

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ГЛИКОФОРИНА А И 4-МЕТИЛ-2,6-ДИИЗОБОРНИЛФЕНОЛА В ПРОГРАММАХ AUTODOCK И HEXSERVER

Острикова О.И.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

4-метил-2,6-дизоборнилфенол (диборнол) – перспективное лекарственное средство с гемореологической активностью. Гликофорин А – один из белков мембраны эритроцитов, участвующий в агрегации и, возможно, опосредующий гемореологические эффекты диборнола.

Цель исследования – провести моделирование взаимодействия диборнола и гликофорина А с помощью компьютерных программ AutoDock и HexServer.

Материал и методы. В работе использованы трехмерные модели молекул диборнола и гликофорина А. Информация о трехмерной модели гликофорина А была получена из базы данных RCSB Protein Data Bank – 1AFO. Моделирование трехмерной модели молекулы 4-метил-2,6-дизоборнилфенола (диборнола) проведено с использованием PRODRG Server.

Результаты. Приведены результаты компьютерного моделирования взаимодействия диборнола с гликофорином А, выполненного с помощью программ HexServer и AutoDock. С учетом электростатических свойств молекулы гликофорина А оптимальным сайтом связывания является позиция в цепи А VAL83, в цепи В – ALA82, GLY83, GLY86, THR87. Энергия связи, определенная средствами AutoDock, составила –6,73 ккал/моль, HexServer – –2,89 ккал/моль. Заряд молекулярного комплекса диборнол-гликофорин А равен –4,126 (заряд нативной молекулы гликофорина А – –4,003).

Заключение. Комплексное использование программ AutoDock и HexServer помогает существенно сократить временные и вычислительные ресурсы в процессе моделирования. Исследование выявило аминокислоты, которые могут играть ключевую роль во взаимодействии диборнола с гликофорином А: в цепи А – VAL83, в цепи В – ALA82, GLY83, GLY86, THR87. Проведенное исследование дало основания предполагать, что в результате подобного взаимодействия диборнол может препятствовать слипанию эритроцитов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: 4-метил-2,6-дизоборнилфенол (диборнол), гликофорин А, моделирование взаимодействия, AutoDock, HexServer.

Введение

Реологические свойства крови имеют важное значение при ряде заболеваний. При патологических состояниях, связанных с ишемией органов и тканей, существенно ухудшаются вязкость цельной крови, агрегация форменных элементов и другие реологические свойства крови [1, 2]. Доказано активное участие реологических механизмов в нарушении кровообращения, реологическая окклюзия рассматривается в качестве инициирующего фактора «запуска» плазменных

коагуляционных механизмов, приводящих к фибринообразованию и закупорке сосудов патологическими тромбо- и эритроцитарными агрегатами [3]. Действие лекарственных средств, эффективных в коррекции ишемических расстройств кровообращения, направлено в том числе на улучшение гемореологических свойств крови [4]. Ведущую роль в повышении вязкости крови играют эритроциты. Более 60% белков эритроцитарной мембраны представлено спектрином, гликофоринами и белком полосы 3 [5]. Спектрин располагается с внутренней стороны мембраны и не может принимать активное участие в процессах агрегации эритроцитов. Белок полосы 3 ответственен за деформируемость эритроцитов [6]. Сиаловые кислоты

✉ Острикова Ольга Ивановна, тел. 8-923-408-2879;
e-mail: OstrikOlga@mail.ru

гликофоринов придают мембране эритроцитов отрицательный заряд, обеспечивая взаимное отталкивание эритроцитов [7]. Большую часть гликофоринов эритроцитарной мембраны занимает гликофорин А. В связи с этим возникло предположение, что изменение вязкости крови в результате действия лекарственных средств может происходить за счет их взаимодействия с гликофорином А [8].

Одним из перспективных соединений с гемореологическим механизмом действия является 4-метил-2,6-диизоборнилфенол (диборнол) [2, 9, 10]. В работе предпринята попытка компьютерного моделирования взаимодействия диборнола с гликофорином А [8]. Его результаты могут помочь выяснить на механизм гемореологического действия диборнола.

Цель исследования – провести моделирование взаимодействия гликофорина А и диборнола с помощью компьютерных программ AutoDock и HexServer.

Материал и методы

В работе использованы трехмерные модели молекул гликофорина А и диборнола. Информация о трехмерной модели гликофорина А получена из базы данных RCSB Protein Data Bank – 1AFO [11]. Для докинга применялись программы AutoDock и HexServer [12].

Докингом называется процесс «подстыковки» лиганда в лиганд-связывающий центр (ЛСЦ) рецептора с целью поиска наиболее выгодных положений и ориентаций лигандов в ЛСЦ и выявления факторов, изменение которых может привести к улучшению лиганд-рецепторного взаимодействия. Поскольку определение пространственных структур комплексов лиганд-рецептор с помощью различных физико-химических методов для всех лигандов невозможно, задачей докинга является предсказание связывания химических соединений с рецепторами на основании только виртуально-го эксперимента.

Существует множество алгоритмов проведения молекулярного докинга. Их главная задача – нахождение глобального минимума энергии взаимодействия между лигандом и белком с помощью исследования всего доступного для лиганда пространства системы. В настоящей работе энергией связывания считали наименьшее значение изменения свободной энергии Гиббса при переходе пары лиганд-рецептор из несвязанного состояния в связанное [13].

Моделирование лиганд-рецепторных взаимодействий осуществлялось при помощи программы AutoDock 4.0 в составе программного комплекса MGL Tools 1.4.5 [14]. При проведении докинга использовали генетический алгоритм, который позволяет воспроизводить строение комплексов более точно, чем при примене-

нии методологии моделируемого отжига, используемого в HexServer. Высокая скорость расчета достигается благодаря использованию не пространственной структуры белка в явном виде, а предварительно вычисленных так называемых карт электростатических потенциалов [15]. Для многократного запуска программы AutoDock в автоматическом режиме были написаны дополнительные управляющие скрипты.

HexServer в отличие от AutoDock не имеет программного интерфейса, поэтому чтобы зрительно оценить результаты докинга необходима отдельная программа. Но неоспоримым плюсом HexServer является то, что он учитывает электростатические поля молекулы и позволяет определить наиболее возможный эпитоп для взаимодействия. AutoDock позволяет провести более детальный анализ взаимодействия [14]. Моделирование трехмерной модели молекулы диборнола (4-метил-2,6-диизоборнилфенол), играющего роль лиганда, было проведено с использованием PRODRG Server [16] в формате *.pdb.

Результаты

Произведен расчет энергии взаимодействия диборнола (лиганд) с ЛСЦ гликофорина А с помощью программы HexServer. В процессе докинга была проведена 1000 попыток найти лучшее соответствие уникальной конформации лиганда и активного центра с учетом электростатических взаимодействий. Каждой попытке соответствовали 2,5 млн различных конформаций лиганда. По результатам каждой попытки отбиралась одна наиболее энергетически выгодная конформация с наименьшим значением свободной энергии связывания. Таким образом, по завершении расчетов получена 1000 наилучших конформаций для каждой пары рецептор-лиганд. С учетом электростатических свойств молекулы гликофорина А оптимальным сайтом связывания является позиция в цепи А VAL83, в цепи В – ALA82, GLY83, GLY86, THR87.

Наименьшая энергия в данном сайте связывания составила $-2,89$ ккал/моль по результатам моделирования с использованием HexServer (рис. 1). Заряд молекулярного комплекса диборнол-гликофорин А снизился до $-4,126$ (заряд нативной молекулы гликофорина А составил $-4,003$).

Для этого же сайта связывания производился расчет взаимодействия с использованием AutoDock. В процессе докинга было проведено 100 попыток найти лучшее соответствие уникальной конформации лиганда и активного центра в районе, найденном с помощью HexServer. Каждой попытке соответствовали 2,5 тыс. различных конформаций лиганда. Учет взаимодействия проводился в условиях вакуума с очищенной

от примесей и молекул воды молекулой гликофорина А. Энергия связи в программе AutoDock составила $-6,73$ ккал/моль, заряд молекулярного комплекса диборнол-гликофорин А $-4,126$ (рис. 2).

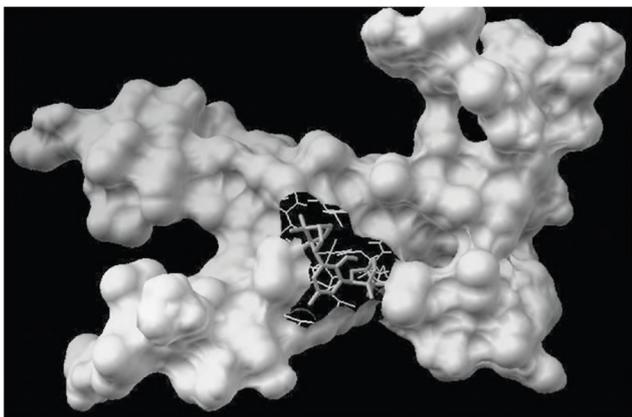


Рис. 1. Результат моделирования взаимодействия гликофорина А и диборнола с использованием HexServer: белая большая молекула – гликофорин А; серая малая молекула – диборнол

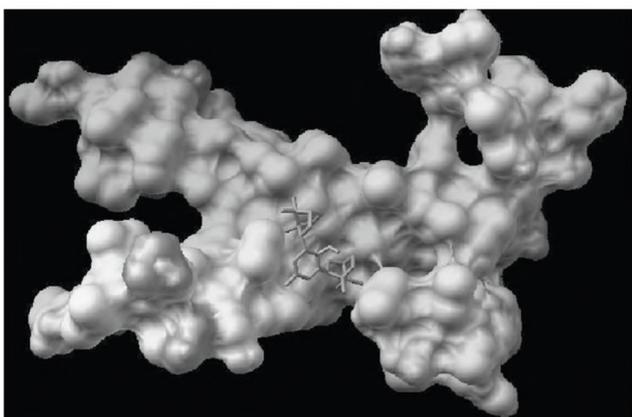


Рис. 2. Результат моделирования взаимодействия гликофорина А и диборнола в программе AutoDock: белая большая молекула – гликофорин А; серая малая молекула – диборнол

При проведении докинга выше и ниже выявленного сайта связывания в программе AutoDock были получены значения энергии $+6,56$ и $-1,55$ соответственно, это подтверждает, что найденный сайт является оптимальным.

Обсуждение

Программа AutoDock позволяет произвести расчеты взаимодействия в конкретной области молекулы в рамках «жесткого» докинга. Этот процесс потребует очень большого количества времени и огромных вычислительных мощностей, если неизвестен сайт связывания. Однако большое количество настраиваемых параметров докинга и точность вычислений являются преимуществами данной программы. Программа Hex-

Server позволяет загрузить молекулы в формате *.pdb, указать возможный угол расположения центров молекул до начала расчетов, а также определить необходимость использования электростатических свойств молекул. Первоначально возможность связывания молекулы диборнола с гликофорин А не была подтверждена и носила характер рабочей гипотезы. Моделирование в программе HexServer позволило определить предполагаемый сайт связывания диборнола с гликофорин А. Выяснилось, что он образован аминокислотой VAL83 цепи А и аминокислотами ALA82, GLY83, GLY86, THR87 цепи В молекулы гликофорина А.

Последующий анализ взаимодействия диборнола в районе указанных выше аминокислот в программе AutoDock позволил получить данные об энергии связи. Наименьшая энергия связи обнаружена в том же месте и была характерна для той же конформации диборнола, что были определены с помощью HexServer. Этот факт дополнительно убеждает в адекватности определения активного центра для связывания диборнола в структуре гликофорина А.

Заключение

Комплексное использование программ AutoDock и HexServer помогает существенно сократить затраты временных и вычислительных ресурсов в процессе моделирования.

На созданной компьютерной модели 4-метил-2,6-диизоборнилфенола показано, что при его взаимодействии с гликофорин А образуются связи с различными аминокислотами. Исследование выявило аминокислоты, которые могут играть ключевую роль во взаимодействии диборнола с гликофорин А: в цепи А – VAL83, в цепи В – ALA82, GLY83, GLY86, THR87.

Известно, что гликофорин А несет на себе значительный отрицательный заряд и величина этого заряда обеспечивает интенсивность электростатического отталкивания эритроцитов. Проведенное исследование показало, что образующийся комплекс диборнол-гликофорин А обладает отрицательным зарядом большей величины, чем интактный гликофорин А. Это дает основания предполагать, что в результате подобного взаимодействия диборнол может препятствовать слипанию эритроцитов.

Литература

1. Кательницкий И.И. Динамика микроциркуляторных нарушений у больных облитерирующим атеросклерозом в зависимости от степени ишемии нижних конечностей после реконструктивных операций на магистральных артериях // Атеросклероз и дислипидемии. 2013. № 2. С. 27–30.
2. Логвинов С.В., Плотников М.Б., Жданкина А.А. и др. Структурные нарушения хороидоретинального комплекса глаза при тотальной транзиторной ишемии головного

- мозга и их коррекция // Морфология. 2011. Т. 40, № 6. С. 43–47.
3. Алиев О.И. Фармакологическая коррекция синдрома повышенной вязкости крови при сердечно-сосудистой патологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2004. 48 с.
 4. Ваизова О.Е., Венгеровский А.И., Алифифова В.М. Эффективность пентоксифиллина при эндотелиальной дисфункции у больных атеросклеротической дисциркуляторной энцефалопатией // Неврол журн. 2005. № 2. С. 41–44.
 5. Панюшева Е.С., Бодрягина А.М., Сониная М.В. и др. Исследование структурно-функционального состояния эритроцитов методом атомно-силовой спектроскопии. URL: www.scienceforum.ru/2013/pdf/3697.pdf
 6. Нагорнов Ю.С., Гноевых В.В., Смирнова А.Ю., Портнова Ю.А. Математическая модель эритроцитов для расчета их упругих свойств и морфологии // Соврем. проблемы науки и образования. 2013. № 2. URL: <http://www.science-education.ru/pdf/2013/2/14.pdf>
 7. Физиология человека / под ред. В.М. Смирнова. М.: Медицина, 2002. С. 209–217.
 8. Иржак А.И. Состав и функции крови // Сорос. образоват. журн. 2001. Т. 7, № 2. С. 11–19.
 9. Плотников М.Б., Иванов И.С., Смольякова В.И. и др. Антиоксидантная активность производного о-изоборнилфенола при ишемии головного мозга у крыс // Вопр. биол., мед. и фарм. химии. 2010. № 5. С. 23–25.
 10. Плотников М.Б., Чернышева Г.А., Смольякова В.И. и др. Нейропротекторные эффекты и механизмы действия диборнола при ишемии головного мозга // Вестн. РАМН. 2009. № 11. С. 12–17.
 11. 1AFO. URL: <http://rcsb.org/pdb/files/1AFO.pdb>
 12. HexServer. URL: <http://hexserver.loria.fr>
 13. Горемыкин К.В., Ивлев И.В., Королева Ю.А. и др. Исследование взаимодействия лигандов с аденозиновыми рецепторами типа $a_2\beta$ *in silico* // Вестн. Новосибирского гос. ун-та. Серия: Биология, клинич. медицина. 2010. Т. 8, № 1. С. 11–16.
 14. Morris G.M., Huey R., Olson A.J. Using AutoDock for ligand-receptor docking // Curr. Protoc. Bioinformatics. 2008. V. 11, № 3. P. 34–37.
 15. Bursulaya B.D., Totrov M., Abagyan R., Brooks C.L. Comparative study of several algorithms for flexible ligand docking // J. Comput. Aided. Mol. Des. 2003. V. 17, № 11. P. 755–763.
 16. PRODRG Server. URL: <http://davapc1.bioch.dundee.ac.uk>

Поступила в редакцию 24.12.2013 г.

Утверждена к печати 09.10.2014 г.

Острикова Ольга Ивановна – аспирант кафедры фармакологии СибГМУ (г. Томск).

✉ Острикова Ольга Ивановна, тел. 8-923-408-2879; e-mail: OstrikOlga@mail.ru

COMPUTER SIMULATION OF GLICOPHORIN A AND 4-METHYL-2,6-DIISOBORNILFENOL INTERACTION BY AUTODOCK AND HEXSERVER PROGRAMS

Ostrikova O.I.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

4-methyl-2,6-diisobornilphenol (dibornol) – a promising drug with a hemorheological activity. Glycophorin A is one of erythrocyte membrane proteins involved in the aggregation and possibly mediating rheological effects of dibornol.

Objective: to conduct a modeling of the interaction dibornol and glycophorin A by AutoDock and HexServer programs.

Material and methods. We used three-dimensional models of molecules dibornol and glycophorin A. Information on the three-dimensional model of glycophorin A was received from the database RCSB Protein Data Bank – 1AFO. Modeling the three-dimensional model of a dibornol (4-methyl-2,6-diisobornilfenol) was modeling by PRODRG Server.

Results. This paper presents the results of computer modeling of interaction dibornol and glycophorin A by HexServer and AutoDock programs. We used the electrostatic properties of the molecule glycophorin A, site of interaction is position chain A VAL83, chain B – ALA82, GLY83, GLY86, THR87. The energy of binding was –6.73 kcal/mol by AutoDock program, HexServer – –2.89 kcal/mol. The charge of the molecular complex dibornol-glycophorin A decreased to –4.126 (the charge of the native molecule glycophorin A – –4.003).

Conclusion. Integrated use of the program AutoDock and HexServer helps significantly reduce the time and computational resources in the modeling. The study identified the amino acids that may play a key role in the interaction with dibornol glycofhorin A. This study has given us reason to believe that as a result of such interaction dibornol may prevent adhesion of red blood cells.

KEY WORDS: 4-methyl-2,6-diisobornilphenol (dibornol), glycofhorin A, modeling of interaction, AutoDock, HexServer.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 62–66

References

1. Katelnitsky I.I. *Atherosclerosis and dyslipidemia*, 2013, no. 2, pp. 27–30 (in Russian).
2. Loginov S.V., Plotnikov M.B., Zhdankina A.A. et al. *Morphology*, 2011, vol. 40, no. 6, pp. 43–47 (in Russian).
3. Aliyev O.I. *Pharmacological correction of high blood viscosity syndrome in cardiovascular disease*. Dis. Dr. med. sci. Tomsk, 2004. 48 p. (in Russian).
4. Vaizova O.E. *Journal of Neurology*, 2005, no. 2, pp. 41–44 (in Russian).
5. Panyusheva E.S., Bodryagina A.M., Sonin M.V., Ivanova I.A., Stolbovskaya O.V. *The study of structural and functional status of red blood cells by atomic force spectroscopy*. URL: www.scienceforum.ru/2013/pdf/3697.pdf (in Russian).
6. Nagornov J.S., Gnoevoy V.V., Smirnov A.U., Portnova Y.A. *Mathematical model of red blood cells for the calculation of their elastic properties and morphology*. URL: <http://www.science-education.ru/pdf/2013/2/14.pdf> (in Russian).
7. Smirnov V.M. *Human Physiology*. Moscow, Medicina Publ., 2002. 608 p. (in Russian).
8. Irzhak L.I. *Soros Educational Journal*, 2001, vol. 7, no. 2, pp. 11–19 (in Russian).
9. Plotnikov M.B., Ivanov I.S., Smolyakova V.I. *The biological, medical and pharmaceutical chemistry*, 2010, no. 5, pp. 23–25 (in Russian).
10. Carpenters M.B., Chernyshev G.A., Smolyakova V.I. *Journal of Medical Sciences*, 2009, no. 11, pp. 12–17 (in Russian).
11. *1AFO*. URL: <http://rcsb.org/pdb/files/1AFO.pdb>
12. *HexServer*. URL: <http://hexserver.loria.fr>
13. Goremykin K.V., Ivlev I.V., Koroleva Yu.A., Ryzhov S.V., Shilov B.V., Serebrov V.Yu., Sazonov A.E. *Journal of the Novosibirsk State University. Series: Biology, Clinical Medicine*, 2010, vol. 8, no. 1, pp. 11–16 (in Russian).
14. Morris G.M., Huey R., Olson A.J. Using AutoDock for ligand-receptor docking. *Curr. Protoc. Bioinformatics*, 2008, vol. 11, no. 3, pp. 34–37.
15. Bursulaya B.D., Totrov M., Abagyan R., Brooks C.L. Comparative study of several algorithms for flexible ligand docking. *J. Comput. Aided. Mol. Des.*, 2003, vol. 17, no. 11, pp. 755–763.
16. *PRODRG Server*. URL: <http://davapc1.bioch.dundee.ac.uk>

Ostrikova Olga I. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ Ostrikova Olga I., Ph. +7-923-408-2879; e-mail: OstrikOlga@mail.ru