

УДК 536.75; 538.9

РАСЧЕТ ГИДРОФОБНОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ ВКЛАДА В СВОБОДНУЮ ЭНЕРГИЮ ОБРАЗОВАНИЯ КОМПЛЕКСОВ БЕЛОК-ЛИГАНД МЕТОДОМ МОНТЕ-КАРЛО

Ф. В. Григорьев¹, С. Н. Жабин¹, А. Н. Романов¹, В. Б. Сулимов¹

Представлены результаты расчетов гидрофобной составляющей свободной энергии формирования комплексов белок-лиганд, обусловленной образованием/уничтожением полости в воде. Изменение свободной энергии вычислено для трех комплексов белок-лиганд методом термодинамического интегрирования. Термодинамический цикл для расчета состоял из двух стадий: уничтожение полости, соответствующей лиганду в свободном состоянии в воде, и ее создание в активном центре белка. Показано, что для всех исследованных комплексов изменение гидрофобной составляющей свободной энергии отрицательно и основной вклад в нее обусловлен уничтожением полости лиганда в свободном состоянии. Расчеты проведены с использованием параллельной версии программы CAVE. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (код проекта 06-03-33171).

1. Введение. Предсказание способности лиганда формировать межмолекулярный комплекс с заданным белком является важной задачей, возникающей на начальной стадии разработки новых лекарств. К настоящему времени известно значительное количество методов, развитых с этой целью: эмпирические скоринг-функции [1–3], приближения, основанные на использовании квантово-химического [4] и молекулярно-динамического [5–9] моделирования, методы, основанные на исследовании фазового пространства комплекса белок-лиганд (БЛ) [10], и др. Эффект частичной десольватации лиганда и белка в результате образования комплекса БЛ учитывается во всех этих методах. Существенная часть эффекта десольватации обусловлена гидрофобными взаимодействиями, связанными в основном с уничтожением/образованием в растворителе полости, определяемой как объем, который занимает молекула растворяемого вещества. Свободная энергия образования полости G_{cav} определяется как изменение свободной энергии системы в результате появления в растворителе такой полости. Поскольку создание полости является энергетически невыгодным процессом, величина G_{cav} положительна.

Количественная теория, позволяющая рассчитывать величину G_{cav} , развита в ряде работ [11–22]. Один из методов расчета G_{cav} основывается на моделировании методом Монте-Карло (МК) ансамбля молекул воды с внешним потенциалом, соответствующим полости [12, 19–22]. В наших предыдущих работах [19, 21, 22] был развит оригинальный двухступенчатый алгоритм для описания взаимодействия молекул воды с полостью. Основываясь на этом алгоритме, величины G_{cav} были вычислены для большого набора органических молекул с использованием метода термодинамического интегрирования. В нашем исследовании мы использовали этот алгоритм для вычисления изменения свободной энергии образования полости ΔG_{cav} в результате формирования комплексов БЛ.

Термодинамический цикл для вычисления ΔG_{cav} определялся следующим образом.

1) Уничтожение полости, соответствующей лиганду. Это энергетически выгодный процесс, его вклад ΔG_{cav} отрицателен и равен $-G_{\text{cav}}(\text{Л})$, где $G_{\text{cav}}(\text{Л})$ — свободная энергия образования полости лиганда.

2) Создание новой полости, соответствующей положению лиганда в активном центре белка. Можно ожидать, что этот процесс энергетически невыгоден, поскольку включает в себя вытеснение молекул воды из активного центра белка. С использованием подходов, развитых для расчета G_{cav} макромолекул [8, 15], соответствующее слагаемое может быть рассчитано в виде $G_{\text{cav}}(\text{БЛ}) - G_{\text{cav}}(\text{Б})$, где $G_{\text{cav}}(\text{БЛ})$, $G_{\text{cav}}(\text{Б})$ — свободная энергия образования полости для комплекса БЛ и белка. Однако в настоящей статье мы вычислили $G_{\text{cav}}(\text{БЛ}) - G_{\text{cav}}(\text{Б})$ непосредственно с использованием метода термодинамического интегрирования, для которого начальным и конечным состоянием системы являются растворенный белок и комплекс БЛ соответственно. Преимущество такого подхода заключается в том, что вместо вычисления $G_{\text{cav}}(\text{БЛ})$ и $G_{\text{cav}}(\text{Б})$ по отдельности мы получаем сразу требуемую величину $G_{\text{cav}}(\text{БЛ}) - G_{\text{cav}}(\text{Б})$. Кроме

¹ Научно-исследовательский вычислительный центр, Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, д. 1, стр. 4, Ленинские горы, 119991, Москва; e-mail: fedor.grigoriev@gmail.com, vladimir.sulimov@gmail.com

того, расчет $G_{\text{cav}}(\text{БЛ})$ и $G_{\text{cav}}(\text{Б})$ представляет собой сложную задачу вследствие больших размеров соответствующих полостей.

Мы применили наш алгоритм к трем комплексам БЛ. Начальные структуры были взяты из базы данных PDB [23] и специально адаптированы для моделирования в соответствии с процедурой, описанной ниже. Моделирование методом МК было проведено с использованием разработанной нами оригинальной программы CAVE (CAVity free Energy) [19, 21].

2. Процедура термодинамического интегрирования и моделирования методом Монте-Карло. Величина ΔG_{cav} вычисляется по формуле

$$\Delta G_{\text{cav}} = \Delta G_{\text{cav}}(\text{БЛ}) - G_{\text{cav}}(\text{Л}). \quad (1)$$

Соответствующий термодинамический цикл показан графически на рис. 1.

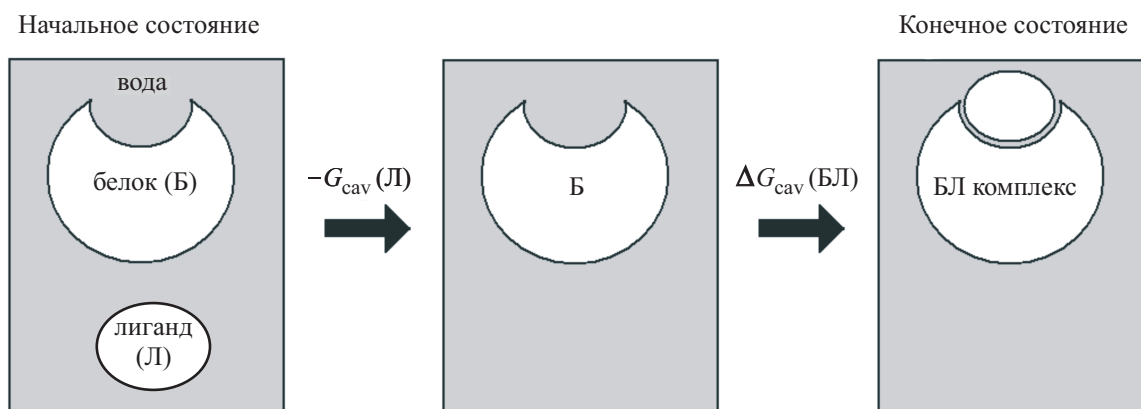


Рис. 1. Термодинамический цикл для расчета ΔG_{cav}

Каждое слагаемое в (1) вычисляется с использованием метода термодинамического интегрирования для вычисления изменения свободной энергии системы ΔG при квазиравновесном введении в нее внешнего

потенциала U_{ext} [24]: $\Delta G = \int_0^1 \langle \partial U_{\text{ext}}(\lambda) / \partial \lambda \rangle_{\lambda} d\lambda$, где

$$\langle \partial U_{\text{ext}}(\lambda) / \partial \lambda \rangle_{\lambda} = \frac{\int_{\Gamma} (\partial U_{\text{ext}}(\lambda) / \partial \lambda) \exp(-\beta(U_{\text{ext}}(\lambda) + U_{\text{ww}})) d\Gamma}{\int_{\Gamma} \exp(-\beta(U_{\text{ext}}(\lambda) + U_{\text{ww}})) d\Gamma},$$

λ — безразмерный параметр, по которому ведется интегрирование, U_{ww} — потенциал взаимодействия между молекулами воды и $\beta = \frac{1}{k_{\text{B}}T}$. Интегрирование ведется по всему конфигурационному пространству Γ . В соответствии с двухступенчатым алгоритмом, потенциал полости представляется следующим образом:

$$U_{\text{cav}}(\lambda_1, \lambda_2, R) = U_1(\lambda_1, R) + U_2(\lambda_2, R), \quad U_1(\lambda_1, R) = \lambda_1^2 U_{01}(R_{\text{cav}} - R) \theta\left(\frac{R}{R_{\text{cav}}}\right), \quad (2)$$

$$U_2(\lambda_2, R) = \lambda_2^2 U_{02} \theta\left(\frac{R}{R_{\text{cav}}}\right), \quad \theta(x) = \begin{cases} 1, & \text{если } 0 \leq x \leq 1; \\ 0, & \text{если } x > 1. \end{cases}$$

Здесь R_{cav} — радиус полости и R — расстояние от центра полости до атома кислорода молекулы воды. Можно показать [19, 21, 22], что в этом случае

$$G_{\text{cav}} = \int_0^1 \langle \partial U_1(\lambda_1) / \partial \lambda_1 \rangle_{\lambda_1, \lambda_2=0} d\lambda_1 + \int_0^1 \langle \partial U_2(\lambda_2) / \partial \lambda_2 \rangle_{\lambda_2, \lambda_1=1} d\lambda_2. \quad (3)$$

В соответствии с (2), величины U_1 и U_2 для ансамбля N молекул воды, взаимодействующих с полостью молекулы, образованной N_{at} атомами, выражаются в виде $U_1 = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^{N_{\text{at}}} U_{01} (R_{j \text{ cav}} - R_{ij}) \theta\left(\frac{R_{ij}}{R_{j \text{ cav}}}\right)$, $U_2 = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^{N_{\text{at}}} U_{02} \theta\left(\frac{R_{ij}}{R_{j \text{ cav}}}\right)$, где R_{ij} — расстояние между атомом кислорода i -й молекулы воды и j -м атомом молекулы и $R_{j \text{ cav}}$ — радиус сферы, соответствующий атому j .

Средние $\langle \partial U_1(\lambda_1) / \partial \lambda_1 \rangle_{\lambda_1, \lambda_2=0}$ и $\langle \partial U_2(\lambda_2) / \partial \lambda_2 \rangle_{\lambda_2, \lambda_1=1}$ в (3) вычисляются методом МК в NPT-ансамбле с периодическими граничными условиями при температуре $T = 25^\circ \text{C}$ и давлении $P = 1$ атм. Детали метода описаны в [19, 21, 22].

3. Подготовка структур для моделирования. Начальные структуры комплексов БЛ были взяты из базы данных PDB [23]. Атомы водорода были добавлены с помощью программы Reduce [25], которая позволяет провести оптимизацию положений фрагментов OH, SH, NH3+, атомов водорода в метильной группе и аминокислотных остатках Asn и Gln. Далее к комплексам БЛ нами была применена процедура обрезания с целью выделить из них активный сайт. Соответствующие структуры, включающие в себя порядка 300 атомов, были приготовлены с помощью разработанной в нашей группе программы, позволяющей из всего белка выделить те его аминокислотные остатки, которые имеют хотя бы один тяжелый атом на расстоянии, не меньшем чем радиус обрезания R_{cut} , от любого тяжелого атома лиганда. Величина R_{cut} была взята равной 4Å, что позволило сохранить в обрезанной структуре все аминокислотные остатки, формирующие как водородные связи, так и гидрофобные контакты с лигандом. Все координаты атомов, относящиеся к белку и лиганду, остаются фиксированными в ходе моделирования.

Начальное состояние ансамбля молекул воды с полостью, соответствующей обрезанной структуре белка без лиганда, было приготовлено следующим образом. Из уравновешенной при температуре 300 К и давлении 1 атм ячейки были удалены все молекулы воды, атом кислорода которых попадал внутрь полости. Полученная структура термализовалась при тех же температуре и давлении до тех пор, пока объем ячейки и средняя потенциальная энергия взаимодействия не сошлись к равновесным величинам. После этого, в соответствии с методом термодинамического интегрирования, вводился потенциал, соответствующий полости лиганда в активном сайте белка.

4. Результаты. Для моделирования были выбраны три БЛ-комплекса: бензамидин-трипсин (3ptb), озельтамивир-нейраминидаза (2ht7) и стрептавидин-биотин (1swt). Структура лигандов показана на рис. 2.

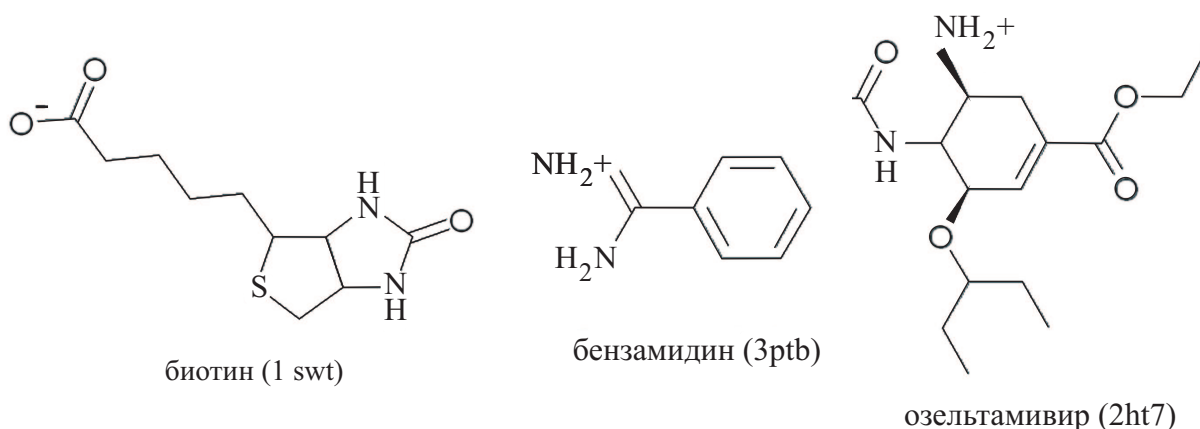


Рис. 2. Структурные формулы лигандов

Бензамидин — относительно небольшой лиганд, в то время как остальные имеют средний размер. Для бензамидина основной механизм связывания состоит в электростатическом взаимодействии между его положительно заряженной аминогруппой и отрицательно заряженным остатком Asp189, а также полярными атомами остатков Gly219 и Ser190. В результате этого взаимодействия формируются солевой мостик и две заряженные водородные связи. Биотин формирует водородные связи с остатками Ser27, Tyr23, Ser88 и Ser45. Озельтамивир формирует нейтральные и заряженные водородные связи с отрицательно заряженным Glu119 и положительно заряженными Arg371, Arg292 и Arg152.

Рассчитанные компоненты изменения свободной энергии образования полости, их статистические

погрешности δ в ккал/моль, изменение доступной растворителю площади поверхности ΔS (БЛ) в единицах \AA^2 , исключенный объем лиганда V (Л) в единицах \AA^3 и индекс несферичности χ_{ns} приведены в табл. 1 и 2.

Таблица 1

Комп.	ΔG_{cav} (БЛ)		$\langle \Delta G_{\text{cav}}(\text{БЛ}) \rangle \pm \delta \Delta G_{\text{cav}}(\text{БЛ})$		ΔG_{cav}^S (БЛ), ΔS (БЛ)	G_{cav} (Л)		$\langle G_{\text{cav}}(\text{Л}) \rangle \pm \delta G_{\text{cav}}(\text{Л})$	
	пр.	обр.	пр.	обр.		пр.	обр.	пр.	обр.
1swt	0.93	1.10	1.01 ± 0.31	1.04 ± 0.13	-3.9, -39.0	28.2	28.5	29.2 ± 0.8	28.9 ± 0.4
	0.52	1.21				28.3	28.2		
	1.42	0.92				29.8	28.8		
	0.94	0.92				30.1	29.1		
	0.81	1.05				28.4	29.0		
	0.74	0.83				29.3	29.0		
	1.41	1.12				30.4	29.2		
	1.28	1.20				29.1	29.5		
3ptb	0.16	0.30	0.27 ± 0.15	0.19 ± 0.15	-0.7, -7.1	18.8	19.2	19.4 ± 0.6	19.2 ± 0.2
	0.18	0.02				19.2	19.0		
	0.20	0.25				19.3	19.1		
	0.17	0.40				19.1	19.2		
	0.66	0.40				19.8	19.4		
	0.29	0.12				19.9	19.5		
	0.26	0.05				20.5	18.8		
	0.24	0.01				18.8	19.4		
2ht7	0.19	0.19	0.20 ± 0.05	0.20 ± 0.02	2.9, 29.2	36.2	34.1	34.7 ± 1.7	34.0 ± 1.5
	0.22	0.02				34.4	36.2		
	0.18	0.40				32.3	33.2		
	0.30	0.41				35.1	32.9		
	0.20	0.21				31.8	35.1		
	0.13	0.02				36.4	31.2		
	0.22	0.32				34.6	33.7		
	0.17	0.01				36.7	35.4		

Таблица 2

Комп.	G_{cav}^J (Л)		ΔG_{cav}^V (Л), V (Л), χ_{ns}	$\langle \Delta G_{\text{cav}} \rangle \pm \delta \Delta G_{\text{cav}}$	$\langle \Delta G_{\text{cav}}^J \rangle \pm \delta \Delta G_{\text{cav}}^J$
	пр.	обр.			
1swt	28.8	28.9	28.1, 730.2, 0.077	-28.0 ± 0.5	-27.9 ± 0.2
3ptb	19.2	19.1	17.8, 465.1, 0.045	-18.9 ± 0.3	-18.9 ± 0.1
2ht7	32.8	32.4	34.5, 905.1, 0.082	-34.2 ± 1.1	-32.4 ± 0.1

Обозначения $\langle \Delta G_{\text{cav}}(\text{БЛ}) \rangle$ и $\delta \Delta G_{\text{cav}}(\text{БЛ})$ означают средние и среднеквадратичные отклонения изменения свободной энергии образования полости в результате появления лиганда в активном центре белка, ΔG_{cav} — полное изменение свободной энергии образования полости в результате формирования комплексов БЛ. Термодинамическое интегрирование было проведено в прямом и обратном направлениях, прямое направление определяется в соответствии со схемой процесса на рис. 1. Соответствующие величины помечены как “пр.” и “обр.”. Для оценки статистической ошибки моделирование проводилось восемь раз для каждого БЛ-комплекса в прямом и обратном направлениях.

Для лигандов мы также вычисляли величины G_{cav}^V (Л), определенные в соответствии с уравнением (5), для того чтобы проверить разработанную нами схему аппроксимации для расчета свободной энергии

образования полостей молекул малого и среднего размера через объем полости V [19, 21, 22]:

$$G_{\text{cav}}^V = \xi V + \lambda \chi_{\text{ns}}, \quad (5)$$

где $\xi = 0.0361$ ккал/моль/Å³ и $\lambda = 22.3$ ккал/моль. Индекс несферичности χ_{ns} был определен в соответствии с [19, 21, 22] как

$$\chi_{\text{ns}} = 1 - \frac{R_V}{R_S}, \quad (6)$$

где эффективные радиусы $R_V = \left(\frac{3V}{4\pi}\right)^{1/3}$ и $R_S = \left(\frac{S}{4\pi}\right)^{1/2}$ определяются через величину объема полости V и площадь поверхности S соответственно. Этот индекс количественно характеризует степень отличия формы поверхности полости от сферической ($\chi_{\text{ns}} = 0$ соответствует сфере).

Для лигандов изменение свободной энергии образования полости также было рассчитано с использованием уравнения Жарзинского [26]:

$$G_{\text{cav}}^J = -\beta^{-1} \ln \overline{\exp(-\beta W)}, \quad (7)$$

где черта означает усреднение по ансамблю и W — работа, совершенная над системой по переводу ее из начального в конечное состояние, которая вычисляется согласно (3). Уравнение (7) явным образом принимает во внимание то, что при реальном моделировании методом МК вследствие ограниченности числа перебранных микросостояний вычисленная посредством (3) величина отличается от полученной при квазиравновесном введении внешнего потенциала.

Изменение гидрофобной составляющей свободной энергии образования БЛ-комплекса в результате появления в активном центре белка лиганда может быть эмпирически рассчитано через изменение площади поверхности, доступной растворителю (SASA):

$$\Delta G_{\text{cav}}^S(\text{БЛ}) = \sigma(S(\text{БЛ}) - S(\text{Б})) = \sigma \Delta S(\text{БЛ}), \quad (8)$$

где $S(\text{БЛ})$, $S(\text{Б})$ — величины SASA для комплекса БЛ и белка соответственно, σ — коэффициент поверхностного натяжения, $\sigma = 0.1036$ ккал/моль/Å² при $T = 298$ К [27]. Пропорциональность свободной энергии образования полости величине SASA для макромолекул с эффективным радиусом $R > 12 \div 15$ Å была найдена ранее [12].

Величины $\langle \Delta G_{\text{cav}} \rangle$ и $\langle \Delta G_{\text{cav}}^J \rangle$ вычислялись в виде

$$\langle \Delta G_{\text{cav}} \rangle = -\langle G_{\text{cav}}(\text{Л}) \rangle + \langle \Delta G_{\text{cav}}(\text{БЛ}) \rangle, \quad \langle \Delta G_{\text{cav}}^J \rangle = -G_{\text{cav}}^J(\text{Л}) + \langle \Delta G_{\text{cav}}(\text{БЛ}) \rangle.$$

Погрешности $\delta \Delta G_{\text{cav}}$ и $\delta \Delta G_{\text{cav}}^J$ рассчитывались как корень из суммы квадратов погрешностей компонент, входящих в $\langle \Delta G_{\text{cav}} \rangle$ и $\langle \Delta G_{\text{cav}}^J \rangle$ соответственно.

5. Обсуждение результатов. Как следует из приведенных в таблицах данных, величины $\langle \Delta G_{\text{cav}}(\text{БЛ}) \rangle$ относительно малы для всех комплексов БЛ.

Таким образом, основной вклад в $\langle \Delta G_{\text{cav}} \rangle$ связан с уничтожением полости лиганда в воде, когда он находится в свободном состоянии ($-G_{\text{cav}}(\text{Л})$, в соответствии с (1)). Интересно сравнить изменение свободной энергии образования полости в результате формирования БЛ-комплекса, полученное по результатам МК-моделирования и с использованием эмпирических соотношений, основанных на величинах объема полости V (см. (5)) и площади поверхности, доступной растворителю (см. (8)). Как следует из таблиц, изменения в SASA (и в $\Delta G_{\text{cav}}^S(\text{БЛ})$) в результате появления лиганда в активном центре белка $\Delta S(\text{БЛ})$ относительно малы и могут быть как положительными, так и отрицательными. В то же время, величины $\Delta G_{\text{cav}}(\text{БЛ})$, полученные с помощью МК-моделирования, всегда положительны и их абсолютные значения меньше, чем $\Delta G_{\text{cav}}^S(\text{БЛ})$ для всех БЛ-комплексов. Отрицательный знак $\Delta S(\text{БЛ})$ может быть объяснен выравниванием поверхности белка вблизи активного центра при формировании БЛ-комплекса в том случае, если форма поверхностей лиганда и активного центра в значительной мере комплементарны. С другой стороны, процесс появления лиганда в активном сайте энергетически невыгоден (если учитывать только ту составляющую, которая обусловлена образованием/уничтожением полости) независимо от степени комплементарности поверхностей лиганда и активного центра, поскольку свободная энергия системы возрастает при появлении дополнительной полости. Мы считаем, что отрицательные величины $\Delta G_{\text{cav}}^S(\text{БЛ})$ в данном случае являются погрешностью эмпирического метода, основанного на использовании соотношения (8). По-видимому, это связано с тем, что поверхность активного центра

белка характеризуется отрицательной величиной радиуса кривизны (вогнутая поверхность, схематически представленная на рис. 1).

Превышение абсолютных величин $\Delta G_{\text{cav}}^S(\text{БЛ})$ над $\Delta G_{\text{cav}}(\text{БЛ})$ может быть обусловлено использованием величины поверхностного натяжения σ в качестве коэффициента пропорциональности между $\Delta G_{\text{cav}}^S(\text{БЛ})$ и $\Delta S(\text{БЛ})$. Действительно, использование σ в (8) обусловлено относительно большими размерами как белка, так и БЛ-комплекса, что позволяет работать в рамках макроскопического предела теории, описывающей образование полости [12]. С другой стороны, изменение формы поверхности в результате появления лиганда в активном центре белка относительно мало (вследствие малых размеров лиганда), так что вполне вероятно, что соответствующее изменение свободной энергии необходимо рассчитывать в рамках микроскопического предела, для которого величина коэффициента пропорциональности между $\Delta G_{\text{cav}}^S(\text{БЛ})$ и $\Delta S(\text{БЛ})$ существенно ниже, чем коэффициент поверхностного натяжения.

Как следует из приведенных в таблицах данных, величины $\langle G_{\text{cav}}(\text{Л}) \rangle$ и $\Delta G_{\text{cav}}^V(\text{Л})$ отличаются слабо, так что приближение (5) работает хорошо для всех рассмотренных лигандов.

Изменение в свободной энергии образования полости $G_{\text{cav}}^J(\text{Л})$, вычисленное с использованием уравнения Жарзинского (7), меньше, чем полученное в результате моделирования методом МК $\langle G_{\text{cav}}(\text{Л}) \rangle$, для всех БЛ-комплексов. Это может быть объяснено следующим образом. Усреднение, проведенное в соответствии с (7), обеспечивает относительно больший статистический вес для малых величин $G_{\text{cav}}(\text{Л})$, в то время как обычное арифметическое усреднение обеспечивает одинаковый вес для всех величин. Эти отличия относительно малы для бензамидина и биотина, в то время как для озельтамивира более существенны. Видимо, это обусловлено более значительным отличием в траекториях термодинамического интегрирования от квазиравновесных в случае озельтамивира, что подтверждается относительно большими величинами $\delta \Delta G_{\text{cav}}(\text{Л})$. Теоретически, величина $G_{\text{cav}}^J(\text{Л})$ должна быть ближе к квазиравновесному значению изменения свободной энергии образования полости, однако, как указано в [27], если флуктуации $G_{\text{cav}}^J(\text{Л})$ больше, чем $k_B T$, аккуратное усреднение может потребовать большого количества траекторий. Таким образом, усреднение $\Delta G_{\text{cav}}(\text{БЛ})$ и $G_{\text{cav}}(\text{Л})$ только по восьми траекториям (см. таблицы) может быть недостаточным для получения величины, близкой к равновесной.

Таким образом, как следует из наших результатов, величины ΔG_{cav} отрицательны для всех комплексов БЛ и благоприятствуют их образованию. Стоит упомянуть, что изменение свободной энергии формирования полости может быть основным источником для компенсации увеличения свободной энергии БЛ-комплекса в результате ограничений поступательных и вращательных степеней свободы лиганда (ΔG_{tr}). Величина ΔG_{tr} , вычисленная в приближении идеального газа, обычно используемого для этой цели, составляет 18.2, 20.3, 20.6 для бензамидина, биотина и озельтамивира (в ккал/моль). Относительно небольшие различия в ΔG_{tr} для разных лигандов обусловлены слабой логарифмической зависимостью ΔG_{tr} от массы лиганда и его момента инерции. В то же время, величина ΔG_{cav} пропорциональна объему лиганда, так что увеличение его размера ведет к более быстрому росту ΔG_{cav} в сравнении с ΔG_{tr} . Таким образом, эффект компенсации может быть более существенным для лигандов большого размера.

6. Заключение. Нами проведен расчет изменения гидрофобной составляющей свободной энергии образования трех комплексов ΔG_{cav} белок-лиганд: бензамидин-трипсин (3ptb), озельтамивир-нейраминидаза (2ht7) и стрептавидин-биотин (1swt). Расчет ΔG_{cav} проведен с использованием метода термодинамического интегрирования с оригинальным двухступенчатым алгоритмом для введения потенциала взаимодействия молекул воды с белком и лигандом. Усреднение по ансамблю выполнено с использованием метода Монте-Карло.

Для всех комплексов вычисленные величины ΔG_{cav} отрицательны и благоприятствуют связыванию. Основной вклад в ΔG_{cav} обусловлен уничтожением в воде полости лиганда в свободном состоянии, в то время как вклад от появления лиганда в активном центре белка относительно невелик.

Показано, что изменение свободной энергии формирования полости может компенсировать увеличение свободной энергии БЛ-комплекса в результате ограничений поступательных и вращательных степеней свободы лиганда.

Авторы благодарят М.В. Базилевского (Центр фотохимии РАН) за обсуждение статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Huang S.-Y., Zou X. An iterative knowledge-based scoring function to predict protein-ligand interactions: I. Derivation of interaction potentials // J. Comput. Chem. 2006. **27**, N 15. 1866–1875.
2. Huang S.-Y., Zou X. An iterative knowledge-based scoring function to predict protein-ligand interactions: II. Validation of the scoring function // J. Comput. Chem. 2006. **27**, N 15. 1876–1882.
3. Schwarzal S.M., Tschopp T.B., Smith J.C., Fischer S. Can the calculation of ligand binding free energies be improved

- with continuum solvent electrostatics and an ideal-gas entropy correction? // *J. Comput. Chem.* 2002. **23**, N 12. 1143–1149.
4. *Nikitina E., Sulimov V., Grigoriev F., Kondakova O., Lushechina S.* Mixed implicit/explicit solvation models in quantum mechanical calculations of binding enthalpy for protein-ligand complexes // *Int. J. Quant. Chem.* 2006. **106**. 1943–1964.
 5. *Romanov A.N., Jabin S.N., Martynov Yu.B., Sulimov A.V., Grigoriev F.V., Sulimov V.B.* Surface generalized born method: a simple, fast, and precise implicit solvent model beyond the Coulomb approximation // *J. Phys. Chem. A Lett.* 2004. **108**, N 43. 9324–9328.
 6. *Luo H., Sharp K.* On the calculation of absolute macromolecular binding free energies // *Proc. of the US National Academy of Sciences.* 2002. **99**, N 16. 10399–10404.
 7. *Woo H.-J., Roux B.* Calculation of absolute protein-ligand binding free energy from computer simulations // *Proc. of the US National Academy of Sciences.* 2005. **102**, N 19. 6825–6830.
 8. *Григорьев Ф.В., Луцкекина С.В., Романов А.Н., Сулимов В.Б., Никитина Е.А.* Расчет изменения энтропии при образовании межмолекулярного комплекса белок–лиганд в водном растворе // *Биохимия.* 2007. **72**, № 7. 963–973.
 9. *Carlsson J., Aqvist J.* Calculations of solute and solvent entropies from molecular dynamics simulations // *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2006. **8**. 5385–5395.
 10. *Ruvinsky A.* Role of binding entropy in the refinement of protein-ligand docking predictions: analysis based on the use of 11 scoring functions // *J. Comput. Chem.* 2007. **28**, N 8. 1364–1372.
 11. *Hummer G., Garde S., Garcia A.E., Pratt L.R.* New perspectives on hydrophobic effects // *Chem. Phys. B.* 2000. **258**, N 2–3. 349–370.
 12. *Huang D.M., Geissler P.L., Chandler D.* Scaling of hydrophobic solvation free energies // *J. Phys. Chem. B.* 2001. **105**, N 28. 6704–6709.
 13. *Huang D.M., Chandler D.* The hydrophobic effect and the influence of solute–solvent attractions // *J. Phys. Chem. B.* 2002. **106**, N 8. 2047–2053.
 14. *Alexandrovsky V.V., Basilevsky M.V., Leontyev I.V., Mazo M.A., Sulimov V.B.* The Binomial cell model of hydrophobic solvation // *J. Phys. Chem. B.* 2004. **108**, N 40. 15830–15840.
 15. *Basilevsky M.V., Grigoriev F.V., Leontyev I.V., Sulimov V.B.* Excluded volume effect for large and small solutes in water // *J. Phys. Chem. A.* 2005. **109**, N 31. 6939–6946.
 16. *Lum K., Chandler D., Weeks J.D.* Hydrophobicity at small and large length scales // *J. Phys. Chem. B.* 1999. **103**, N 22. 4570–4577.
 17. *Floris F.M.* Modeling the cavitation free energy // *J. Phys. Chem. B.* 2005. **109**, N 50. 24061–24070.
 18. *Floris F.M.* Excess densities and equimolar surfaces for spherical cavities in water // *J. Chem. Phys.* 2007. **126**, N 7. 074505–074512.
 19. *Grigoriev F.V., Basilevsky M.V., Jabin S.N., Romanov A.N., Sulimov V.B.* Cavitation free energy for organic molecules having various sizes and shapes // *J. Phys. Chem. B.* 2007. **111**, N 49. 13748–13755.
 20. *Floris F.M., Selmi M., Tani A., Tomasi J.* Free energy and entropy for inserting cavities in water: comparison of Monte Carlo simulation and scaled particle theory results // *J. Chem. Phys.* 1997. **107**, N 16. 6353–6365.
 21. *Григорьев Ф.В., Романов А.Н., Сулимов В.Б.* Двухступенчатая методика расчета свободной энергии образования субнанометровых полостей в воде методом термодинамического интегрирования // *Вычислительные методы и программирование.* 2007. **8**, № 2. 177–184.
 22. *Григорьев Ф.В., Базилевский М.В., Жабин С.Н., Романов А.Н., Сулимов В.Б.* Расчет энергии Гиббса образования полостей в воде // *Ж. Физ. Хим.* 2008. **82**, № 4. 1–10.
 23. *Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E.* The protein data bank // *Nucleic Acids Res.* 2000. **28**, N 1. 235–242.
 24. *Kirkwood J.G.* Theory of liquids. New York: Gordon and Breach, 1968.
 25. *Word J.M.* Asparagine and glutamine: using hydrogen atom contacts in the choice of side-chain amide orientation // *J. Mol. Biol.* 1999. **285**. 1733–1747.
 26. *Jarzynski C.* Nonequilibrium equality for free energy differences // *Phys. Rev. Lett.* 1997. **78**, N 1. 2690–2693.
 27. CRC handbook of chemistry and physics (78-th Edition). Boca Raton: CRC Press, 1997.

Поступила в редакцию
27.03.2008