

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Моделирование реакции гидролиза органофосфатных соединений, осуществляемой каталитическим Fab-фрагментом антитела

Маслова Анастасия Олеговна

Студент

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

E-mail: an.mslv@gmail.com

Соединения, содержащие органический фосфор, применяются в различных областях и известны своей токсичностью. Наиболее часто они используются при изготовлении пестицидов. Лекарства, применение которых направлено на предотвращение и лечение отравлений органофосфатами, требуют длительный курс приема, большой дозировки и вызывают побочные эффекты. Рекомбинантный антитела, широко использующиеся как терапевтические агенты, имеют ряд преимуществ над ферментами: антидот, созданный на основе каталитического антитела, сочетает в себе ферментативный катализ с низкой иммуноспецифичностью, долгим циркулированием в кровяном русле и эффективным выведением из организма в составе комплекса антиген-антитело [1].

Как метод получения каталитических антител широко используется иммунизация антигенами, аналогами промежуточного состояния (TSA) в целевой реакции [2]. Разработка TSA для гидролиза фосфорорганических соединений – непростая задача. Для получения ясного представления о том, какой должна быть структура активного центра антитела, эффективно осуществляющего катализ реакции, были использованы методы молекулярного моделирования.

Поскольку у изучаемой реакции достаточно высокий энергетический барьер, скорость реакции не велика и, следовательно, вероятность наблюдения факта реакции в молекулярном моделировании не высока. Метадинамика – современный метод, позволяющий индуцировать исследуемую реакцию с помощью выбранных общих переменных (CVs). Целью работы было преодоление энергетического барьера с помощью метадинамики и реконструкции поверхности свободной энергии. В качестве CV взяты длины связей между реагирующими атомами. С помощью программных пакетов GROMACS и PLUMED предложен вероятный путь реакции.

Литература

1. Kurkova, I.N., Smirnov, I.V., Belogurov, A.A., Jr., Ponomarenko, N.A., and Gabibov, A.G. Mini-Review: Creation of Catalytic Antibodies Metabolizing Organophosphate Compounds. *Biochemistry (Moscow)*, 2012, Vol. 77, No. 10, pp. 1139-1146.
2. Smirnov, I., Carlettic, E., Kurkova, I., Nachond, F., Nicoletc, Y., Mitkeviche, V.A., Débat, H., Avalleh, B., Belogurov, A.A., Jr., Kuznetsov, N., Reshetnyak, A., Massond, P., Tonevitskiy, A.G., Ponomarenko N.A., Makarov, A.A., Friboulet, A., Tramontanom, A., and Gabibov, A. Reactibodies generated by kinetic selection couple chemical reactivity with favorable protein dynamics. *PNAS*, 2011, Vol. 108, No. 30, pp. 15954-15959.

Слова благодарности

Конференция «Ломоносов 2013»

Хочется выразить слова благодарности Головину А.В. за критическую оценку и помощь в проведенной работе.