

W kierunku automatycznego wyprowadzania deskryptorów opartych na geometrii jako surogatów dla złożonych podejść strukturalnych w prognozowaniu enzym-substrat

Naszym głównym celem jest opracowanie metodologii umożliwiającej prawidłowe modelowanie sygnatur mechanizmów reakcji rodzin enzymów przy użyciu prostych deskryptorów geometrycznych i informatyki chemicznej. Aby to osiągnąć, postawiliśmy hipotezę:

- W ramach szeroko zakrojonego eksperymentu dokowania można zbadać dopuszczalne wiązania dla kompleksu enzym-substrat (kompleks ES).
- Różne substraty stosowane przez określoną klasę Komisji Enzymatycznej (EC) mają wspólną podstrukturę chemiczną (odtąd nazywaną fragmentem reaktywnym) i taka podbudowa jest niezbędna do reakcji chemicznej.
- Informacje strukturalne uzyskane z eksperymentów dokowania można wykorzystać do uzyskania deskryptorów opartych na geometrii.
- Proste deskryptory geometryczne uzyskane między atomami reaktywnego fragmentu a katalitycznymi resztami enzymu można wykorzystać do rozróżnienia, czy nowy związek chemiczny może działać jako substrat czy nie w reakcji enzymatycznej.

Mając to na uwadze, będziemy gromadzić informacje o znanych kompleksach ES z publicznych baz danych i literatury naukowej dla trzech klas EC. Następnie wykonamy intensywne i szczegółowe eksperymenty dokowania z tymi kompleksami, aby wygenerować strukturalną bazę danych. Równoległe, dla każdej klasy EC, zidentyfikujemy charakterystyczne grupy chemiczne wśród jej znanych substratów i będziemy nazywać je reaktywnymi fragmentami, dlatego wszystkie substraty w klasie EC muszą zawierać w reaktywnym fragmencie. Następnie wybrany fragment reaktywny i dokowane konformacje zostaną wykorzystane do pomiaru deskryptorów geometrycznych między enzymem a substratem. Zgrupujemy zadokowane konformacje w zależności od podobieństwa jego deskryptorów geometrycznych. Następnie przeanalizujemy wszystkie wytworzone grupy, aby określić, które z nich mogą być użyte jako sygnatura geometryczna mechanizmu reakcji, będziemy odnosić się do zatwierdzonych grup jako kandydatów. Wybrani kandydaci zostaną przetestowani przez walidację krzyżową, aby sprawdzić ich ważność, a zatwierdzeni kandydaci zostaną uznani za filtry mechanizmu reakcji. Na koniec przeprowadzimy wirtualny przesiew nowych związków chemicznych zawierających reaktywny fragment i przetestujemy eksperymentalnie najlepsze wyniki jako ostateczną weryfikację naszego protokołu.

W rezultacie oczekujemy metodologii, która będzie w stanie uzyskać proste reguły geometryczne do scharakteryzowania złożonego mechanizmu reakcji enzymatycznej. Wierzimy, że nasza metodologia pozwoli badaczom przewidzieć substraty dla określonego mechanizmu reakcji w prosty sposób, bez potrzeby stosowania bardziej zaawansowanych technik, takich jak zależność struktura-aktywność ilościowa lub mechanika kwantowa / mechanika molekularna. Spowoduje to znaczne przyspieszenie i obniżenie kosztów w procesie przewidywania podłoża. Ponadto uważamy, że metodologia opracowana w ramach tego projektu może pomóc w wyjaśnieniu nieznanymi mechanizmów reakcji znanych kompleksów ES.