

Основываемся на статье:

📖 Zhou et al. (2011), "Structural Mechanism of the Pan-BCR-ABL Inhibitor Ponatinib..."

1. Центральный замок (DFG-out специфика)

Группа в списке:

- ON HydrogenAcceptor (15.4, -7.2, 16.3)

Причина (Cause):

В статье Zhou et al. описывается, что уникальность Понатиниба (лиганда OLI) в том, что он является ингибитором II типа. Для фиксации белка в неактивной форме (DFG-out) критически важна водородная связь между амидной группой лиганда и глутаматом **Glu286** (в спирали C-helix) и аспартатом **Asp381** (в DFG-мотиве). Это "замок", который не дает киназе активироваться.

Следствие (Effect):

Мы **включаем** этот Акцептор водорода, потому что это **сигнатурное взаимодействие** для DFG-out ингибиторов. Если его выключить, мы найдем обычные ингибиторы (Тип I), которые не будут обладать нужной селективностью и эффективностью против мутаций.

2. Глубокий гидрофобный карман (Хвост молекулы)

Группа в списке:

- ON Hydrophobic (18.4, -8.2, 8.1)

Причина (Cause):

При переходе в состояние DFG-out аминокислота Фенилаланин (Phe382) смещается, открывая глубокую гидрофобную полость ("Allosteric pocket"). В лиганде OLI (Понатиниб) в этот карман заходит **трифторметильная группа (-CF₃)** и терминальное фенильное кольцо. Это обеспечивает высокую аффинность и селективность, так как в других конформациях этого кармана просто не существует.

Следствие (Effect):

Мы **включаем** эту гидрофобную сферу (Hydrophobic), чтобы найти молекулы, способные "заякориться" в глубине этого уникального кармана. Это отсекает поверхностные связывания.

3. Шарнирная область (Hinge Region) — "Голова" молекулы

Группы в списке:

- ● **ON Hydrophobic** (11.2, -5.5, 18.8)
- ● **ON Aromatic** (13.9, -7.1, 20.1)
- ● **ON HydrogenAcceptor** (12.9, -5.1, 23.2)

Эти три точки находятся близко друг к другу (координаты ~11-13) и отвечают за связывание в месте, где обычно сидит АТФ.

Причина (Cause):

Любой киназный ингибитор должен конкурировать с АТФ. В статье указано, что гетероциклическая "голова" Понатиниба (имидазопиридазин) имитирует аденин АТФ.

1. Она образует ключевую водородную связь с аминокислотой **Met318** в шарнирной области (Hinge region).
2. Ароматическое кольцо делает **Ван-дер-Ваальсовы контакты** (сэндвич) с гидрофобными остатками вокруг (Leu248, Tyr253).

Следствие (Effect):

- **HydrogenAcceptor (12.9...):** Включаем, чтобы гарантировать связывание с Met318 (базовая привязка к мишени). Без этого молекула просто "вывалится".
- **Aromatic (13.9...):** Включаем, чтобы найти жесткую плоскую структуру (скаффолд), которая пролезет в узкую щель активного центра.
- **Hydrophobic (11.2...):** Включаем, чтобы учесть плотную упаковку вокруг шарнира, исключая молекулы с полярными "выростами" в этой зоне, которые бы мешали связыванию.

