

Т.И. Маджидов: Какие были основания считать, что модель по гомологии, полученная для белка BLT2 позволит провести более разумные результаты докинга и потом на его основе можно будет восстановить структуру BLT1?

Г.Ф. Куракин: При докинге в модель BLT1 получались или биологически неправдоподобные результаты, или не согласующиеся с известными экспериментальными данными. При докинге в BLT2 получились структуры, согласующиеся с прошлыми исследованиями и экспериментальными данными. Каких-то причин в самой модели мы не смогли идентифицировать. Возможно, модель BLT2 просто более релевантна реальной структуре белка (если наша «теория» верна) – такого в моделировании исключать нельзя.

Есть возможное объяснение, которое заключается в нестабильности лиганда в участке связывания модели. Мы проводили компьютерный «эксперимент» за заменой Tyr129 в модели BLT2 на гистидин, чтобы сделать из него подобие BLT1. И посмотреть, что будет при докинге. При замене одного аминокислотного остатка получались такие же удручающие результаты, как при докинге в BLT1. Мы связали это с тем, что наши лиганды в принципе сложные для молекулярного моделирования – они почти линейные по форме и имеют много вращаемых связей. При этом у BLT1 в связывающем участке три точки образования полярных контактов против двух в BLT2. Возможно, это явилось последней каплей и сделало положение лиганда в модели настолько нестабильным, что в Top10 не вошла «реальная» конформация (а остальные решения докинга используемый сервер не выводит). А BLT2 при двух точках контакта более подходит для моделирования.

Правда, забегаю несколько вперёд, в неопубликованные данные, могу сказать, что на антагонистах мы наблюдали такую же картину. Но с ними надо будет разобраться более пристально.

Конечно, возникает вопрос: может быть, в BLT1 лиганд просто связывается по-другому. Но эти рецепторы близкородственны, и с биологической точки зрения сильно различающееся связывание лиганда маловероятно (хотя и не исключено).

Т.И. Маджидов: Проводилась ли оптимизация или молекулярно-динамическое моделирование белков, структура которых была установлена по гомологии для подтверждения стабильности и оптимизации структуры?

Г.Ф. Куракин: GPCR-I-TASSER сам оптимизирует структуры, поэтому дополнительной оптимизации не требовалось.

Т.И. Маджидов: Касательно новых результатов по ЯМР структуры лиганда. Не пробовали ли вы проводить докинг установленной структуры лиганда в структуру белка, установленную вами по гомологии? Внешне молекулы очень похожи и кажется, что экспериментальная структура может лечь в полость не хуже вашей.

Г.Ф. Куракин: Спасибо большое за идею, это как раз у меня в планах с момента выхода статьи в Nature. Я планирую написать авторам и запросить их конформер для докинга. Откладываю, чтобы обсудить идею на Симпозиуме... и дожидаться выхода англоязычной версии моей статьи в «Молекулярной биологии», чтобы она была доступна через SpringerLink.