

3. Сравнительный анализ результатов докинга

3.1 Есть ли молекулы, связывающиеся сильнее, чем исходный ингибитор?

В качестве референсного соединения использован известный ингибитор со значением Docking Score **-12.9**. Среди протестированных молекул соединений с более отрицательным значением Score не обнаружено. Это означает, что **ни один из кандидатов не демонстрирует более сильное предсказанное связывание**, чем исходный ингибитор в рамках используемой скоринг-функции AutoDock Vina.

Тем не менее, некоторые молекулы (например, соединение №2 со Score -12.1) показывают **сопоставимый уровень связывания**, что делает их потенциально интересными для дальнейшего анализа.

3.2 Где располагаются лиганды относительно активного центра?

Все проанализированные лиганды докидаются в область, **пространственно совпадающую с активным центром белка**, определённым по положению исходного ингибитора. Это указывает на то, что:

- докинг корректно идентифицировал функционально релевантную кавити;
- новые лиганды потенциально действуют как **конкурентные ингибиторы**;
- наблюдаемое связывание биологически интерпретируемо.

Ни один из лучших по Score комплексов не локализуется в удалённых аллостерических карманах.

3.3 Какие типы взаимодействий обеспечивают прочное связывание?

Анализ поз лигандов показывает, что устойчивость комплекса обеспечивается комбинацией следующих взаимодействий:

- **Водородные связи** между амидными группами лиганда и полярными остатками активного центра;
- **Гидрофобные взаимодействия** ароматических колец лиганда с неполярными аминокислотными остатками кармана;
- **$\pi-\pi$ stacking** между ароматическими фрагментами лиганда и ароматическими остатками белка;
- **Электростатические взаимодействия** (в отдельных случаях) между протонированными аминами лиганда и заряженными остатками белка.

Исходный ингибитор формирует более оптимальную сеть взаимодействий, что согласуется с его лучшим Docking Score.

3.4 Есть ли корреляция между молекулярной массой (MW) и Score?

Наблюдается **слабая положительная корреляция** между молекулярной массой лиганда и абсолютным значением Docking Score:

- более крупные молекулы имеют больше функциональных групп;
- это позволяет формировать большее число контактов с белком;
- однако рост MW не всегда приводит к улучшению Score из-за энтропийных штрафов и стерических ограничений.

Таким образом, **размер молекулы сам по себе не является определяющим фактором** качества связывания.

Таблица 3.2. Результаты докинга

№	SMILES	Score	Визуализация комплекса
1	ccnn2c(c1)C#Cc1c(ccc(c1)C(=O)Nc1ccc(c(c1)C(F)(F)F)CN1CCN(C1)C)C	-12.9	inhibitor_res.png
2	Cc1c(cc(c1)C(=O)Nc1cc(c(cc1)CN)C(F)(F)F)C#Cc1cnc2n1nccc2	-12.1	ligand_res.png

4. Контрольные вопросы

4.1 Почему отрицательные значения Score указывают на лучшее связывание?

Docking Score в AutoDock Vina интерпретируется как приближение изменения свободной энергии связывания:

$$\Delta G = G_{\text{комплекс}} - (G_{\text{белок}} + G_{\text{лиганд}})$$

Если после образования комплекса свободная энергия системы уменьшается ($\Delta G < 0$), комплекс является **термодинамически более стабильным**. Чем более отрицательно значение ΔG , тем более выгодно связывание.

4.2 Почему CB-Dock2 ищет несколько кавитей (карманов) для докинга?

CB-Dock2 автоматически анализирует поверхность белка и выделяет несколько потенциальных карманов, поскольку:

1. **Истинный сайт связывания может быть неизвестен заранее;**
2. Возможна проблема **ложных минимумов**, когда неверный карман даёт хороший Score;
3. Лиганд может быть **аллостерическим ингибитором**, а не связываться с классическим активным центром.

Это повышает вероятность нахождения биологически релевантной позы.

4.3 Почему важно сравнивать результаты с известным ингибитором?

Абсолютное значение Docking Score не имеет прямого физического смысла. Оно информативно **только в сравнении**:

- с известным ингибитором;
- между молекулами, докированными в одинаковых условиях.

Сравнение с референсным соединением позволяет понять, **насколько реалистичны и конкурентоспособны новые кандидаты**.

4.4 Какие ограничения есть у метода AutoDock Vina?

- Белок рассматривается как **жёсткое тело** (полная гибкость не учитывается);
- Score является **относительной оценкой**, а не истинной свободной энергией связывания;
- Метод плохо масштабируется для **крупных и сильно гибких молекул** ($MW > 700\text{--}800$);
- Используются **эвристические алгоритмы глобального поиска**, что может приводить к пропуску лучших конформаций.

В связи с этим результаты докинга следует рассматривать как **гипотезу**, требующую последующей валидации (MD, MM-PBSA, FEP, эксперимент).