

Поиск новых путей регуляции функциональных свойств нейраминидазы А как ключевого фермента патогенеза *Streptococcus pneumoniae* с использованием методов компьютерной биологии

Научный руководитель – Шведас Витас Юозапас-Каятоно

Шарапова Яна Александровна

Аспирант

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

E-mail: sharapova@belozersky.msu.ru

Нейраминидаза А (NanA) играет важную роль в патогенезе *Streptococcus pneumoniae* - отщепляя остатки сиаловой кислоты олигосахаридных рецепторов на поверхности клеток дыхательного эпителия человека, фермент способствует колонизации патогеном организма-хозяина и формированию бактериальной биопленки. Кроме того, совместное действие бактериальной NanA и вирусной нейраминидазы может привести к осложнениям после гриппа (пневмонии, отиту, менингиту). Изучение структурно-функциональных взаимосвязей в NanA и поиск новых путей ее регуляции представляет фундаментальный и практический интерес.

Для решения поставленной задачи был применен комплекс методов биоинформатического анализа и молекулярного моделирования. Использование суперкомпьютера для анализа длинных траекторий молекулярной динамики [1] и обработки больших наборов конформационных вариантов белка позволило выйти на качественно новый уровень понимания роли динамической структуры NanA в проявлении ее функциональных свойств [2]. Были изучены три возможности подавления функциональных свойств NanA при борьбе с патогеном: (1) создание ингибиторов, взаимодействующих с консервативными остатками активного центра широкого ряда гомологичных нейраминидаз/сиалидаз патогенов, в том числе вирусной нейраминидазы, и способных действовать на все родственные ферменты, тем самым препятствуя их синергизму; (2) создание селективных ингибиторов к аллостерическому центру NanA, описанному нами по гомологии с нейраминидазой В пневмококка [3]; (3) создание ингибиторов, связывающихся в новом, ранее неизвестном центре распознавания артокарпина и подавляющих участие NanA в формировании биопленок пневмококка, что обусловлено уникальной структурной организацией фермента, а именно пространственной обособленностью лектинового и каталитического доменов, соединенных гибким линкером из 16 аминокислот [2].

Работа выполнена при поддержке РНФ (грант 15-14-00069-П) и РФФИ (грант 19-04-01297) с использованием оборудования ЦКП сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ.

Источники и литература

- 1) Sharapova Y.A., Suplatov D.A., Švedas V.K. Simulating the long-timescale structural behavior of bacterial and influenza neuraminidases with different HPC resources // *Supercomputing Frontiers and Innovations*. 2018. Vol. 5, no. 3. P. 30–33
- 2) Sharapova Y., Suplatov D., Švedas V. Neuraminidase A from *Streptococcus pneumoniae* has a modular organization of catalytic and lectin domains separated by a flexible linker // *FEBS Journal*. 2018. Vol. 285, no. 13. P. 2428–2445.

- 3) Шарапова Я.А., Швядас В.К. Молекулярное моделирование связывания аллостерического ингибитора оптактина в новом сайте в структуре нейраминидазы А из *Streptococcus pneumoniae* // *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*. 2018. Т. 59, № 5. С. 323–331.