

## Создание модели фермент-субстратного комплекса поли(АДФ-рибозо)полимеразы 1 человека.

Научный руководитель – Нилон Дмитрий Константинович

Пушкарев С.В.<sup>1</sup>, Гуцина И.В.<sup>2</sup>

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия, *E-mail: spush.bio@gmail.com*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия, *E-mail: irinafb@gmail.com*

Поли(АДФ-рибозо)полимераза 1 (ПАРП-1) представляет собой ядерный белок, осуществляющий синтез поли(АДФ-рибозы) (ПАР) из молекул НАД<sup>+</sup> в ответ на образование разрывов ДНК. Связывание ПАРП-1 с поврежденным участком ДНК приводит к значительному повышению каталитической активности [2] и ПАРилированию взаимодействующих с ДНК белков, включая саму ПАРП-1 (автомодификация). Результатом данной посттрансляционной модификации является реорганизация хроматина и мобилизация белков репарации [1]. Ключевая роль ПАРП-1 в устранении повреждений ДНК обуславливает привлекательность данного фермента с точки зрения противоопухолевой терапии. Недавно несколько синтетических ингибиторов ПАРП-1 было одобрено для лечения рака молочной железы и яичников [3, 4].

Поскольку механизм реакции, катализируемой ПАРП-1, слабо изучен, актуальной задачей является моделирование фермент-субстратного комплекса на основе кристаллографических данных. Решение данной задачи становится возможным благодаря (i) наличию многодоменной структуры апоформы 4dqu, (ii) структуры каталитического домена со связанным аналогом субстрата-акцептора 1a26 и (iii) недавнему появлению структуры каталитического домена со связанным аналогом субстрата-донора 6bhv.

В представленной работе была сконструирована модель фермент-субстратного комплекса ПАРП-1 на основе структуры 4dqu. Координаты субстратов были перенесены из структур 6bhv и 1a26. Координаты недостающих петель 576-583 и 645-661 получили с использованием программы Modeller 9.20 [6]. Полученную структуру протонировали и помещали в ячейку воды, после чего осуществляли минимизацию энергии и молекулярную динамику в силовом поле ff14SB с помощью пакета программ Amber 14 [5]. В результате анализа молекулярно-динамической траектории была охарактеризована взаимная ориентация субстрата-донора (молекула НАД<sup>+</sup>) и субстрата-акцептора (фрагмент ПАР), а также взаимодействия с ключевыми остатками активного центра Gly863, His862, Tyr907 и Glu988. Сделано предположение, что реакция ПАРилирования протекает по S<sub>N</sub>1-подобному механизму.

Работа поддержана РФФИ (грант № 18-315-00389).

### Источники и литература

- 1) Chaudhuri A. R., Nussenzweig A. The multifaceted roles of PARP1 in DNA repair and chromatin remodelling //Nature Reviews Molecular Cell Biology. – 2017. – Т. 18. – №. 10. – С. 610.
- 2) d'Amours D. et al. Poly (ADP-ribosyl)ation reactions in the regulation of nuclear functions //Biochemical journal. – 1999. – Т. 342. – №. 2. – С. 249-268.
- 3) Mittica G. et al. PARP inhibitors in ovarian cancer //Recent patents on anti-cancer drug discovery. – 2018. – Т. 13. – №. 4. – С. 392-410.

- 4) Zimmer A. S. et al. Update on PARP inhibitors in breast cancer //Current treatment options in oncology. – 2018. – Т. 19. – №. 5. – С. 21.
- 5) Amber v.14: <http://ambermd.org/>
- 6) Modeller v.9.20: <https://salilab.org/modeller/>