

Изучение аллостерического эффекта при связывании PGHS с лигандами *in silico*

Кузнецова Мария Александровна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: kuznetmaria@gmail.com

Молекулярная динамика является одним из наиболее важных методов моделирования структуры и свойств биологических макромолекул, таких как белки. Однако, при моделировании сложных систем, включающих мембрану и несколько белковых субъединиц с кофакторами, возникает множество технических затруднений. Поэтому на сегодняшний день при проведении симуляции молекулярной динамики фермента простагландин-Н-синтазы (PGHS) - мембранного гемсодержащего функционального гетеродимера - приходится пользоваться сильно упрощенными моделями. В литературе описано моделирование молекулярной динамики мономеров простагландин-Н-синтазы или ее димеров, но без учета взаимодействий с мембраной или без гема.

Нашей задачей является создание наиболее реалистичной модели фермента PGHS и проведение моделирования молекулярной динамики этой модели. Такая модель содержит обе субъединицы, каждая из которых связана с гемом и интегрирована в мембрану, и помещена в водную ячейку с противоионами. В дальнейшем, полученная модель PGHS может найти применение в изучении аллостерического эффекта данного фермента и механизмов его ингибирования.

Для подготовки структур PGHS мы использовали серверы OPM database, CHARMM-GUI, PDBe, SwissParam, программы NAMD, Open Babel и VMD включая плагины autopsf, solvate и autoionise, а так же программу PDBParser, разработанную в нашей лаборатории.

В результате получена модель такого сложного белка, как PGHS, в водной ячейке с противоионами, содержащая обе субъединицы, каждая из которых связана с гемом и интегрирована в мембрану. В каждом активном центре полученной модели находится низкомолекулярное вещество флорбипрофен - ингибитор PGHS. Помимо этого подготовленные файлы топологий и параметров силового поля CHARMM, необходимые для запуска моделирования молекулярной динамики, содержат информацию о всех других известных ингибиторах исследуемого фермента. Проведены тестовые запуски моделирования длительностью 80 пс и подтверждено отсутствие ошибок и готовность системы к работе.

Полученная реалистичная модель PGHS содержит более 440 000 атомов. Расчет даже тестовой траектории потребовал более 1000 процессорочасов на суперкомпьютере «Ломоносов», а для изучения аллостерического эффекта и прочих перестроек фермента необходимо моделирование миллисекунд «жизни» фермента. Возникает проблема крайне больших компьютерных времен затрат, которую мы планируем решить, используя силовое поле Coarse Grained.

Слова благодарности

Выражаю благодарность за помощь в работе Филимонову Ивану Сергеевичу и Головину Андрею Викторовичу.