

ФУНКЦИЯ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА СТРУКТУРЫ МЕМБРАННЫХ ДОМЕНОВ В «КРУПНОЗЕРНИСТОМ» ПРЕДСТАВЛЕНИИ

Новоселецкий В.Н., Пырков Т.В., Ефремов Р.Г.

Институт биоорганической химии
им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова РАН
Россия, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
Тел./факс: (495) 336-20-00
E-mail: valeryns@gmail.com

Рецепторы, сопряженные с G-белками, (GPCR) – это наиболее важное семейство рецепторов в фармацевтических исследованиях. Знание пространственных структур этих белков необходимо для направленного конструирования новых лекарственных препаратов, однако до последнего времени была известна структура лишь одного из них – зрительного родопсина. Предсказание структуры остальных рецепторов семейства GPCR могло бы быть выполнено при помощи моделирования на основании гомологии. При этом часто возникает необходимость проводить расширенный конформационный поиск, то есть рассматривать огромное число конформеров молекулы рецептора и оценивать их качество.

В настоящей работе мы представляем новый метод оценки качества упаковки трансмембранных доменов, использующий «крупнозернистое» (coarse grain) представление структуры белка. Такой подход позволил нам в десятки раз уменьшить время оценки конформеров по сравнению функцией оценки пространственных моделей мембранных белков (ФОМБ), разработанной нами ранее [1]. Это позволяет более полно исследовать конформационное пространство молекул. Ускорение вычислений сопровождается небольшой потерей точности, которое, по-видимому, может быть компенсировано последующим применением ФОМБ для более точного ранжирования лидирующих конформеров. Кроме того, опыт использования ФОМБ показал сильную зависимость этой функции от конформации боковых цепей, что затрудняет ее использование при оценке качества укладки основной цепи белка. «Крупнозернистое» представление структур позволяет избежать этого недостатка.

Представляемая функция была успешно применена для: (1) идентификации корректной структуры среди множества некорректных, полученных искусственно путем ее модификации; (2) выявления структуры, наиболее близкой к корректной, среди множества конформаций, полученных модификацией одной из некорректных структур, полученных в первом тесте.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (06-04-49194-а, 07-04-01514-а) и Федерального агентства РФ по науке и инновациям (грант “Ведущие научные школы” № 4728.2006.4).

Литература.

1. Chugunov AO et al., J Chem Inf Model 47, 1150-1162 (2007)