

A17 - Project #410

Улучшение A17

16.05.2021 22:53 - Alexander Zlobin

Status: Closed	Start date: 30.04.2021
Priority: High	Due date: 25.06.2021
Assignee: Alexander Zlobin	% Done: 100%
Category:	
Target version:	
Description	
Тикет верхнего уровня для структурирования работ по A17.	
Направления улучшений:	
1) Улучшение 1й стадии	
2) Создание 2й стадии	
Целим на 2 направление, однако для него нужно обеспечить	
а) Репротонирование тирозина	
б) Активация воды	
Задача а) может быть достигнута либо путем наличия донора, который ждет своего часа весь акт реакции в нужной геометрии (сомнительно), либо этот донор является акцептором протона с тирозина на первой стадии (рабочий подход).	
Таким ацептором может быть аспартат или глутамат (как в реальных тирозин-киназах и фосфатазах), или гистидин (экспериментальная ветка, в природе такого нет).	
Вероятнее всего, внесение активатора позволит достичь небольшого улучшения 1 стадии реакции, что т.о. является прецедентом для статьи самой по себе.	
Литература:	
1.	
https://chemrxiv.org/articles/preprint/Loop_Dynamics_and_Enzyme_Catalysis_in_Protein_Tyrosine_Phosphatases/13217432?file=2656045	
Реакция, обратная нашей первой стадии, в тирозин-фосфатазах. Интересна fig.9	
Subtasks:	
Exploration # 390: Проблема с SCC в Gromacs-DFTB+ на реакции с параоксоном	Closed
Soft # 425: Собрать старый интерфейс на риппере	Resolved

History

#1 - 16.05.2021 22:58 - Alexander Zlobin

На текущий момент есть 2 основные проблемы:

- 1) Тест-система для первой стадии не работает. Падения. См. тикет 390
- 2) Дизайны от розетты для систем с глутаматом не выдерживают критики (моей или громакса). Стабилизация глутамата в нужном расположении не происходит. Продумать дополнительные фильтры?

Из-за проблемы 2 в частности возникла мысль расширить пространство перебора на другие акцепторы.

Мини-проблема:

Ранее я делал расчеты, в которых протон с глутамата переходил на уходящую группу. Это плохо для всего проекта, но вообще говоря не существенно для первой стадии. Предлагаю разбить проект на 2 публикации, первая - про варианты с акцептором, работающие по первой

стадии не хуже старых из PNAS. Вторая про полный цикл, если получится. В акцепторы я верю, хотя и огребаю кучу проблем.

С формальной точки зрения по РФФИ-Сириус гранту мы этим проектом уже не успеем отчитаться, но любая абзимология нам плюс в копилку просто как сотрудников Сириуса + подсовываем под грант РФФИ.

#2 - 18.05.2021 14:12 - Alexander Zlobin

- *Description updated*

#3 - 20.05.2021 16:54 - Alexander Zlobin

- *Tracker changed from Посчитать to Project*

#4 - 06.07.2021 09:41 - Alexander Zlobin

Нужно поставить на холд и попробовать посчитать реакции в киназе и фосфатазе. Это заявка на отдельный проект, вероятно дам такую задачу на курсовые студентам.

#5 - 11.10.2021 19:43 - Alexander Zlobin

- *Status changed from In Progress to Closed*

Закрываем проект, о чем подробно пишем в отчете. Причина: для дизайна, вдохновленного киназой/фосфатазой нужна особая геометрия аргинина, которую можно добиться только перестройкой остова. А если мы делаем такие масштабные изменения, то это уже не редизайн A17, а создание нового антитела. Почему бы тогда нам не взять все матрицы? А не почему, надо брать.