

Университет ИТМО
Мегафакультет наук о жизни
НОЦ Инфохимии

ОТЧЁТ

по проекту: «Поиск аналогового препарата
для Sulfamethoxazole к белку 3TZF»

Предмет: Синтетическая биология и хемоинформатика

Выполнил: Соколов Андрей Сергеевич

Проверил: Самсон Олусегун Афолаби

Санкт-Петербург

2025

1. Цель проекта.

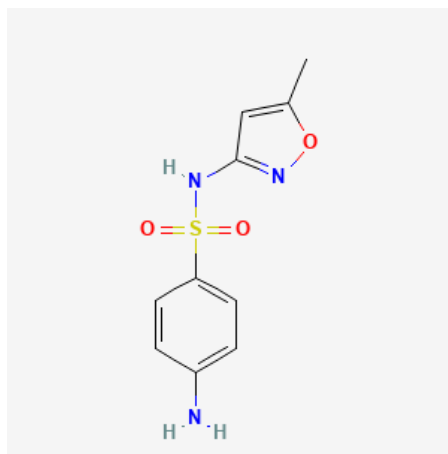
Целью данной работы является разработка более безопасного аналога препарата Sulfamethoxazole, обладающего сниженным уровнем побочных эффектов при сохранении терапевтической эффективности.

Исходные файлы выглядят следующим образом:

Активный центр белка 3TZF:



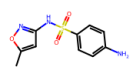
2D структура Sulfamethoxazole:



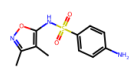
2. Поиск структурно похожих соединений.

Пункт 2 выполнялся с использованием .irunb файла, предоставленного в сопровождающих файлах.

Полученные структуры:



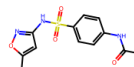
sulfamethoxazole



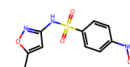
PubChem CID: 5344



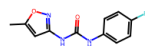
PubChem CID: 6662



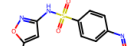
PubChem CID: 65280



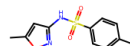
PubChem CID: 114821



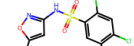
PubChem CID: 99331



PubChem CID: 125483



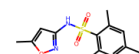
PubChem CID: 705643



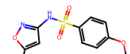
PubChem CID: 4596756



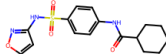
PubChem CID: 31771



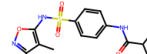
PubChem CID: 577223



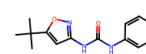
PubChem CID: 694829



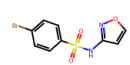
PubChem CID: 1181036



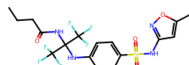
PubChem CID: 678193



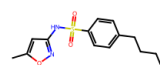
PubChem CID: 2813558



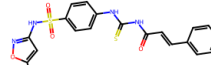
PubChem CID: 6470079



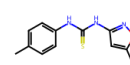
PubChem CID: 536471



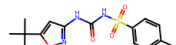
PubChem CID: 562945



PubChem CID: 1949759



PubChem CID: 2730383



PubChem CID: 2813928

3. Докинг референсного лиганда.

mode	affinity	dist from best mode	
	(kcal/mol)	rmsd l.b.	rmsd u.b.
1	-7.1	0.000	0.000
2	-6.2	2.692	3.407
3	-6.1	4.485	7.103
4	-6.1	18.247	19.375
5	-5.9	6.280	9.759
6	-5.9	4.323	6.074
7	-5.8	4.795	7.897
8	-5.8	4.613	8.136
9	-5.6	4.909	8.049
10	-5.5	5.364	8.590

4. Виртуальный скрининг.

Пакетный докинг 20 отобранных соединений был проведён с использованием AutoDock_Vina.

Результаты докинга представлены в виде таблицы, где для каждого лиганда была выбрано лучшее по аффинитету конформация. Самым выгодным по энергии связывания оказался лиганд CID 1949759 (выделен зелёным). (“Reference” – это референсный лиганд, отмечен жёлтым цветом):

Ligand CID	Affinity (kcal/mol)
5344	-7.3
6662	-5.9
65280	-7.8
114821	-7.5
99331	-8.5
125483	-7.7
705643	-7.7
4596756	-5.9
31771	-7.3

577223	-7.0
694829	-6.2
1181036	-9.1
678193	-8.4
2813558	-6.8
6470079	-7.1
536471	-8.8
562945	-7.4
1949759	-9.6
2730383	-8.1
2813928	-7.4
Reference (Sulfamethoxazole)	-7.1

5. Идентификация лидирующего соединения.

Зелёным выделен лиганд – лучший результат докинга:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1949759>

Структура комплекса:



6. Подготовка к молекулярной динамике.

Для проведения молекулярной динамики была выполнена генерация топологических файлов с использованием силового поля AMBER.

Температура в соответствии с мануалом была выбрана равной 310.15 K, pH при котором рассматривается протонирование системы в соответствии с физиологическим показателем, то есть 7.4. Также для уравнивания системы использовался NVT-ансамбль, а для самой динамики – NPT.

Все сгенерированные файлы топологии прикреплены к сопутствующему данному файлу отчета.

7. Проведение молекулярной динамики.

```
#!/bin/csh
```

```
#
```

```
# Generated by CHARMM-GUI (http://www.charmm-gui.org) v3.7
```

```
#
```

```
# All input files were optimized for AMBER16 or above, so lower version  
of AMBER can cause some errors.
```

```
# In this script, the parallel (MPI) version is commented out. Use this line  
for parallel execution instead
```

```
# (adjust for your MPI and the number of CPUs you want to use).  
Alternatively, if you have access to
```

```
# pmemd.cuda or are willing to use sander, you can replace "pmemd" with  
pmemd.cuda or sander and "pmemd.MPI"
```

```
# with pmemd.cuda.MPI or sander.MPI
```

```
#
```

There is a known issue in current CHARMM-GUI AMBER inputs with "sander".

If you are willing to use "sander" for your simulation, please remove "&end" line in all minimization / equilibration # inputs.

set amber = pmemd

set amber = "mpirun -np 4 pmemd.MPI"

set init = step3_input

set mini_prefix = step4.0_minimization

set equi_prefix = step4.1_equilibration

set prod_prefix = step5_production

set prod_step = step5

Minimization

In the case that there is a problem during minimization using a pmemd.cuda, please try to use pmemd only for # the minimization step.

if (-e "dihe.restraint") sed -e "s/FC/1.0/g" dihe.restraint > step4.0_minimization.rest

pmemd -O -i step4.0_minimization.mdin -p step3_input.parm7 -c step3_input.rst7 -o step4.0_minimization.mdout -r step4.0_minimization.rst7 -inf step4.0_minimization.mdinfo -ref step3_input.rst7

Equilibration

```

if ( -e "dihe.restraint") sed -e "s/FC/1.0/g" dihe.restraint >
step4.1_equilibration.rest
pmemd -O -i step4.1_equilibration.mdin -p step3_input.parm7 -c
step4.0_minimization.rst7 -o step4.1_equilibration.mdout -r
step4.1_equilibration.rst7 -inf step4.1_equilibration.mdinfo -ref
step3_input.rst7 -x step4.1_equilibration.nc

```

Production

```
set cnt = 1
```

```
set cntmax = 10
```

```
while ( ${cnt} <= ${cntmax} )
```

```
  @ pcnt = ${cnt} - 1
```

```
  set istep = step5_${cnt}
```

```
  set pstep = step5_${pcnt}
```

```
  if ( ${cnt} == 1 ) set pstep = step4.1_equilibration
```

```

    pmemd -O -i step5_production.mdin -p step3_input.parm7 -c
    ${pstep}.rst7 -o ${istep}.mdout -r ${istep}.rst7 -inf ${istep}.mdinfo -x
    ${istep}.nc

```

```
  @ cnt += 1
```

```
end
```