

В.В. Поройков: На слайде 5, и на некоторых других слайдах, используется термин «остаток антибиотика». Что понимается под «остатком антибиотика»? В случае белка, это – аминокислотный остаток, а что это в случае антибиотика?

В.Б. Сулимов: Остаток антибиотика - фрагмент молекулы антибиотика, образующий ковалентную связь с белком. Термин выбран для экономии места на слайде.

В.В. Поройков: Почему Вы поставили перед собой задачу поиска/дизайна аллостерических ингибиторов бета-лактамазы, а не конкурентных ингибиторов?

В.Б. Сулимов: Мы сфокусировались на дизайне именно аллостерических ингибиторов, так как хотели воздействовать на консервативный участок молекулы лактамазы - омега-петлю. А вот остатки активного центра имеют потенциал мутировать, что приводит к развитию устойчивых форм лактамаз и лактамаз расширенного спектра (ESBLs).

В.В. Поройков: Приведенные на слайдах 14, 19, 20, 21, 22 расчетные значения «scoring function» сравнительно невелики (в интервале от -6 до -4 ккал/моль). В программе Dock Vina обычно в качестве «пороговых» рассматривают существенно более низкие значения. Что принимается в качестве «порога» в Вашей программе SOL?

В.Б. Сулимов: Обычно порог скоринг-функции программы SOL, позволяющий различать между собой активные и неактивные молекулы, определяется индивидуально для каждого белка за счет докинга известных ингибиторов мишени. Учитывая наш практический опыт, этот порог обычно находится для разных белков в диапазоне от -6.5 ккал/моль до -3.5 ккал/моль.

В AutoDock Vina свой масштаб пороговых значений скоря, разделяющих активные от неактивных соединений. Масштаб скоринг функций зависит от используемых силовых полей и от метода образования скоринг функции, причем, как правило, при образовании скоря различные вклады в связывание белок-лиганд входят с подгоночными коэффициентами, которые выбираются для наилучшего совпадения расчета и эксперимента на определенных наборах известных комплексов белок-лиганд. Силовые поля и скоринг функции в разных программах докинга разные. Наш скор ближе к скору полного AutoDock. Вариант Vina довольно-таки упрощенный подход к скоринг функции. В некоторых программах докинга скоринг функция вообще безразмерная положительная величина - вроде рейтинга. Если интересно можем прислать наш недавний обзор программ докинга.

В.В. Поройков: Проводятся ли синтез и тестирование биологической активности сконструированных соединений, структурные формулы которых приведены на слайде 22?

В.Б. Сулимов: В настоящий момент проводится синтез молекулы SPB и планируется тестирование активности этого соединения. В дальнейшем, если SPB окажется активным, лучшие производные также могут быть синтезированы и протестированы.

В.В. Поройков: Чем можно объяснить, что одно из сконструированных соединений, структурные формулы которых приведены на слайде 22, «смещает петлю», а два других - нет?

В.Б. Сулимов: Мы предполагаем, что соединение 7 и соединение Sc2_3 не сдвигают петлю, так как их структуры уже настолько оптимизированы под связывание в конкретном сайте, что

термодинамически им выгоднее остаться в нем. Соединение Sc2_2 отличается от Sc2_3 наличием акцептора водородной связи вместо донора с одной стороны, и с другой - наличием частичного отрицательного заряда на конце Sc2_2. По-видимому, начальный сдвиг петли "обнажает" именно такие группы белка, которые являются донорами водородной связи/положительно заряженными остатками (с учетом окружения таким остатком может выступать Arg241) и которые способны взаимодействовать с Sc2_2, но не с Sc2_3.