

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БЕЛКОВ СЕМЕЙСТВА GES

Татарникова Д.А., Кривицкая А.В.¹

Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова, Химический ф-т,
каф. физической химии, Россия, 119234, г. Москва, Ленинские Горы 1,
Тел.: (495)939-20-35, E-mail: daria.tatarnikova@chemistry.msu.ru

¹ ФИЦ Биотехнологии РАН, Россия, 119071, г. Москва, Ленинский проспект 33/2

Семейство GES – наиболее распространенная группа белков среди β -лактамаз расширенного спектра. Особенностью данной группы ферментов является способность к точечным аминокислотным заменам, расширяющих их спектр активности. Так, замены Gly170Asn и Gly170Ser повышают карбапенемазную активность и понижают активность против монобактамов, а единичная замена Glu104Lys отвечает за повышение активности к цефалоспорином и понижение к карбапенемам. Данные замены находятся преимущественно в области активного центра, структурном элементе – гибкой Ω -петле, содержащей остаток Glu166, который играет важную роль в механизме реакции. Механизм реакции заключается в нуклеофильной атаке серина на β -лактамное кольцо антибиотика, что приводит к образованию ацил-ферментного комплекса, который гидролизуется с помощью молекулы воды и остатка Glu166.

В данной работе проведено молекулярно-динамическое исследование ферментов GES-1 (Gly170), GES-2 (Asp170) и GES-5 (Ser170) с классическими потенциалами для анализа подвижности Ω -петли и с КМ/ММ потенциалами для объяснения разности каталитической активности с антибиотиком цефотаксимом. Полученные классические молекулярно-динамические траектории были проанализированы методами UMAP, PCA и SRV с помощью программного пакета EnGens [1], а также методом динамического сетевого анализа (DNA). Анализ показал, что аминокислотные замены влияют на подвижность Ω -петли, изменяя активность ферментов. Для КМ/ММ молекулярно-динамических траекторий были проанализированы расстояния нуклеофильной атаки и длин водородных связей антибиотика с остатками, образующих оксианионный центр, а также построены карты лапласиана электронной плотности. Было показано, что GES-5 проявляет наименьшую активность против цефотаксима, а активность GES-1 и GES-2 схожа, что соответствует экспериментальным данным [2].

Работа выполнена с использованием оборудования Центра коллективного пользования сверхвысокопроизводительными вычислительными ресурсами МГУ имени М.В. Ломоносова при финансовой поддержке РФФИ (проект № 19-73-20032).

Литература

1. Conev A. et al. EnGens: a computational framework for generation and analysis of representative protein conformational ensembles // *Briefings in Bioinformatics* vol. 24, № 4, 2023. P. bbad242.
2. Kotsakis S.D. et al. Comparative Biochemical and Computational Study of the Role of Naturally Occurring Mutations at Ambler Positions 104 and 170 in GES β -Lactamases // *Antimicrob Agents Chemother* vol 54, № 11, 2010. P. 4864–4871.