

Вычислительное исследование стереоспецифичности и реакционной способности каталитического антитела.

Коновалов Кирилл Александрович

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, Кафедра химии природных соединений, Москва, Россия

E-mail: kirillkirillo@gmail.com

Разработка ферментов на основе иммуноглобулинов человека является перспективным направлением для исследования. Одним из потенциальных направлений для применения таких каталитических антител является гидролиз фосфоорганических соединений в кровотоке человека, например параоксона, являющегося метаболитом инсектицида паратиона. [1] Эффективное применение известных абзимов ограничено низкой реакционной способностью. Для преодоления этого ограничения необходимо детальное понимание механизма реакции.

Моделирование процесса образования комплексов между белком и низкомолекулярным соединением методом молекулярной динамики (МД) позволяет выяснить механизм образования нековалентного комплекса на атомарном уровне. Метадинамика - метод МД, позволяющий эффективно исследовать поверхность потенциальной энергии системы. [2] Для вычислительного исследования химической реакции используются методы QM/MM.

Объектом нашего исследования являлся фрагмент рекомбинантного иммуноглобулина человека (A5k) с экспериментально доказанной реакционной способностью по отношению к 8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октил фенилфосфонату (ХОР).

С помощью программ Gromacs 5.1.1 / Plumed 2.2 были рассчитаны траектории образования комплекса A5k и ХОР в силовом поле AMBER99SB-ILDN. Показана стереоспецифичность в процессе комплексообразования A5k и энантиомеров ХОР. Различие в реакционной способности было оценено с помощью метадинамики QM/MM моделирования программой Gromacs 5.1.1 / MORAC2012 методом PM6-D3H4.

Таким образом, создана основа для автоматизированного вычислительного подхода подбора мутаций в A5k для улучшения его реакционной способности.

Источники и литература

- 1) 1. Smirnov I. et al. Reactibodies generated by kinetic selection couple chemical reactivity with favorable protein dynamics //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2011. – Т. 108. – №. 38. – С. 15954-15959.
- 2) 2. Barducci A., Bussi G., Parrinello M. Well-tempered metadynamics: A smoothly converging and tunable free-energy method //Physical review letters. – 2008. – Т. 100. – №. 2. – С. 020603.

Слова благодарности

Автор выражает свою благодарность д.х.н. Головину А.В. за помощь при выполнении работы.