

## Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

### QM/MM моделирование реакции образования ковалентной связи между фосфонатом и каталитическим антителом

*Золотарева Ольга Игоревна*

*Студент*

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

*E-mail: olya\_zol@inbox.ru*

Каталитические антитела, или абзимы, представляют собой антитела, способные катализировать определенную химическую реакцию. Первые абзимы были получены в 80-х годах прошлого века. Главным преимуществом абзимов перед ферментами является тот факт, что возможна разработка абзимов, катализирующих любые реакции, что открывает огромные перспективы для их практического использования.

Параоксон является сложным эфиром фосфоновой кислоты и применяется в качестве пестицида. Пространственная структура каталитического антитела, способного гидролизовать параоксон, была получена Smirnov et al. в 2011 году [1]. Подобные каталитические антитела, способные гидролизовать фосфонаты, могут быть использованы при лечении отравлений фосфорорганическими соединениями.

Экспериментально установлено, что гидролиз параоксона данным антителом проходит в три этапа:

1. Связывание параоксона в активном центре
2. Образование ковалентной связи между фосфонатом и Tyr37 антитела
3. Гидролиз ковалентного интермедиата

Было показано, что скорость реакции ограничивается скоростью образования ковалентного интермедиата. Для рационального улучшения выбранного абзима необходимо понимать атомистический механизм реакции и роль остатков белка, окружающих каталитический центр. Целью данной работы является QM/MM моделирование реакции образования ковалентного интермедиата. Выяснение механизма реакции позволит предположить мутации, способные повысить эффективность катализа. Для решения поставленной задачи был использован ряд методов молекулярного моделирования. Основные расчёты проводились с использованием следующих программных пакетов: AutoDock, GROMACS, Plumed, ORCA.

Согласно ряду данных реакция протекает по  $S_N2$  механизму, для этого необходимо выполнение набора условий: удобное для атаки расположение субстрата и образование атакующего нуклеофила, которым является депротонированный остаток тирозина. В работе рассмотрено несколько путей образования нуклеофила и отобраны два, как наиболее вероятные. Для подтверждения теоретических механизмов предложен ряд мутаций, способных увеличить скорость образования ковалентного интермедиата.

### Литература

1. I. Smirnov, E. Carlettic, I. Kurkova, F. Nachond, Y. Nicoletc, V. A. Mitkeviche,
2. H. Débatf, B. Avalleh, A. A. Belogurov, Jr., N. Kuznetsovj, A. Reshetnyakk,

3. P. Massond, A. G. Tonevitskiy, N. Ponomarenko, A. A. Makarova, A. Friboulet,
4. A. Tramontanom, and A. Gabibov
5. // Reactibodies generated by kinetic selection couple chemical reactivity with favorable protein dynamics // Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Sep 20

#### **Слова благодарности**

Большое спасибо моему научному руководителю Андрею Викторовичу Головину за помощь в проведенной работе. Авторы выражают благодарность администрации Лаборатории параллельных информационных технологий НИВЦ МГУ, в распоряжении которой находятся суперкомпьютеры СКИФ МГУ “Чебышев” и “Ломоносов”, на которых проводилось моделирование.