



Москва 12.04.2017

Титов О.И., Шульга Д.А., Палюлин В.А., Зефиоров Н.С.

# КВАДРУПОЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ГАЛОГЕНОВОГО СВЯЗЫВАНИЯ ДЛЯ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВ



## Галогеновое связывание

Новый паттерн взаимодействия:

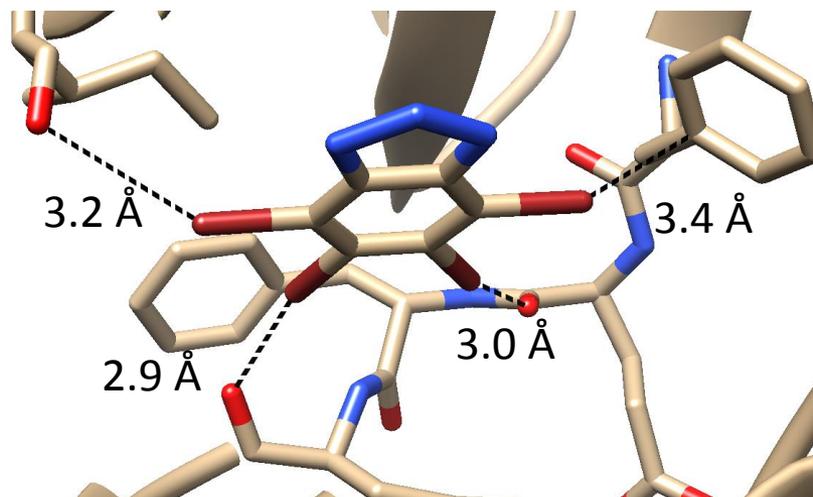
- Гидрофобное окружение
- Высоконаправленное
- Электростатическая природа

Моделирование:

- *ab initio*
- ММ:  
Внеатомные заряды (ВЗЦ)

### Мультиполи

- Оценочные функции?



TBB в кармане phospho-CDK2 (1P5E)



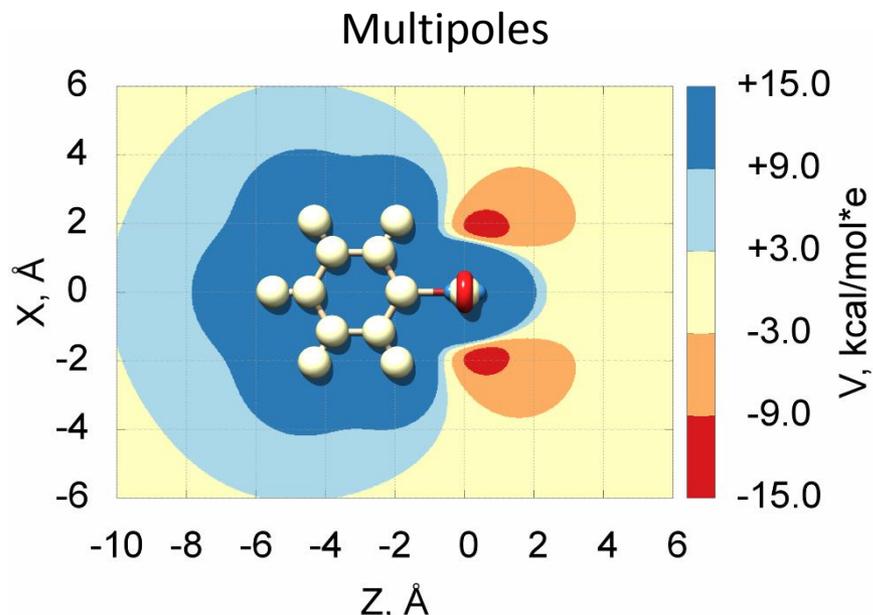
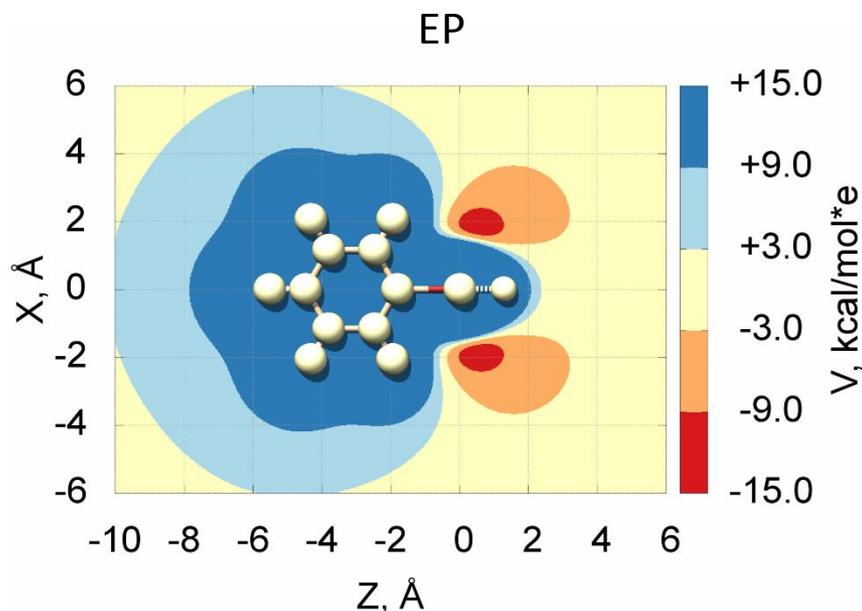
## Оценочные функции для ГС

XBPMF  
XBScore  
ScorpionScore  
Glide, Gold  
VinaXB

DOCK6

Мультиполи (относительно ВЗЦ):

- одинаковое качество описания МЭП
- не связаны с атомными зарядами
- лучше определены
- не зависят от заместителей





## Квадрупольная поправка

$$XBC = \sum_{\alpha} \sum_i \frac{q_i r_{i\alpha} Q^{\alpha} r_{i\alpha}}{|r_{i\alpha}|^5}$$

$$FinalScore = Score + f * XBC$$

XBC – электростатическое взаимодействие  
атомного квадрупольного галогена  
и атомных зарядов белка

Белок : Атомные заряды по Гастайгеру и Коллману

Лиганд : Фиксированные квадрупольные

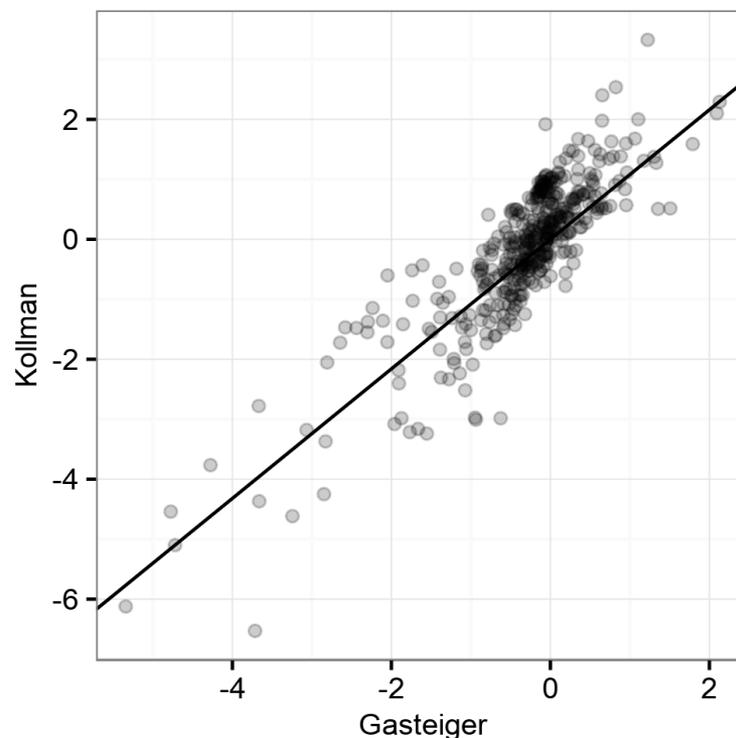
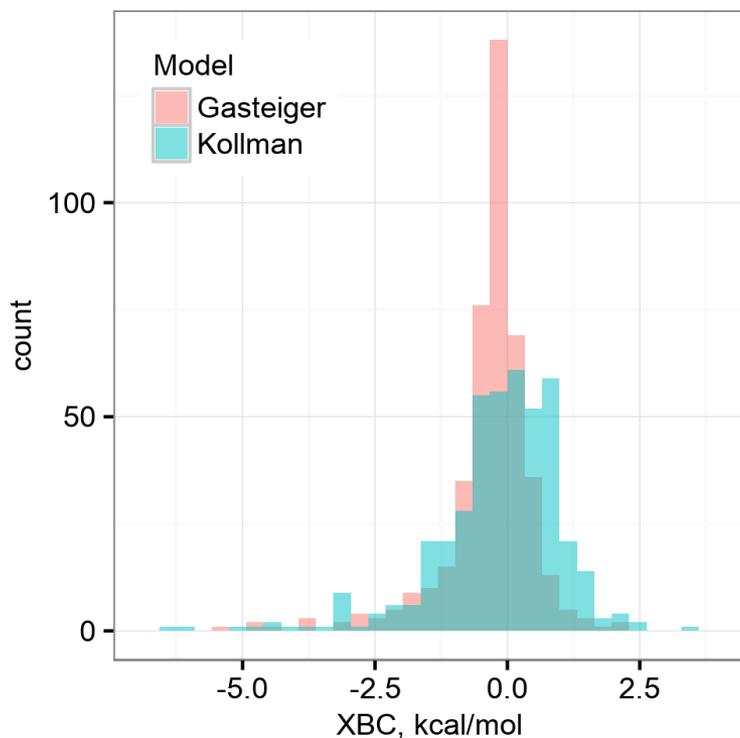
- Cl : 1.15 а. е.
- Br : 1.59 а. е.
- I : 2.76 а. е.

Описывает

- Притяжение и отталкивание
- Доноров и акцепторов эл. плотности



## Вариация зарядов белка



$$XBC_{Kollman} = 1.08 * XBC_{Gasteiger}$$
$$R^2 = 0.70 \quad N = 433$$



## Интеграция в ОФ

$$FinalScore = Score + f * XBC$$

Оптимизируем  $f$  под  
экспериментальные энергии

433 структуры из PDBBind

$f \approx 0.2$

AutoDock

AutoDock Vina

|     | $f = 0.0$ | $f = 0.2$ |           |     | $f = 0.0$ | $f = 0.2$ |           |
|-----|-----------|-----------|-----------|-----|-----------|-----------|-----------|
|     |           | Kollman   | Gasteiger |     |           | Kollman   | Gasteiger |
| R   | 0.5754    | 0.5772    | 0.5755    | R   | 0.5486    | 0.5504    | 0.5486    |
| SE  | 2.207     | 2.191     | 2.199     | SE  | 2.206     | 2.191     | 2.199     |
| MAE | 1.969     | 1.945     | 1.929     | MAE | 2.116     | 2.089     | 2.074     |
| MAD | 2.166     | 2.132     | 2.058     | MAD | 2.030     | 2.069     | 2.037     |

N = 394

N = 429

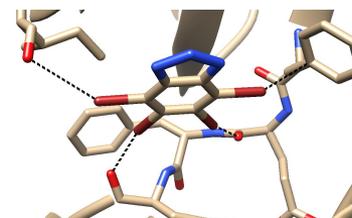
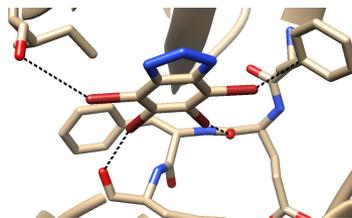
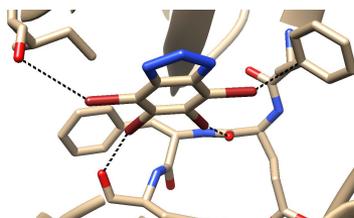


## Схема использования

Эксперимент, Докинг ...

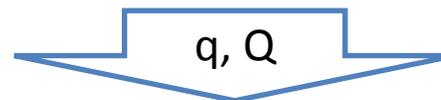


Белок-лигандные комплексы



Оценка афинности

+



ХВС



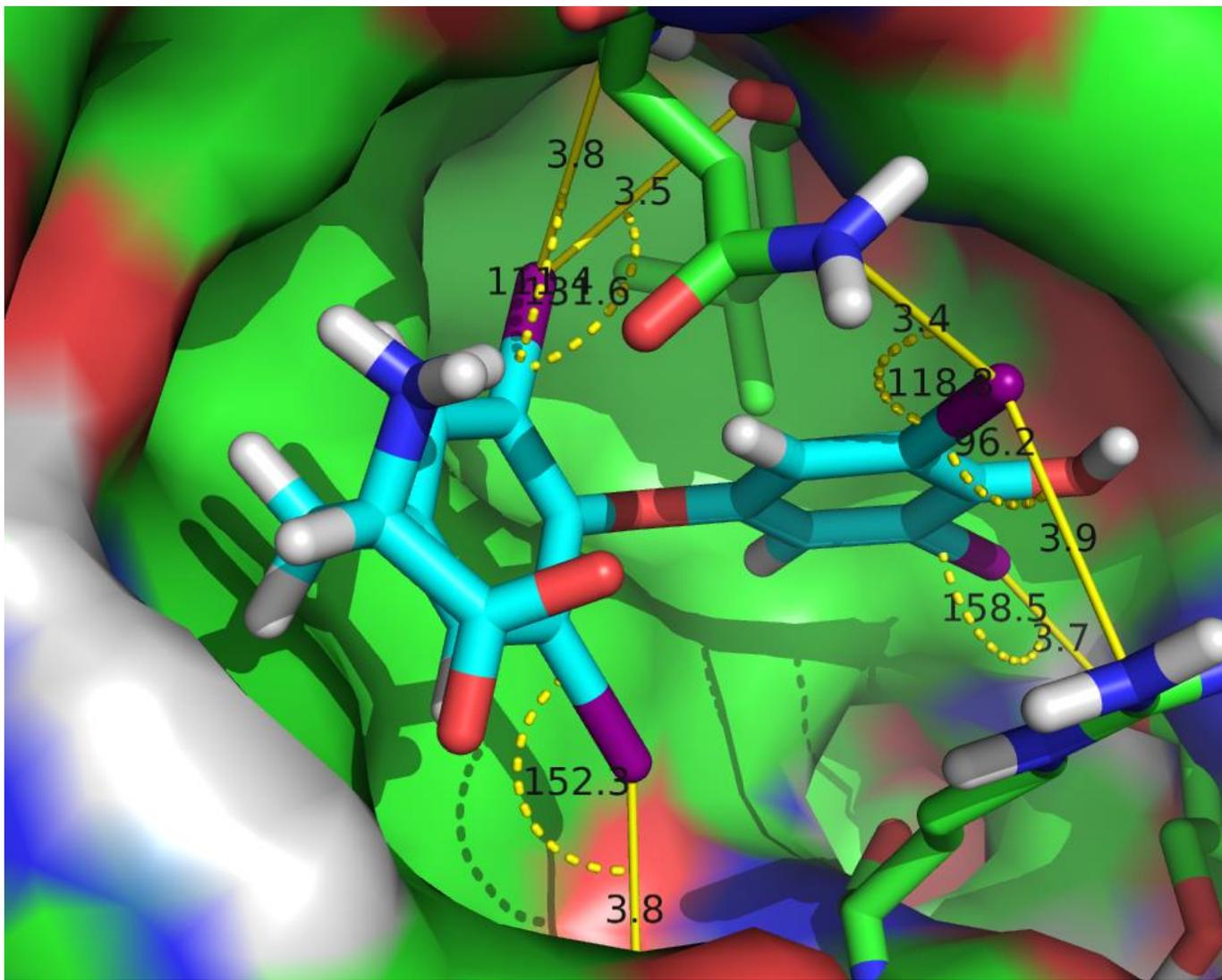
Скорректированная  
оценка афинности



Анализ контактов

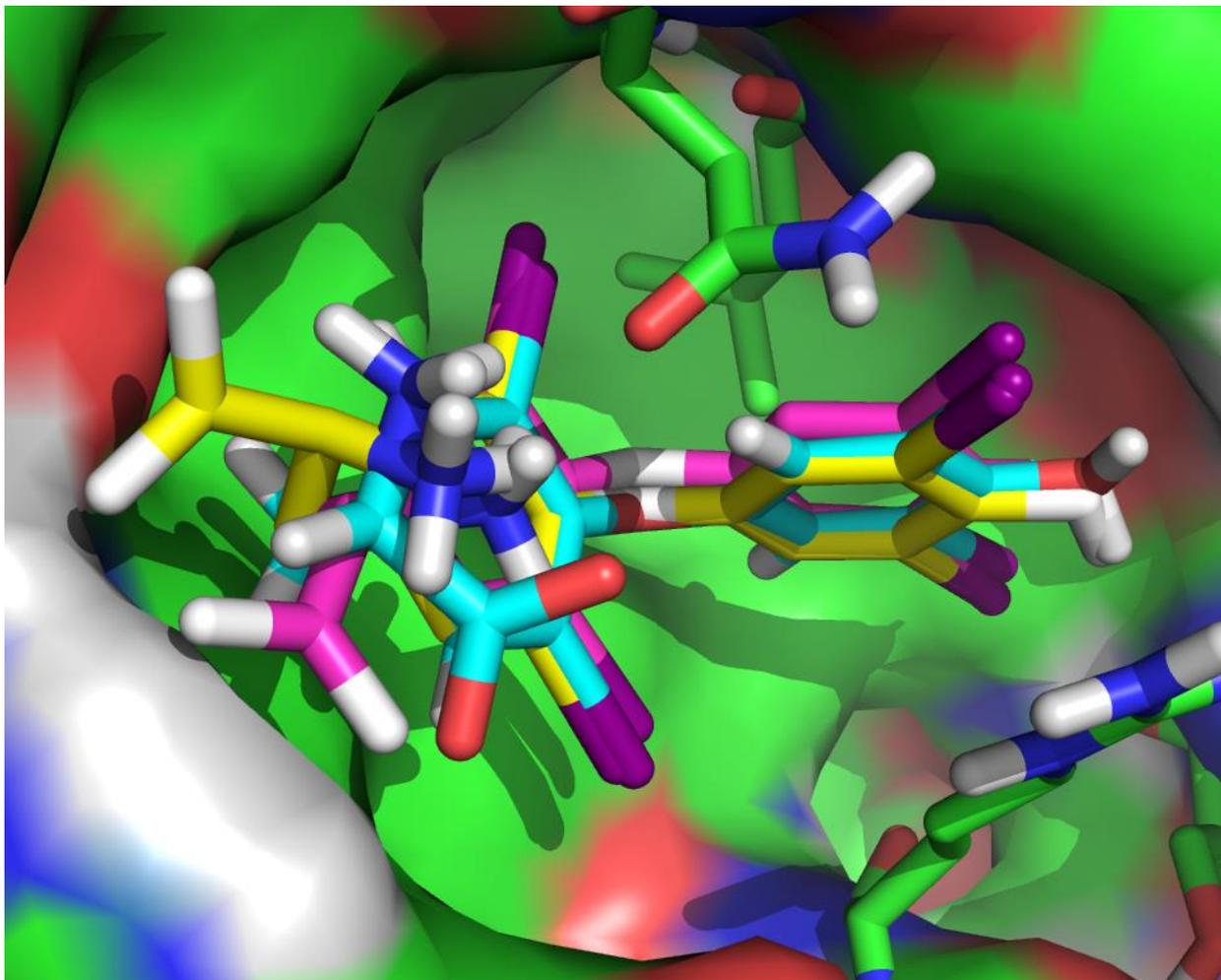


## Анализ поправок: 2СЕО





## Анализ поправок: 2СЕО



### Экспериментальная геометрия

| ОФ       | $\Delta G$ |
|----------|------------|
| Эксп.    | -13.7      |
| AutoDock | -8.3       |
| Vina     | -6.2       |
| ХВС*0.2  | -1.2       |

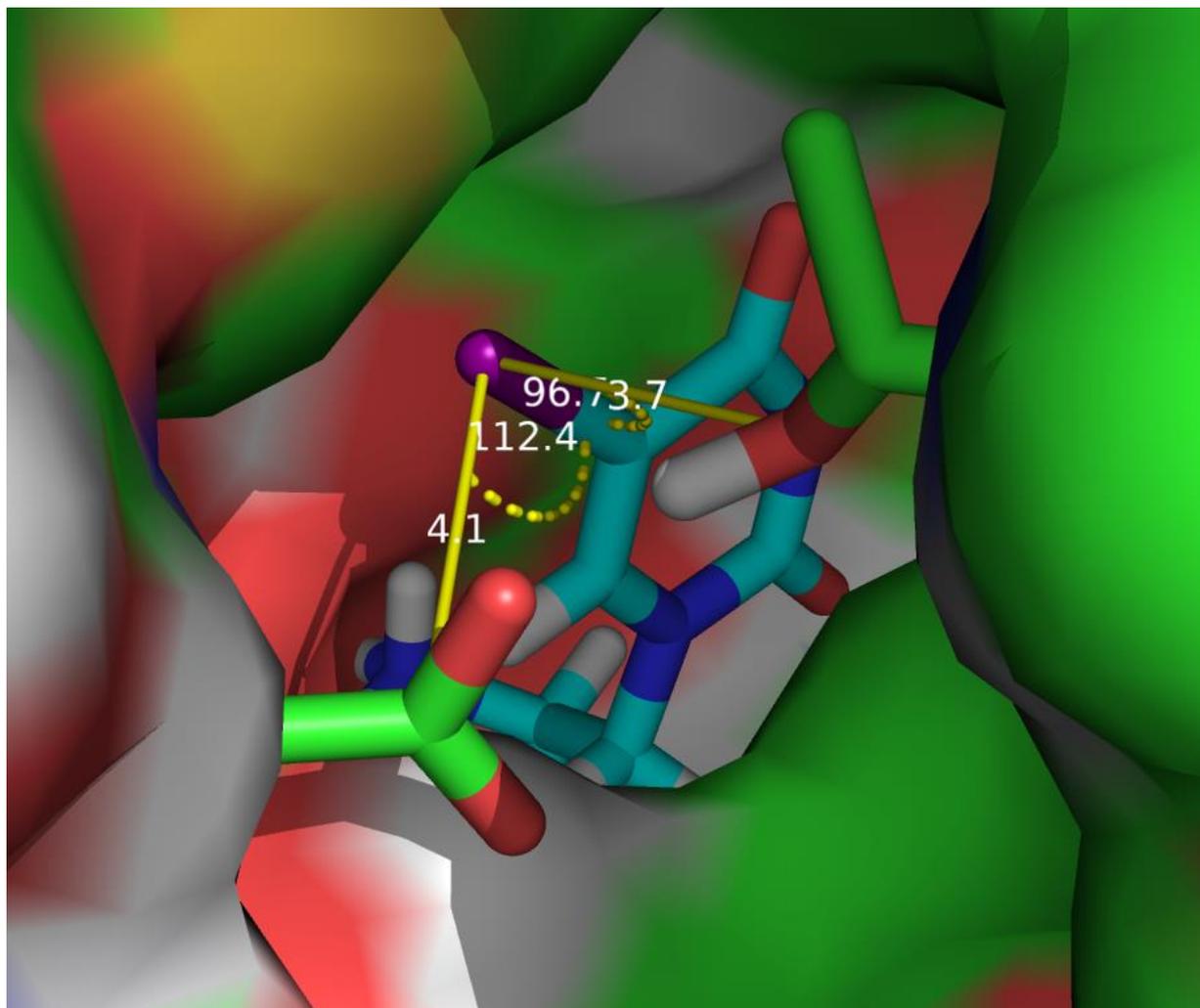
### Результат докинга

| ОФ       | $\Delta G$ |
|----------|------------|
| AutoDock | -10.3      |
| ХВС*0.2  | -1.0       |
| Vina     | -7.9       |
| ХВС*0.2  | -1.0       |

Энергии в ккал/моль



## Анализ поправок: 1MY4



### Экспериментальная геометрия

| ОФ       | $\Delta G$ |
|----------|------------|
| Эксп.    | -9.6       |
| AutoDock | -11.2      |
| Vina     | -8.1       |
| ХВС*0.2  | 0.3        |

### Результат докинга

| ОФ       | $\Delta G$ |
|----------|------------|
| AutoDock | -11.5      |
| ХВС*0.2  | 0.3        |
| Vina     | -10.3      |
| ХВС*0.2  | 0.3        |

Энергии в ккал/моль



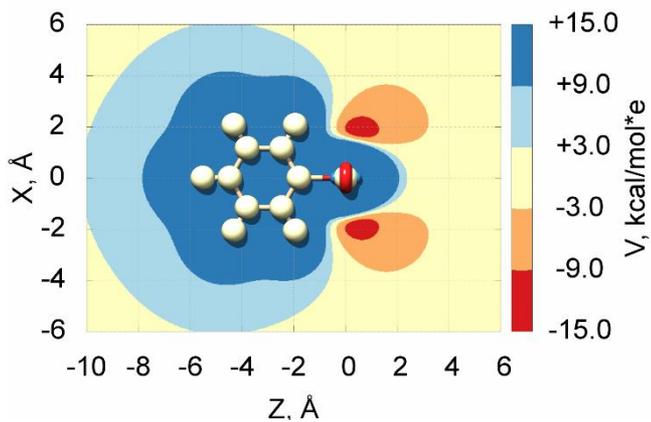
## Выводы

- Предложен новый подход для описания галогенового связывания
- Квадрупольная поправка верно описывает все особенности взаимодействий атомов галогенов
- Поправка применена в оценочных функциях AutoDock и AutoDock Vina
- Программа для ее вычисления находится в открытом доступе на нашем сайте

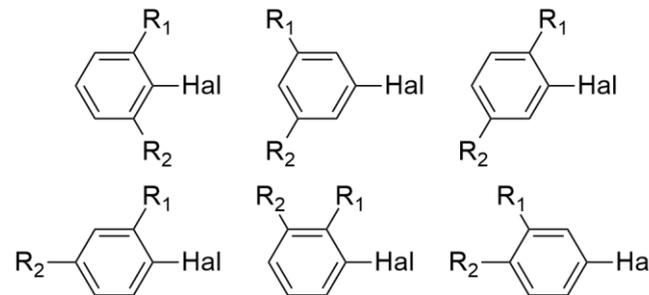
Спасибо за внимание!



## Галогеновая электростатика

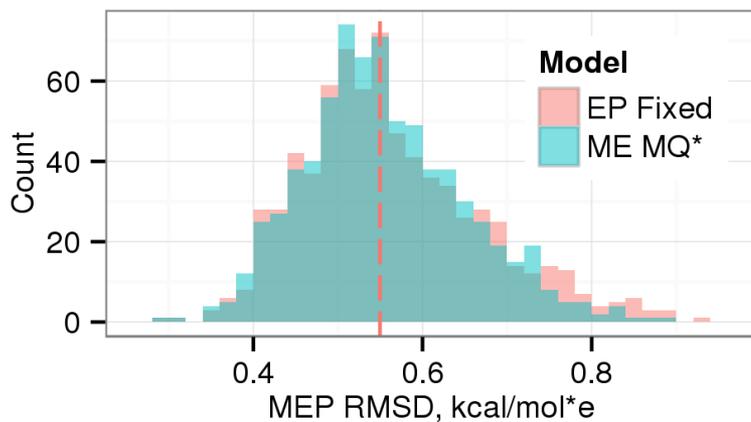


EP  
vs  
Multipoles

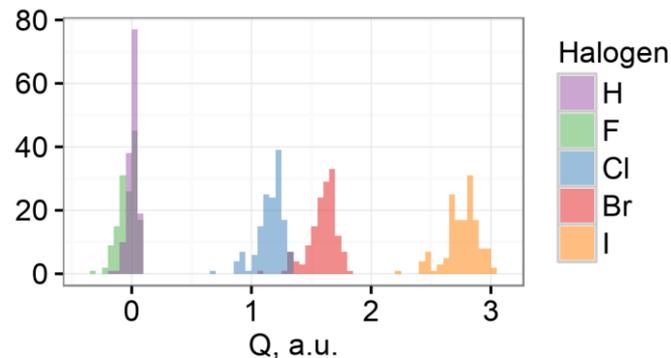


R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = H, F, NO, NO<sub>2</sub>, Me, OMe  
Hal = H, F, Cl, Br, I

N = 730



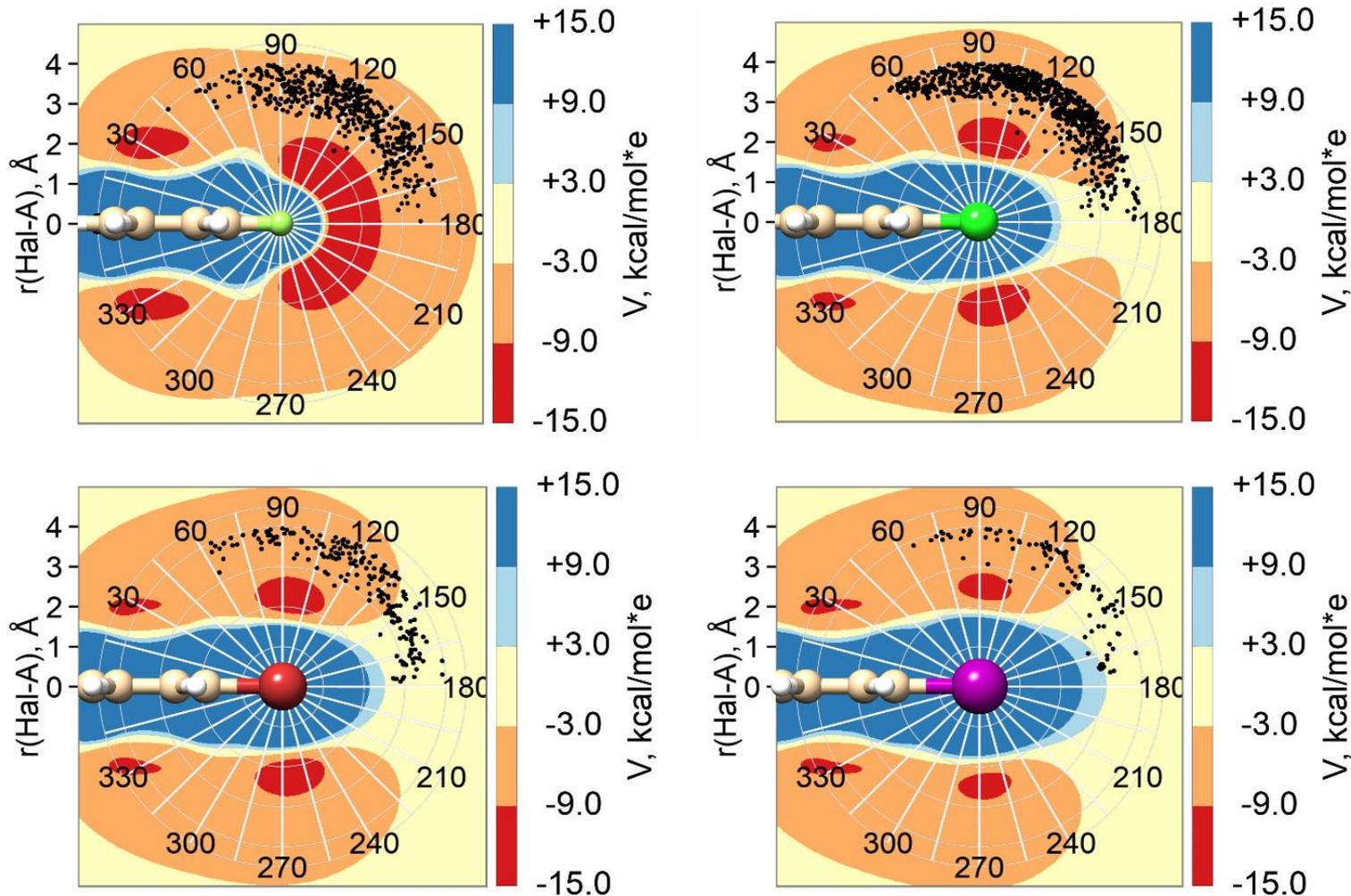
Одинаковое качество!



НО квадруполь можно табулировать



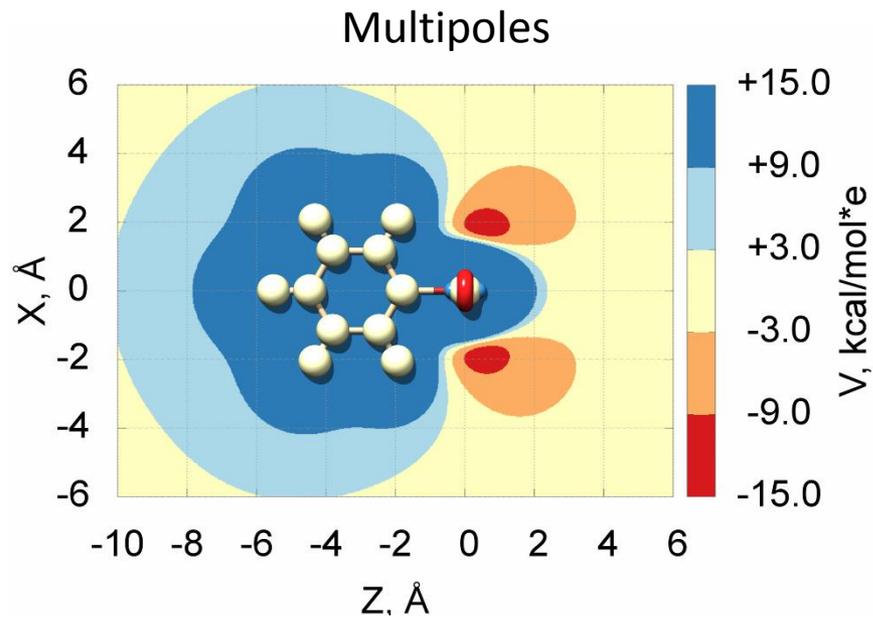
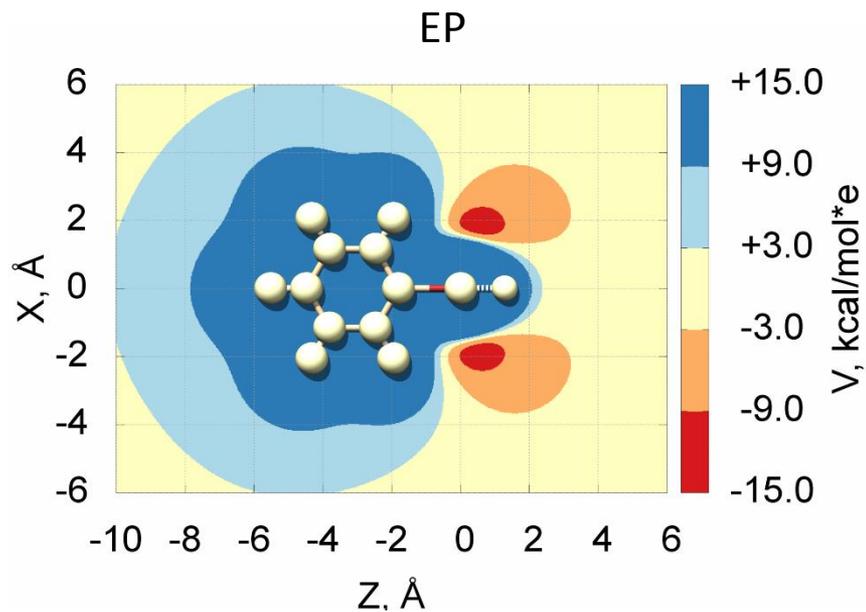
## Набор структур



433 Cl-, Br-, I-содержащих структур из PDBBind (+ 103 F-содержащих)



## Галогеновая электростатика





## Галогеновая электростатика

