

## Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

### Моделирование молекулярной динамики гемсодержащего мембранного белка простагландин-Н-синтаза

*Золотарева Ольга Игоревна*

*Студент*

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

*E-mail: olya\_zol@inbox.ru*

Простагландин-Н-синтаза (PGHS, COX) – фармакологическая мишень всех нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), применяющихся в медицинской практике. PGHS является важнейшим элементом циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты (АА). Простагландин-Н-синтаза представляет собой гемсодержащий мембранный белок, состоящий из двух гомодимеров и представлена в клетках всех млекопитающих двумя изоформами [1].

Большинство НПВП имеют побочные эффекты, такие как повреждение слизистой оболочки ЖКТ и нарушение функционирования сердечнососудистой системы. Использование селективных ингибиторов изоформ PGHS позволяет избежать некоторых побочных эффектов. Задача поиска селективных ингибиторов PGHS осложняется сходным строением циклооксигеназных активных центров первой и второй изоформ [2].

Сегодня распространенным методом поиска селективных ингибиторов является виртуальный скрининг, для проведения которого необходима модель мишени. В первом приближении этой моделью может стать структура, полученная методом РСА. Однако в случае PGHS лучше использовать хотя бы минимизированную структуру. При моделировании таких сложных систем, как PGHS, включающих мембрану и несколько белковых субъединиц с кофакторами, возникает ряд технических затруднений, поэтому при проведении симуляции молекулярной динамики этого фермента часто используют сильно упрощенные модели. В литературе описаны симуляции мономера или димера простагландин-Н-синтазы в вакууме или в воде, без кофактора гема или без учета взаимодействий с мембраной [3-4].

Целью данной работы является получение более полной модели фармакологической мишени, учитывающей вышеперечисленные свойства объекта. В ходе работы мы уделили особое внимание исправлению неточностей в топологии гема и оценке его влияния на структуру белка (NAMD+CHARMM, суперкомпьютер «Ломоносов» [5]). В дальнейшем, полученная модель простагландин-Н-синтазы может использоваться не только для поиска селективных ингибиторов PGHS методом докинга, но и для проверки различных механизмов взаимодействия с субстратами или для сравнения и динамики двух изоформ.

### Литература

1. Kulmacz R.J. et al. Comparison of the properties of prostaglandin H synthase-1 and -2 // Progress in Lipid Research 42 (2003) 377–404.
2. Grosser T et al. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities // J Clin Invest. 2006;116(1):4-15.

3. Fowler PW et al. A computational protocol for the integration of the monotopic protein prostaglandin H2 synthase into a phospholipid bilayer // Biophys J. 2006;91(2):401-10.
4. Furse K.E. et al. Molecular Dynamics Simulations of Arachidonic Acid Complexes with COX-1 and COX-2: Insights into Equilibrium Behavior // Biochemistry. 2006; 45(10): 3189–3205.
5. Информационно-аналитический центр по параллельным вычислениям Parallel.ru: <http://parallel.ru>

#### **Слова благодарности**

Большое спасибо моему научному руководителю Петру Владимировичу Вржещу, а также Митрофанову Сергею Игоревичу, Филимонову Ивану Сергеевичу и Трушкину Никите Андреевичу за помощь в проведенной работе.