

Моделирование подвижных участков связывания лигандов в активном центре NanA из *Streptococcus pneumoniae*

Научный руководитель – Швядас Витас -

Шарапова Яна Александровна

Аспирант

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

E-mail: sharapova@belozersky.msu.ru

Тенденцией последних лет является стремление уйти от рассмотрения трехмерных структур белков в упрощенном виде лишь на уровне «статических» моделей из Protein Data Bank (PDB). Понимание роли конформационной пластичности белков в механизмах структурной адаптации соответствующих центров при связывании субстратов и функционально важных лигандов является фундаментальной научной задачей, которая важна как для установления взаимосвязи между структурой и функцией, так и для решения многих практических задач, в том числе дизайна лекарственных средств и создания эффективных биокатализаторов.

Нейраминидаза А (NanA) считается одним из ключевых факторов патогенеза *Streptococcus pneumoniae* и рассматривается как перспективная мишень для новых лекарств от пневмонии. В этой работе с использованием оригинальной методологии биоинформатического анализа на основе платформы Mustguseal, суперкомпьютерного моделирования с использованием пакетов AMBER18 и easyAmber, а также пакета ViKi Suite для систематического анализа длинных траекторий молекулярной динамики, была охарактеризована конформационная пластичность активного центра NanA и изучена ее возможная связь с функцией. Было показано, что два участка в структуре активного центра фермента, обладая значительной конформационной подвижностью, могут напрямую оказывать влияние на способность NanA взаимодействовать с субстратами и лигандами, ранее ассоциированными с патогенной ролью фермента. Показано, что петля 700-709, несущая ключевой остаток Arg706 из триаргининового кластера, стабилизирующего предреакционное состояние субстрата в активном центре, совершает колебательные движения с периодом порядка 200 нс, переходя из каталитически продуктивного «закрытого» положения в «открытое» положение, экспонированное в растворитель, которое может способствовать захвату полисахаридного субстрата и его диффузии в активный центр. В отдельном исследовании показано, что конформационная пластичность петли 422-437 обуславливает формирование дополнительной полости между каталитическим и инсерционным доменами фермента, топологически независимой от активного центра. Связывание известного аллостерического ингибитора каталитической функции NanA в выявленной полости приводит к смещению петли 422-437, что, в свою очередь, влияет на ориентацию некоторых остатков активного центра, непосредственно взаимодействующих с субстратом, что может представлять собой механизм аллостерической коммуникации. Дальнейшее исследование особенностей структурной организации и конформационной пластичности участков связывания лигандов в структуре NanA необходимы для лучшего понимания структурно-функциональных взаимосвязей в этом ключевом ферменте *S. pneumoniae* и поиска новых модуляторов его патогенной роли.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта N 19-04-01297.