

**Симуляции молекулярной динамики и молекулярный докинг как методы расчёта взаимодействий белок-лиганд на примере эффекторов растворимой неорганической пирофосфатазы из *Mycobacterium tuberculosis*.**

**Научный руководитель – Романов Роман Станиславович**

***Азура Астер Игоревна***

*Студент (специалист)*

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

*E-mail: asterazura.ever@gmail.com*

Растворимые неорганические пирофосфатазы семейства I (PPазы) являются важным объектом для изучения в биохимии и молекулярной биологии с целью разработки новых лекарственных соединений. [1] Несмотря на то, что ферменты данного семейства хорошо изучены, в литературе представлено мало данных об их систематике и структурных особенностях. [2] Неорганическая пирофосфатаза из *Mycobacterium tuberculosis* (Mt-PPаза) является потенциальной мишенью для разработки противотуберкулезных соединений и популярным объектом для фундаментальных исследований. [3]

В настоящем исследовании были использованы инструменты биоинформатики для расчёта взаимодействий белок-лиганд с помощью симуляции молекулярной динамики и молекулярного докинга. Молекулярную динамику использовали для уточнения данных ЯМР для построения структуры комплексов фермент-лиганд с использованием пакета программ AMBER20 [4].

Вычисление частичных зарядов с помощью LEaP, подготовка библиотек с использованием ff14SB в качестве набора данных основных параметров; создание файлов координат Минимизация, нагрев, уравнивание и моделирование. Этот метод подтвердил результат ЯМР, выявив закрытую полость в кристаллической структуре. В дальнейшем в исследовании использовались расчеты квантовой механики/молекулярной механики (QM/MM) и средства из библиотеки AMBER. На каждом этапе структура проверялась для устранения явных ошибок. Полученные данные были проанализированы с помощью RMSD и RMSF.

Результаты работы позволяют обнаружить прежде неописанные отношения структура-свойство, объяснить ряд наблюдаемых отличий от уже исследованных близких по структуре ферментов [5], а также подобрать селективные ингибиторы как для исследуемого фермента, так и для других PPаз из семейства I.

**Источники и литература**

- 1) Kajander T., Kellosalo J., Goldman A. Inorganic pyrophosphatases: one substrate, three mechanisms //FEBS letters. 2013. №587(13). p. 1863-1869.
- 2) Samygina V. R. Inorganic pyrophosphatases: structural diversity serving the function //Russian Chemical Reviews. 2016. №85(5). p. 464.
- 3) Vijayan M. Structural biology of mycobacterial proteins: the Bangalore effort. // Tuberculosis (Edinb). 2005. №85(5-6). p. 357-66.
- 4) Case D. A. et al. Amber 10. – University of California, 2008. – №. BOOK.

- 5) Romanov R. S. et al. Effect of structure variations in the inter-subunit contact zone on the activity and allosteric regulation of inorganic pyrophosphatase from *Mycobacterium tuberculosis* // *Biochemistry (Moscow)*. 2020. №.85(3). p. 326-333.