

Оценка ингибиторов тирозинкиназы RET с помощью расчетов метадинамики с вороночным потенциалом

Научный руководитель – Головин Андрей Викторович

Чуйко Яна Владимировна

Аспирант

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: mareckawert@gmail.com

Рецепторная тирозинкиназа RET является протоонкогеном и значимой мишенью для противоопухолевой терапии. В настоящий момент примерами направленных на них использующихся в клинике являются селективные ингибиторы RET киназы селперкатиниб и пралсетиниб. К сожалению, проблемой остается ряд побочных действий и приобретаемая опухолевыми клетками устойчивость [2,8]. Поиск и оценка связывания ингибиторов протеинкиназы RET является в настоящий момент значимыми задачами фарминдустрии.

Для оценки связывания низкомолекулярных лигандов с белковыми молекулами используется ряд подходов, включая докинг, классическую молекулярную динамику (МД), различные модификации неравновесной МД. Нами же для исследования конформационного разнообразия связывания киназы с ингибитором будет использован метод метадинамики с вороночным потенциалом[4]. Результатом таких расчетов будет поверхность свободной энергии, в локальных минимумах которой находятся наиболее представленные конформации связывания ингибитора и киназы. Для расчетов были выбраны структуры из базы данных PDB — PDB ID 7JU5, PDB ID 7JU6 [6]. Восстановить полную структуру последовательности планируется методом гомологичного моделирования, реализованным в программном пакете MODELLER [3]. Также необходимо сгенерировать корректные топологии для малых молекул с помощью программного пакета PsiRESP [7]. Молекулярное моделирование выполнялось с помощью программного обеспечения GROMACS с дополнительным пакетом для расчетов метадинамики PLUMED [1,5]

Таким образом, по результатам расчетов метадинамики получены поверхности свободной энергии связывания ингибиторов RET с белковой молекулой, показывающие конформационное разнообразие лигандов в кармане связывания. Полученные результаты станут основой для следующего шага дизайна новых лекарственных молекул.

Источники и литература

- 1) Abraham M.J. et al. GROMACS: High performance molecular simulations through multi-level parallelism from laptops to supercomputers // SoftwareX. Elsevier BV, 2015. Vol. 1-2. P. 19–25.
- 2) Cao S. et al. Insights into pralsetinib resistance to the non-gatekeeper RET kinase G810C mutation through molecular dynamics simulations // J. Mol. Model. Springer Science and Business Media LLC, 2022. Vol. 29, № 1. P. 24.
- 3) Eswar N. et al. Comparative protein structure modeling using Modeller // Curr. Protoc. Bioinformatics. Wiley, 2006. Vol. Chapter 5, № 1. P. Unit – 5.6.
- 4) Limongelli V., Bonomi M., Parrinello M. Funnel metadynamics as accurate binding free-energy method // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2013. Vol. 110, № 16. P. 6358–6363.

- 5) PLUMED consortium. Promoting transparency and reproducibility in enhanced molecular simulations // Nat. Methods. Springer Science and Business Media LLC, 2019. Vol. 16, № 8. P. 670–673.
- 6) Subbiah V. et al. Structural basis of acquired resistance to selpercatinib and pralsetinib mediated by non-gatekeeper RET mutations // Ann. Oncol. Elsevier BV, 2021. Vol. 32, № 2. P. 261–268.
- 7) Wang L., O'Mara M.L. PsiRESP: calculating RESP charges with Psi4 // J. Open Source Softw. The Open Journal, 2022. Vol. 7, № 73. P. 4100.
- 8) Zheng G. et al. A computational study to reveal selpercatinib resistance to RET kinase double mutant V804M/Y806C // Chem. Pap. Springer Science and Business Media LLC, 2023. Vol. 77, № 1. P. 159–168.