

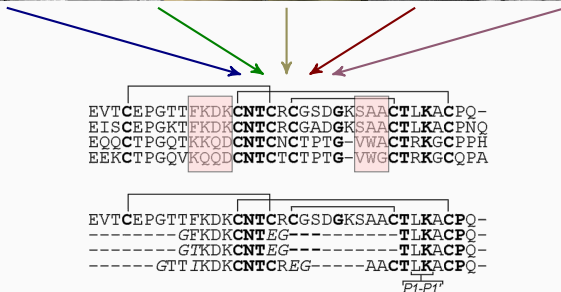
ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ КОМБИНАТОРНЫЙ ПОДХОД ДЛЯ СОЗДАНИЯ ФЕРМЕНТА

Андрей Головин, д.х.н., ФББ МГУ

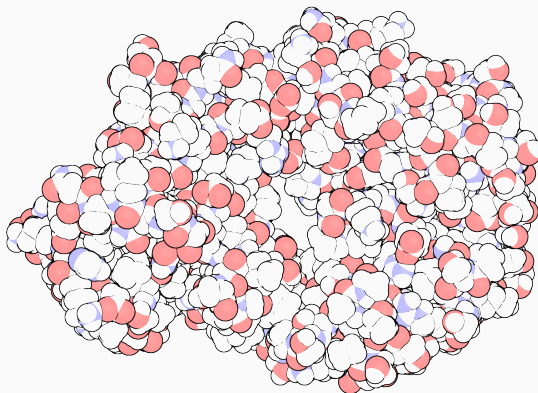
2017

МГУ, Москва

изображения из <http://depo.msu.ru>



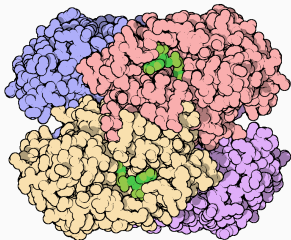
Несколько позиций определяют функцию?



$C_{2099}H_{4000}O_{1455}N_{546}$

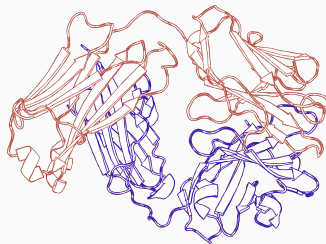
Основная причина сложности структуры - это создание окружения для выполнения функции

ПЕРЕНОС АКТИВНОСТИ СВЯЗАН С МУТАЦИЯМИ



Эволюция: ∞

PDBID: 1YKF, Goodsell

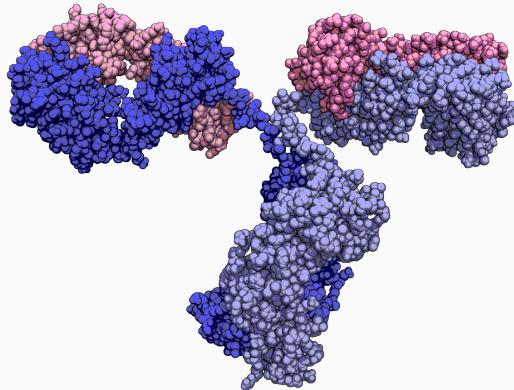


Экспериментальные подходы, 10^9

PDBID: 2XZC

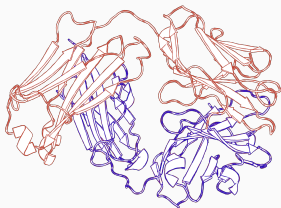
Надо создать вычислительный подход для исследования
окружения активного центра

УДОБНЫЙ ОБЪЕКТ: АНТИТЕЛО



- АВ имеет жесткий остов
- АВ создано для мутаций

ПЕРЕНОС АКТИВНОСТИ В АНТИТЕЛО

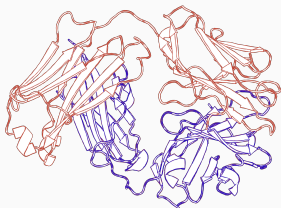


Антитело

+

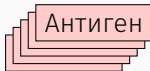
Антиген

→ Результат

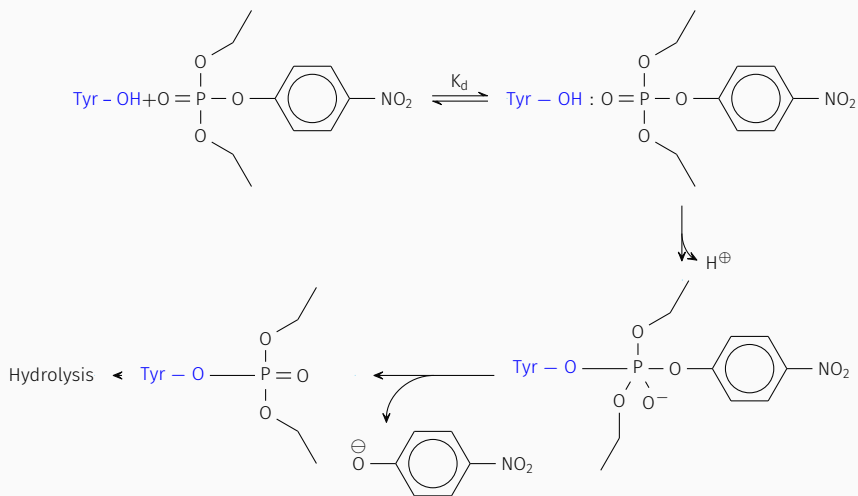


Абзим

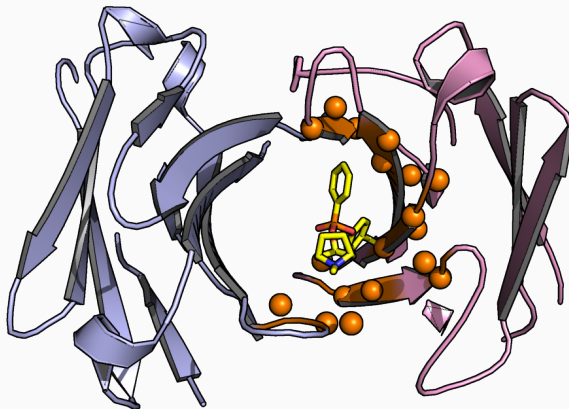
+



→ Результат

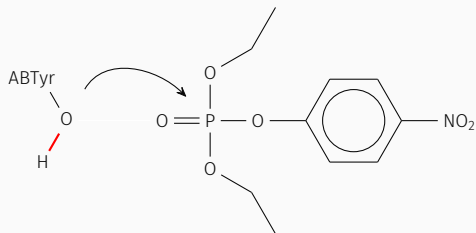


Smirnov et al, PNAS 2011

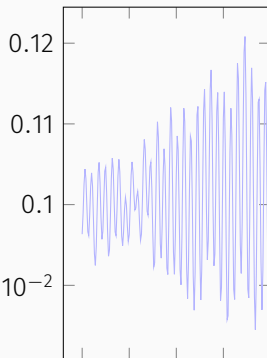


17 позиций - это 20^{17} мутантов
Если найти механизм, то можно сократить разнообразие

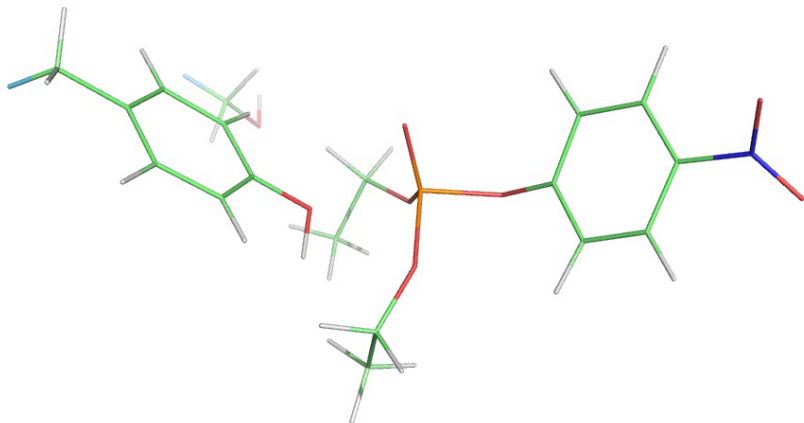
- Мы можем «нагреть» одну связь



$$V(\vec{s}, t) = \sum_{k\tau < t} W(k\tau) \exp \left(- \sum_{i=1}^d \frac{(s_i - s_i^{(0)}(k\tau))^2}{2\sigma_i^2} \right) 9 \cdot 10^{-2}$$

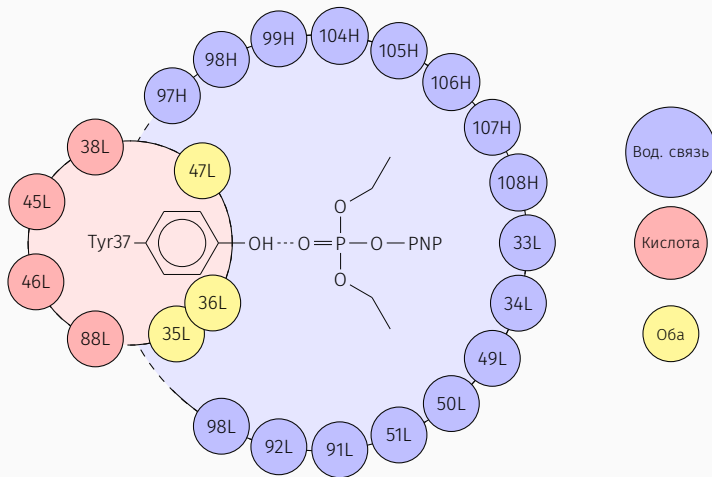


Liao & Parinello, 2002

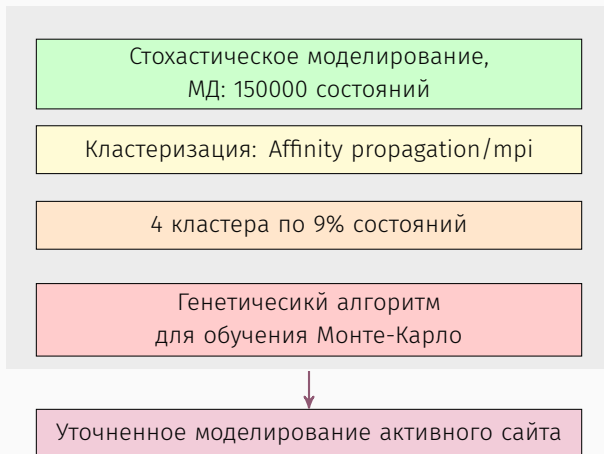




ТИПЫ МУТАЦИЙ

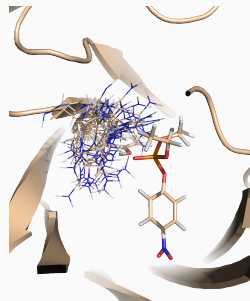


20 позиций = 2×10^6 мутантов



DEAP/Python, PyRosetta; GPU/CPU компьютер Ломоносов
Machine learning?

- $2 * 10^5$ мутантов
- библиотека PyRosseta, специальная функция энергии



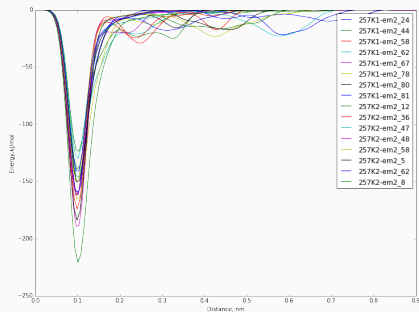
Отобрали 375 мутантов (1125 систем) с помощью CPU Ломоносов-2

375 мутантов

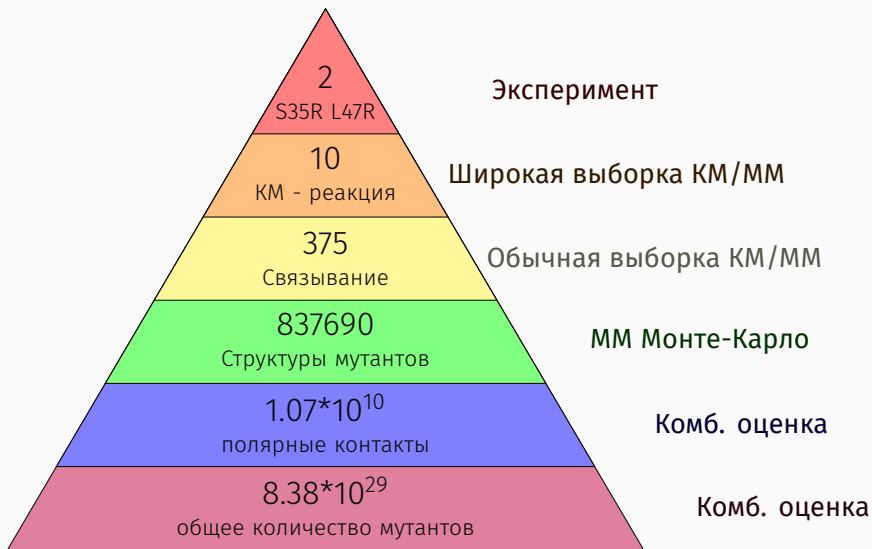
Сортировка по реакции

Сортировка по энергии

top 10



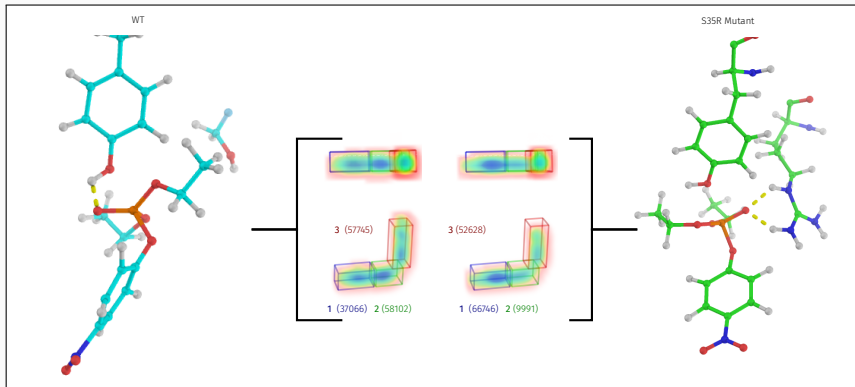
- Доноры водородной связи победили
- Отобрали 10 мутантов с помощью CPU Ломоносов-2



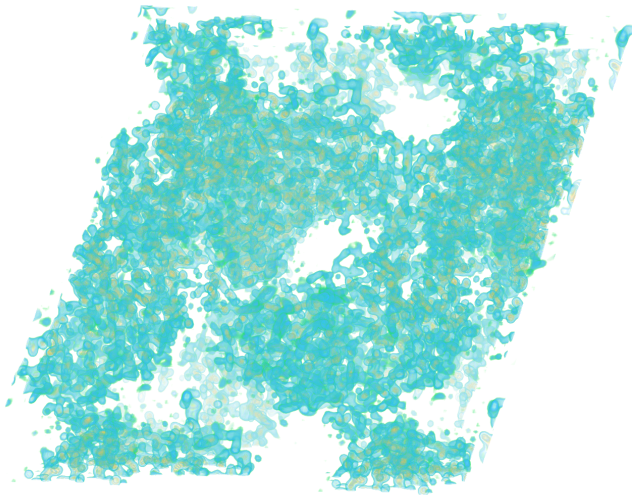
AB	эксперимент	предсказание
WT	1	1
S35R	229	14
L47K	333	113
S35E	NA	0

Smirnov, Golovin et al. Sci. Adv. 2016; 2:e1501695

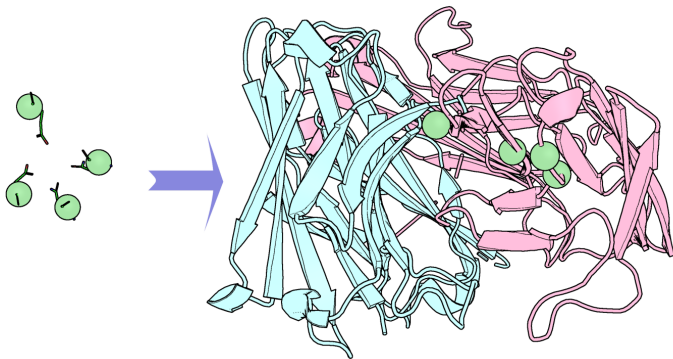
ПОЧЕМУ МУТАНТ ЛУЧШЕ?



Smirnov, Golovin et al. Sci. Adv. 2016; 2:e1501695

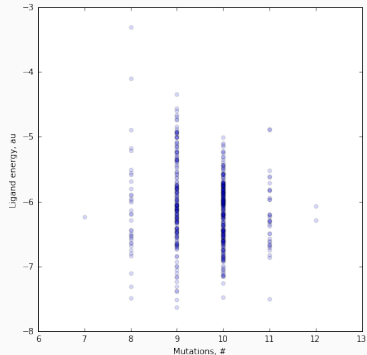


- Комбинаторный поиск при создании фермента с заданными свойствами не достижим сегодня.
- Использование коллекций белков из разных источников позволит снизить разнообразие.



МУТАНТЫ ДЛЯ СТАБИЛИЗАЦИИ САЙТА

- более 100 способов разместить центр
- 5×10^4 мутантов с PyRosseta, специальная функция энергии



Отобрали 15 мутантов

Благодарности

- Артур Залевский



- Ольга Золотарева



Сотрудничество

- ИБХ РАН, Москва
 - Иван Смирнов
 - Александр Габибов
- EMBL Hamburg
Spyros D. Chatziefthimiou
- Krebs Institute, UK
Michael Blackburn

The screenshot shows the Science Advances website interface. At the top is the journal logo and navigation tabs (Home, News, Journals, Topics, Careers). Below this is a red navigation bar with a search box. The main content area features a research article titled "Robotic QM/MM-driven maturation of antibody combining sites" by Ivan Y. Smirnov, Andrey V. Golovizov, Spyros D. Chatziefthimiou, Anastasiya Y. Stepanova, and Yingji... The article is categorized under Immunology. To the right of the article title is a "Science Advances" badge indicating it is Vol 2, No 10, published on 05 October 2016. Below the article title is a "SHARE" section with social media icons. At the bottom of the article preview is a "View Full Text" button. To the right of the article preview is a section titled "ARTICLE TOOLS" with options like Email, Print, Alerts, Citation tools, Download Powerpoint, Save to my folders, Request permissions, and Share.

ScienceAdvances AAAS

Authors | Members | Librarians | Advertisers

Home News Journals Topics Careers Search

Science Science Advances Science Immunology Science Robotics Science Signaling Science Translational Medicine

SHARE RESEARCH ARTICLE IMMUNOLOGY

Robotic QM/MM-driven maturation of antibody combining sites

Ivan Y. Smirnov^{1,2}, Andrey V. Golovizov^{2,3}, Spyros D. Chatziefthimiou^{4,5}, Anastasiya Y. Stepanova^{1,2,12}, Yingji...

See all authors and affiliations

Science Advances 29 Oct 2016
Vol. 2, no. 10, 4150-4165
DOI: 10.1126/sciadv.1501695

Article Figures & Data Info & Metrics eLetters PDF

You are currently viewing the abstract. [View Full Text](#)

Science Advances
Vol 2, No 10
05 October 2016
[Table of Contents](#)

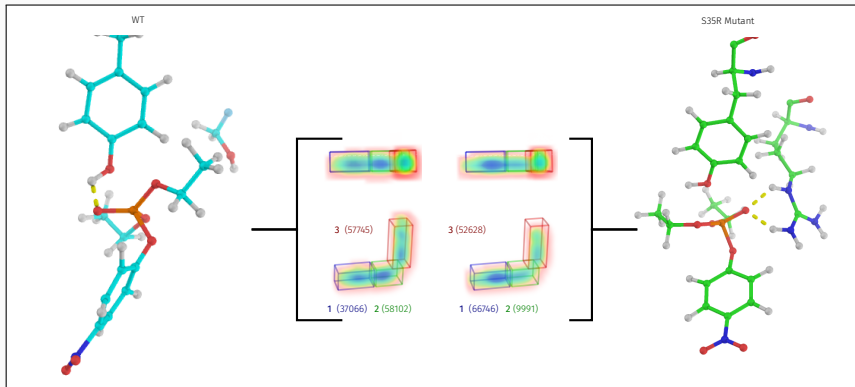
View this article with LENS

ARTICLE TOOLS

Email
Print
Alerts
Citation tools

Download Powerpoint
Save to my folders
Request permissions
Share

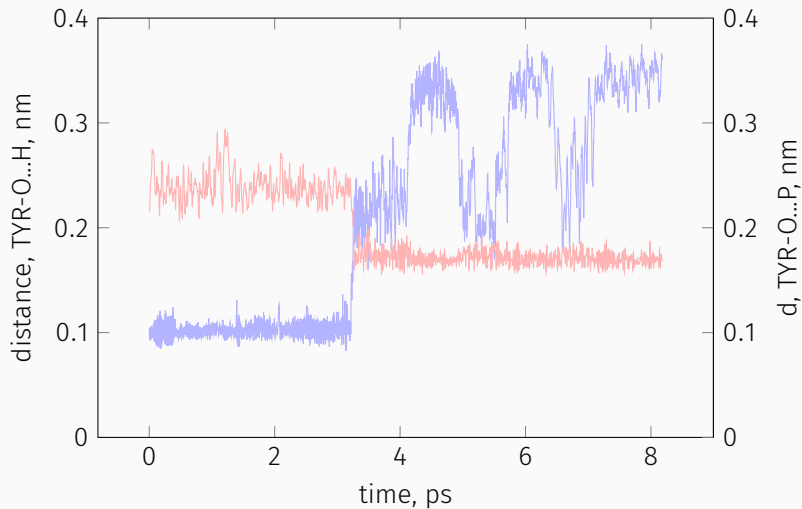
ПОЧЕМУ МУТАНТ ЛУЧШЕ?



Smirnov, Golovin et al. Sci. Adv. 2016; 2:e1501695

- Gromacs with Plumed, MOPAC2012 as lib
- PM6-D3H4, Hamiltonian with h-bond corrections or DFTb-D3.
- Metadynamics with 0.2 fs step
- Run multiple replicas with stochastic thermostat

TIME-RESOLVED ATTACK



Smirnov, Golovin et al. Sci. Adv. 2016; 2:e1501695