорные поездки, использования крестового метода TT-CROSS оптимизации и применения локальной оптимизации. Такой подход делает возможным не только учет подвижности атомов белка при докинге гибкого лиганда, но и учет взаимодействия с растворителем в рамках модели поляризуемого континуума.

Результаты: проведена валидация нового метода докинга путем сравнения найденных спектров низкоэнергетических минимумов тестовых комплексов белок-лиганд со спектрами этих комплексов, найденными с помощью исчерпывающего поиска низкоэнергетических минимумов с помощью программы FLM, использующей массивованные локальные оптимизации из случайных начальных положений лиганда. Валидация проводилась при вычислении энергии комплексов в рамках силового поля MMFF94 в вакууме при жестком белке и гибком лиганде. Показано, что новый метод докинга находит глобальный минимум для 50%, в то время как программа FLM находит его для 100% всех исследованных тестовых комплексов. Более низкая эффективность докинга на основе крестового метода с лихвой перекрывается его существенно более высоким быстродействием в 100 – 1000 раз по сравнению с программой FLM.

Выводы: разработан новый метод докинга, позволяющий учесть подвижность атомов белка-мишени и взаимодействие с растворителем в модели поляризуемого континуума. Работа поддержана грантом РФФ № 15-11-00025.

Раздел: 9