

Рациональный дизайн каталитического антитела

Научный руководитель – Головин Андрей Викторович

Маслова Валентина Дмитриевна

Студент (специалист)

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

E-mail: val_ma@mail.ru

Каталитические антитела (абзимы), способные к гидролизу фосфорорганических соединений, могут использоваться для детоксикации различных нервно паралитических ядов. Они стабильны в кровотоке, слабо иммуногены, а также удобны для работы *in vitro*. Например, для абзима А.17 показан низкий уровень каталитической активности для реакции гидролиза токсичного фосфорорганического соединения параоксона. Рациональный дизайн абзимов позволяет улучшать их каталитические свойства [2].

Целью данной работы является анализ механизма первой стадии реакции гидролиза параоксона диизопротилфлуорофосфатазой (DFP-азы) каракатицы *Loligo vulgaris* и перенос ее активного центра в молекулу абзима А.17 с сохранением механизма действия.

Ранее было проведено моделирование первой стадии реакции гидролиза параоксона DFP-азой с помощью гибридного QM/ММ моделирования семиэмпирическими методами. Модельный механизм соответствовал предложенному на основе молекулярного докинга [1]. Повторное моделирование реакции с использованием предположительно более точного уровня теории (DFTB), показало возможность протекания реакции по альтернативному диссоциативному механизму. Для выбора механизма провели оценку энергетического профиля реакции в зависимости от механизма при помощи оценки PMF методом зонтичной выборки.

Был разработан алгоритм размещения активного центра DFP-азы в структуре А.17. Был проведен поиск позиций с похожей геометрией C- α и C- β атомов, имеющих минимальное пересечение с другими атомами остова. Получена библиотека мутантных структур А.17 и проведено их ранжирование по качеству воспроизведения геометрии активного центра, количеству мутаций и конформационной стабильности. Для лучших мутантов А.17 было проведено моделирование реакции гидролиза параоксона по диссоциативному механизму. Из 4000 полученных мутантных структур были выбраны 10 для дальнейшей проверки активности *in vitro*.

Все вычисления проводились на суперкомпьютерах «Ломоносов» и «Ломоносов-2» МГУ им. М. В. Ломоносова.

Источники и литература

- 1) Blum M.-M, Löhr F., Richardt A., Rüterjans H., Chen J.C.-H. Binding of a Designed Substrate Analogue to Diisopropyl Fluorophosphatase: Implications for the Phosphotriesterase Mechanism // J. Am. Chem. Soc. 2006. №128 (39). С. 12750–12757.
- 2) Smirnov I.V., Golovin A.V., Chatziefthimiou S.D., Stepanova A.V., Peng Y., Zolotareva O.I., Belogurov A.A. Jr., Kurkova I.N., Ponomarenko N.A., Wilmanns M., Blackburn

G.M., Gabibov A.G., Lerner R.A. Robotic QM/MM-driven maturation of antibody combining sites // Science Advances. 2016. №2(10).

Иллюстрации

Insertion of the catalytic site into A.17 structure

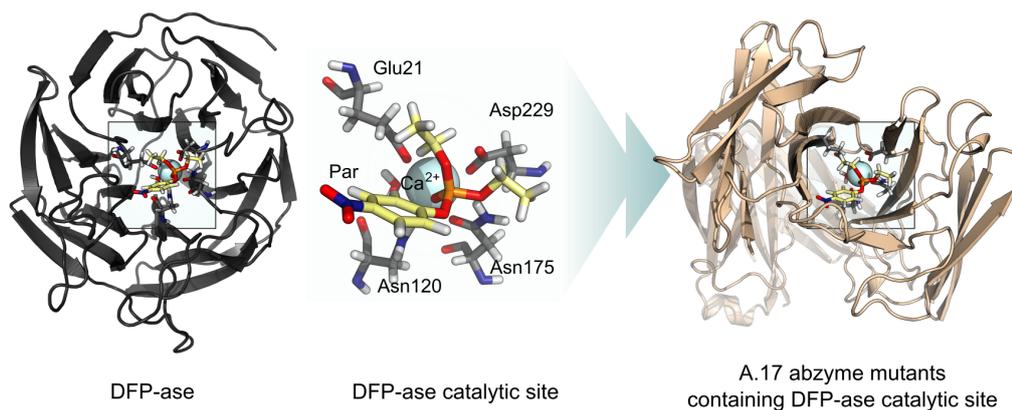


Рис. 1. Перенос активного центра DFP-азы в структуру A.17