

Я.О. Прокопеня

**РАЗРАБОТКА СКРИПТА МНОЖЕСТВЕННОГО МОЛЕКУЛЯРНОГО
ДОКИНГА И ЕГО ВАЛИДАЦИЯ ПРИ СРАВНЕНИИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ
IN SILICO ДЛЯ ГЛЮКОКИНАЗЫ**

Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Ф.Ф. Лахвич

Кафедра общей химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Y.O. Prokopenya

**DEVELOPMENT OF A MULTIPLE MOLECULAR DOCKING SCRIPT AND ITS
VALIDATION BY COMPARING IN SILICO EXPERIMENTS FOR
GLUCOKINASE**

Tutor: PhD in Chemistry, associate professor T.T. Lakhvich

Department of General Chemistry

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В статье представлена утилита для множественного молекулярного докинга лигандов на базе AutoDock Vina. Разработанный инструмент автоматизирует и ускоряет процесс виртуального скрининга аффинности лигандов к белковым мишеням.

Ключевые слова: виртуальный скрининг, молекулярный докинг, лиганды.

Resume. This paper presents a utility for multiple molecular docking of ligands based on AutoDock Vina. The developed tool automates and accelerates the virtual screening of ligand affinity to protein targets.

Keywords: virtual screening, molecular docking, ligands.

Актуальность. В последнее время молекулярный докинг стал незаменимым инструментом в области вычислительной биологии и поиска лекарств. Возможность с высокой точностью предсказывать режимы связывания и сродство малых молекул к белковым мишеням произвела революцию в процессе рационального дизайна лекарств. Молекулярный докинг позволяет быстро и эффективно сканировать большие библиотеки химических соединений для поиска потенциальных лекарственных молекул. Это позволяет существенно сократить время и ресурсы, затрачиваемые на открытие новых препаратов.

Цель: создать программу для проведения множественного молекулярного докинга лигандов с применением структуры Autodock Vina и выполнить сопоставление полученных данных с ранее имеющимися решениями.

Материалы и методы. Информация о трехмерной структуре фермента Глюкокиназа (код белка 4RCH) взята с сайта Protein Data Bank, а структурные формулы лигандов – с сайта DrugBank. Для подготовки лигандов и белков использовали AutoDock Tools, а для проведения докинга – AutoDock 4 и UCSF Chimera + AutoDock Vina и разработанный скрипта на языке командной оболочки Windows, который автоматизировал процесс множественного докинга, что значительно сократило время и повысило эффективность докинга.

Результаты и их обсуждение. Как известно, выделяют как общедоступные, так и полностью коммерческие решения. К первым относятся AutoDock 4, AutoDock Vina, Dock. Ко второй группе относятся Schrödinger's Glide, MOE (Molecular Operating

Environment), Gold (Genetic Optimization for Ligand Docking), Sybyl-X Surflex-Dock, LigandScout.

Для проверки работоспособности предложенной модели было проведен анализ для сравнения распространённых программ для докинга лигандов на стандартном наборе данных.

По результатам сравнения AutoDock 4 и AutoDock Vina, можно выделить ряд преимуществ. AutoDock Vina:

Быстрота проведения эксперимента, что делает программу предпочтительной для виртуального скрининга.

Точность симуляции: 78% результатов докинга имели среднее квадратичное отклонение меньше двух, в то время, когда у AutoDock 4 только 49%.

В ходе сравнения были отмечены удобство и простота использования AutoDock Vina [1, 2].

Для большинства комплексов пять программ предсказали вполне корректные суперпозиции лигандов в местах связывания. Однако более низкие значения RMSD для поз с наибольшим сродством были расположены следующим образом: Glide 6.6, AutoDock 3, AutoDock 4, DOCK 6.5, AutoDock Vina [3]. Фактически, значения среднеквадратичного отклонения были довольно низкими (среднее $RMSD \leq 1,0 \text{ \AA}$). Самое низкое значение среднего RMSD было получено с использованием AutoDock Vina. Следует отметить высокую скорость работы AutoDock Vina (всего несколько секунд на расчет), тогда как другим программам требовалось около 5 минут на расчет [3].

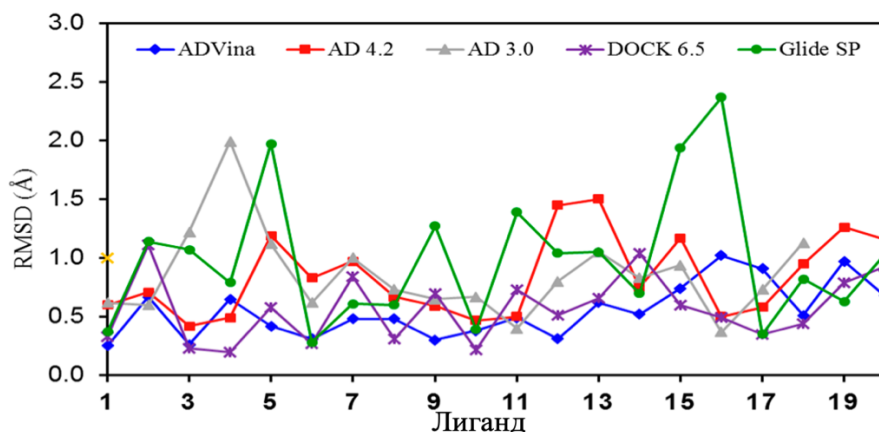


Рис. 1 – Среднее квадратичное отклонение для самодокинга в программах

Ниже представлено сравнение результатов докинга с помощью разработанной программы, AutoDock Vina в связке с программой визуализации USCF Chimera, а также AutoDock 4.

Табл. 1. Результаты докинга разработки

Номер опыта	Минимальная ккал/ль	$E_{\text{связ.}}$	Среднеквадратичное отклонение от первого	
			нижняя граница	верхняя граница
1	-7.8		0.000	0.000
2	-7.3		33.583	36.556
3	-6.9		5.569	6.950

Продолжение таблицы 1

4	-6.7	35.890	40.319
5	-6.7	6.726	8.918

Табл. 2. Результат докинга Chimera+ AD Vina

Номер опыта	Минимальная $E_{\text{связ.}}$, ккал/ль	Среднеквадратичное отклонение от первого	
		нижняя граница	верхняя граница
1	-7.8	0.000	0.000
2	-7.3	33.583	36.556
3	-6.9	5.569	6.950
4	-6.7	35.890	40.319

Для валидации полученных результатов было проведено сравнение топологии комплексов. Было установлено, что лиганды находились в одном кармане и имели схожую конформацию. При этом аминокислотное окружение тоже показало высокую степень совпадения [4].

Табл. 3. Результаты докинга AutoDock 4 [4]

Номер опыта	Минимальная $E_{\text{связ.}}$, ккал/ль	Средняя $E_{\text{связ.}}$, ккал/ль
1	-9,41	-8,93
2	-9,41	-8,67
3	-9,28	-8,76

Заключение. На основании анализа и сравнения принципов молекулярного докинга и алгоритма работы различных программ молекулярного моделирования был предложен скрипт на базе AutoDock Vina для виртуального скрининга аффинности лигандов к выбранной биологической мишени. Разработанный алгоритм для создания программы множественного молекулярного докинга демонстрирует высокую эффективность, точность при определении аффинности лигандов к белковым мишеням. Тестирование программы на различных наборах данных подтвердило ее способность к корректной обработке и анализу больших объемов данных. Сравнение результатов, полученных с помощью разработанной программы, с результатами, полученными с использованием других программ, позволило убедиться в высокой точности и соответствии полученных данных стандартам и ожиданиям.

Информация о внедрении результатов исследования. По результатам настоящего исследования опубликовано 1 статья в сборниках материалов, 1 тезис доклада, 1 статья в журнале ВАК. получено 4 акта внедрения в образовательный процесс кафедр общей химии, фармацевтической технологии с курсом повышения квалификации и переподготовки, организации фармации с курсом повышения квалификации и переподготовки, фармацевтической химии с курсом повышения квалификации и переподготовки БГМУ.

Литература

1. AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings. / J. Eberhardt и др. // Journal of Chemical Information and Modeling. – 2021.

2. Trott, O. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. / O. Trott, A. Olson // Journal of computational chemistry. – 2010. - V31, 2. – P. 455-461.

3. Castro-Alvarez A. The Performance of Several Docking Programs at Reproducing Protein-Macrolide-Like Crystal Structures. / A. Castro-Alvarez, A.M. Costa, J. Vilarrasa // Molecules. – 2017. – V. 22, 1 P. 136.

4. Лахвич, Ф. Ф. Исследование *in silico* аффинности Ривароксабана к глюкокиназе / Ф. Ф. Лахвич, О. Н. Ринейская // Медицинский журнал. – 2023. – № 2(84). – С. 62-66.