

Молекулярное моделирование гомологичных нейраминидаз NanA, NanB и NanC из пневмококка выявило принципиальные различия в подвижности каталитических и лектиновых доменов в их структурах**Научный руководитель – Швядас Витас К.****Шарапова Яна Александровна***Аспирант*Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия*E-mail: sharapova@belozersky.msu.ru*

Пневмококк (*Streptococcus pneumoniae*) - патоген дыхательных путей человека, в геноме которого кодируются три нейраминидазы NanA, NanB и NanC. Конкретные функции каждой из трех нейраминидаз плохо изучены, однако проведенные ранее исследования указывают на ключевую роль NanA и, возможно, NanB в патогенезе пневмококка. Предполагается, что эти ферменты отщепляют концевые остатки сиаловой кислоты олигосахаридных рецепторов на поверхности клеток дыхательного эпителия человека и, таким образом, способствуют бактериальной колонизации. Структуры NanA, NanB и NanC включают один каталитический и один лектиновый домен, которые характеризуются высокой степенью сходства между гомологами (82-87% и 83-85% эквивалентных элементов вторичной структуры, соответственно). Анализ структур нейраминидаз пневмококка мог бы помочь в создании эффективных ингибиторов этих ферментов - потенциальных лекарств от пневмонии, менингита и других инфекционных заболеваний человека, однако NanA представлена в банке данных PDB записями для двух отдельных доменов, и только для NanB и NanC доступны полноразмерные кристаллографические структуры.

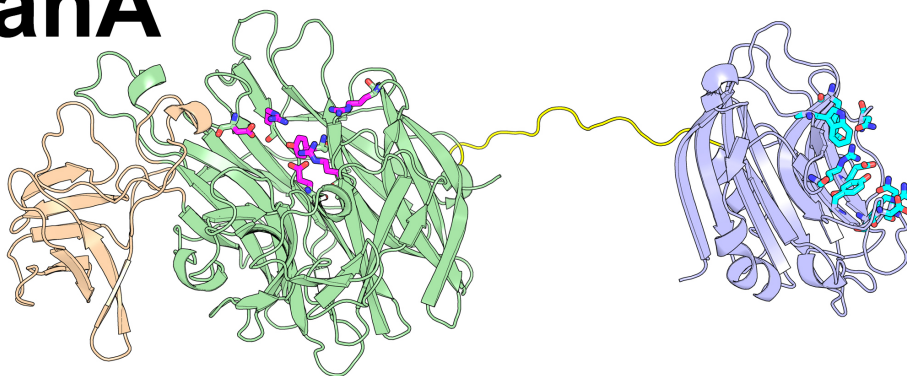
Методы биоинформатики, гомологичного моделирования и молекулярной динамики были применены, чтобы сконструировать полноразмерную модель NanA и изучить взаимодействие лектинового и каталитического доменов в трех нейраминидазах NanA, NanB и NanC из *S. pneumoniae*. Были рассмотрены все возможные взаимные положения двух доменов в NanA на основании анализа соответствующих семейств CBM40 и GH33 классификации CAZY, а также с использованием белок-белкового докинга. Продолжительные (150-500 нс) молекулярно-динамические симуляции систем размером 110 000 - 350 000 атомов, выполненные в силовых полях FF14SB и FF15IPQ с использованием GPU-ускорителей, позволили описать существенные различия в пространственной организации трех гомологичных ферментов. В NanB и NanC лектиновый и каталитический домены формируют жесткую глобулу, стабилизированную множественными междоменными взаимодействиями, в то время как в NanA домены пространственно обособлены, будучи ковалентно связанными гибким междоменным линкером из 16 аминокислот (Рис. 1). Молекулярное моделирование показало, что гибкий линкер, разделяющий домены NanA, значительно увеличивает подвижность лектинового домена и позволяет ему захватывать субстраты в радиусе 52Å от каталитического домена. Такая пространственная организация многодоменных ферментов является редкой, но иногда встречается в природе и позволяет говорить о важности подвижности доменов для функционирования NanA и ее роли в патогенезе. Полученные модели позволяют продолжить изучение структурно-функциональных взаимосвязей в NanA и поиск селективных ингибиторов ее активности.

Благодарности

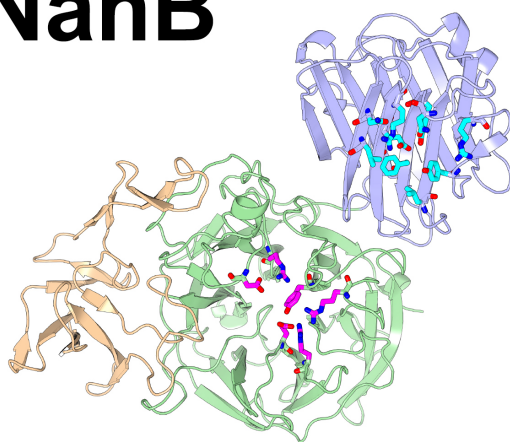
Работа выполнена при поддержке РФФ (грант 15-14-00069) с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова.

Иллюстрации

NanA



NanB



NanC

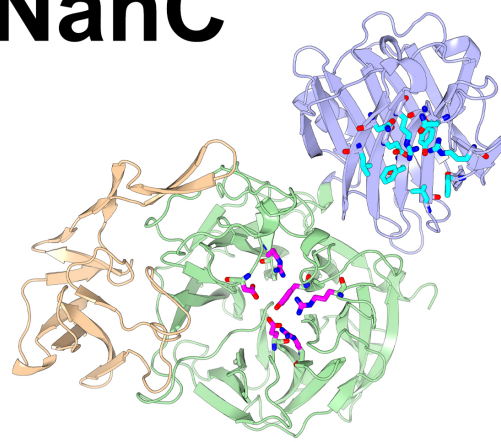


Рис. 1. Молекулярные модели структур нейраминидаз NanA, NanB и NanC из пневмококка. Каталитический и лектиновый домены показаны зеленым и синим, соответственно. Аминокислотные остатки сайтов связывания субстратов в каждом домене показаны "палочками".