

Изучение перспективности ProteinMPNN как компонента системы инженерии пептидов, связывающих рецепторы, сопряженные с G-белками

Научный руководитель – Злобин Александр Сергеевич

Мурзин Владислав Андреевич

Студент (специалист)

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

E-mail: 89086373434@yandex.ru

G-белок сопряженные рецепторы (GPCR) отвечают за многие сигнальные пути в организме человека. Разработка веществ, специфически активирующих или ингибирующих определённые GPCR, важна для фармакологии. Первый шаг такой разработки - создание *in silico* веществ, которые могут аффинно связаться с рецептором.

В данной работе мы остановились на разработке химически не модифицированных пептидов, которые хорошо связываются с ортостерическим сайтом GPCR (соответственно, могут потенциально являться их активаторами или ингибиторами).

Предлагаемый нами алгоритм работы:

- 1) создать набор возможных положений основных атомов пептида внутри кармана связывания лиганда GPCR;
- 2) на основании каждого из положений сгенерировать возможные последовательности пептида;
- 3) построить структуры комплексов рецептор-пептид;
- 4) оценить эффективность связывания полученных комплексов.

На данный момент мы протестировали одну из возможных реализаций данного алгоритма:

- для шага 1 использовался инструмент RosettaFold Design Inpaint [1], который достраивает необходимое количество аминокислотных остовов к одному из концов цепи белка;
- для шага 2 использовался инструмент ProteinMPNN [2], предсказывающий последовательность фрагмента белка на основании положений его основных атомов;
- для шага 3 использовался инструмент ColabFold multimer [3], который предсказывает структуру белкового комплекса на основании аминокислотных последовательностей его цепей;
- для шага 4 использовалась оценочная функция инструмента AutoDock Vina [4].

В ходе реализации данного алгоритма мы получили белок-пептидные комплексы для выборки из трёх тестовых структур GPCR:

- рецептора 1 типа ангиотензина-2;
- рецептора псевдоаллергена MRGPRX2;
- V2-рецептора вазопрессина.

На данный момент мы занимаемся испытаниями метода на более широкой выборке GPCR.

Источники и литература

- 1) Jue Wang, Sidney Lianza, David Juergens, Doug Tischer, Ivan Anishchenko, Minkyung Baek, Joseph L. Watson, Jung Ho Chun, Lukas F. Milles, Justas Dauparas, Marc Expòsit, Wei Yang, Amijai Saragovi, Sergey Ovchinnikov, David Baker, "Deep learning methods for designing proteins scaffolding functional sites", doi:10.1101/2021.11.10.468128

- 2) J. Dauparas, I. Anishchenko, N. Bennett, H. Bai, R. J. Ragotte, L. F. Milles, B. I. M. Wicky, A. Courbet, R. J. de Haas, N. Bethel, P. J. Y. Leung, T. F. Huddy, S. Pellock, D. Tischer, F. Chan, B. Koepnick, H. Nguyen, A. Kang, B. Sankaran, A. K. Bera, N. P. King, D. Baker, "Robust deep learning based protein sequence design using ProteinMPNN", doi:10.1126/science.add2187
- 3) Mirdita, M., Schütze, K., Moriwaki, Y. et al. "ColabFold: making protein folding accessible to all", doi:10.1038/s41592-022-01488-1
- 4) Jerome Eberhardt, Diogo Santos-Martins, Andreas Tillack, Stefano Forli, "AutoDock Vina 1.2.0: New Docking Methods, Expanded Force Field, and Python Bindings", doi:10.26434/chemrxiv.14774223.v1