Институт биоорганической химии
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук
Лаборатория моделирования биомолекулярных систем

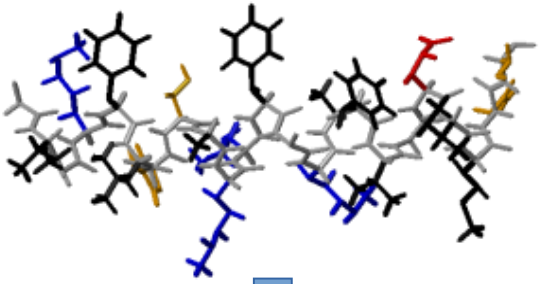
Компьютерное моделирование взаимодействия лантибиотика низин с его мишенью в биомембране:
изучение методом молекулярной динамики

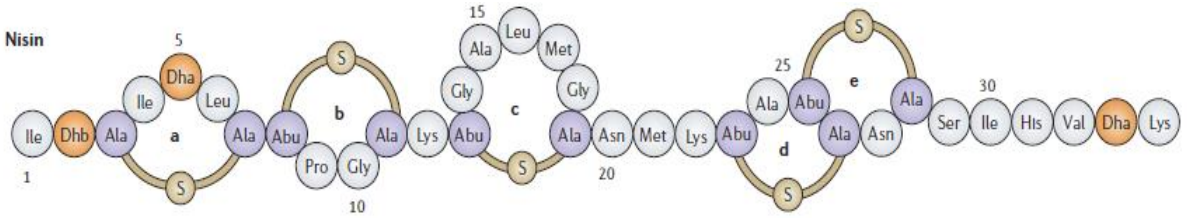
Панина Ирина Сергеевна
Чугунов Антон Олегович
Ефремов Роман Гербертович
e-mail: irinaspanina@gmail.com

XXII Симпозиум “Биоинформатика и компьютерное конструирование лекарств”
Москва, 2016

Почему лантибиотики?

Лантибиотики — лантионин-содержащие природные антибактериальные пептиды, которые специфически связывают молекулу липида-II на поверхности мембраны





Ala-S-Ala — лантионин; **Abu-S-Ala** — метиллантионин; **Dha** — дегидроаланин; **Dhb** — дегидроаминобутерин

Без мишени:

Связывание с **мембраной**:

↓

Дефекты/ образование пор

↓

Гибель клетки

Действующая концентрация:

10^{-6} M

10^{-9} M

С мишенью:

Связывание с **липидом II**:

↓

Дефекты/ образование пор

↓

Гибель клетки

«Обычные» антимикробные пептиды

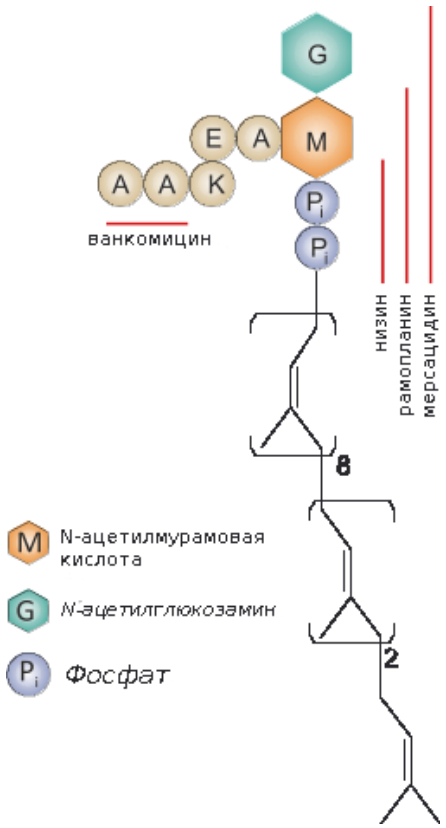
Лантибиотики

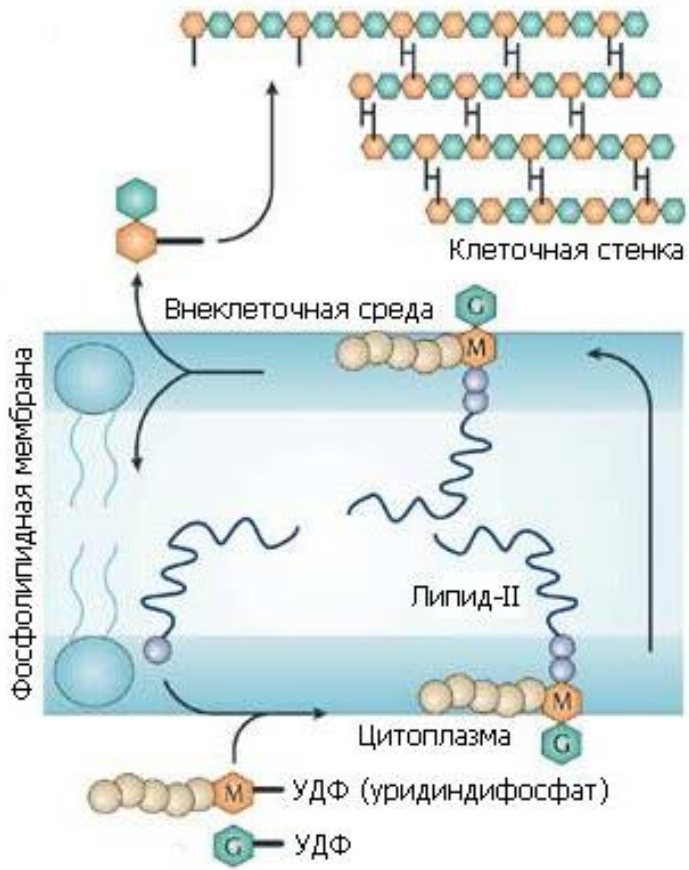
Липид-II

Трансмембранный переносчик мономерных звеньев пептидогликана

Схема синтеза бактериальной клеточной стенки

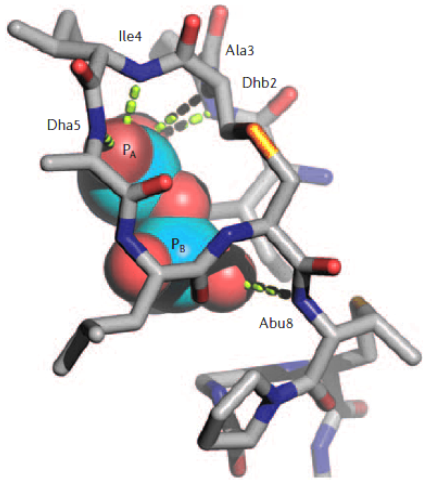
Структура липида-II





Breukink et al., 2006

Структура комплекса низин/липид-II

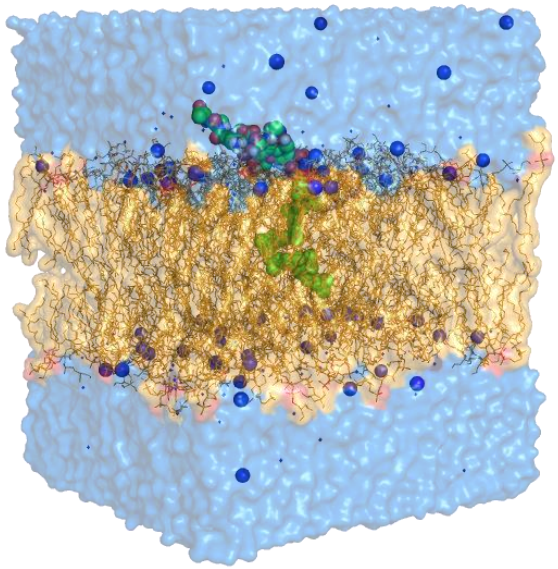


Hsu *et al.*, 2004

“Пирофосфатная клетка” (образованная кольцами A и B низина)

Схема эксперимента *in silico*

Липид-II в мембране



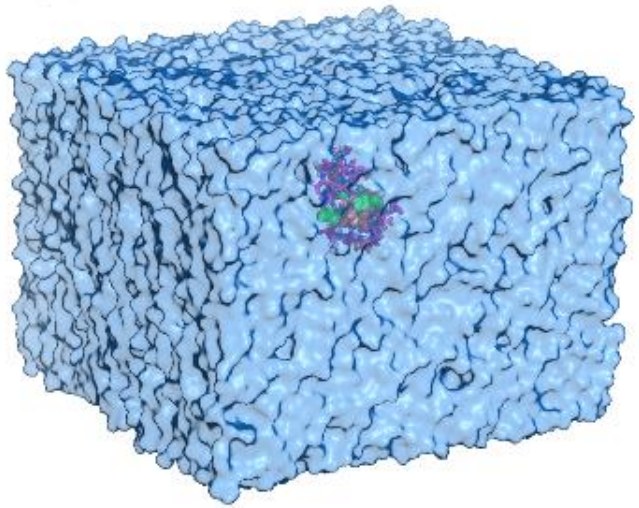
ПОФГ:ПОФЭ 3:1

Поиск конформации мишени, подходящей для захвата «ловушкой»

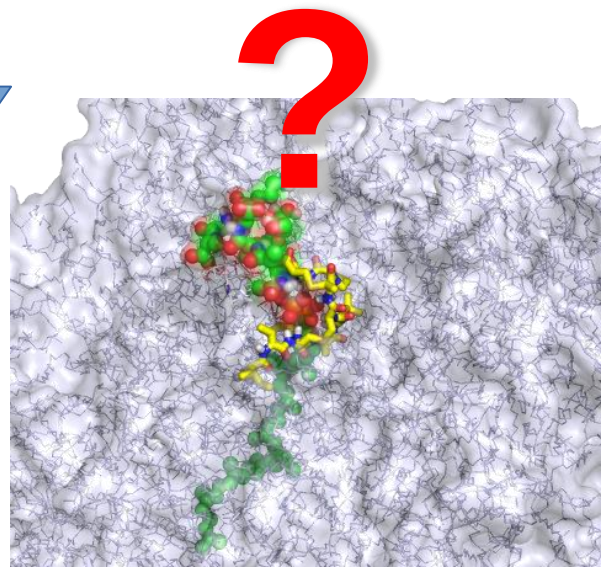
3 ***МД*** *длиной* ***1000 нс***

252 молекулы липидов
>13000 молекул воды
1 молекула липида-II

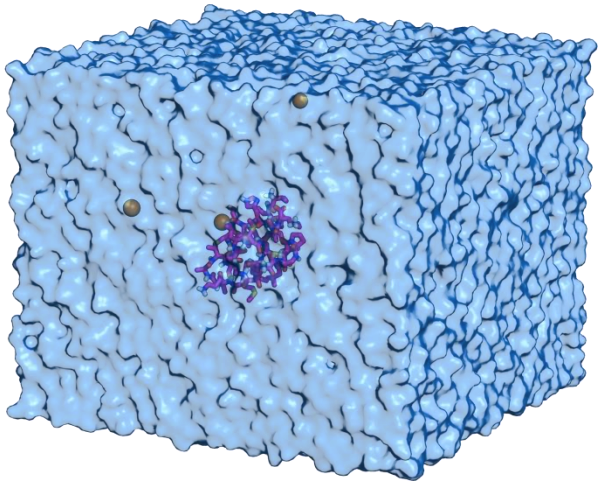
Комплекс в воде



Комплекс в мембране



Низин в воде



Поиск возможных конформаций «ловушки»

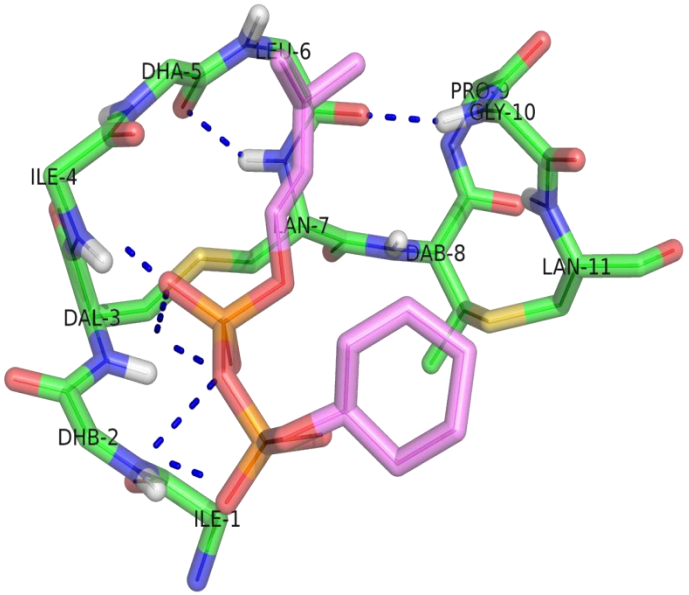
4 МД длиной ***100 нс***

>15000 молекул воды
1 молекула низина

Расчет молекулярной динамики (МД) проводили в программном пакете GROMACS версии 5.0.4 с использованием тяжелоатомного силового поля (Gromos G43a2).

Структура комплекса в воде

Получен набор конформаций связанных в комплекс мишени и «ловушки»



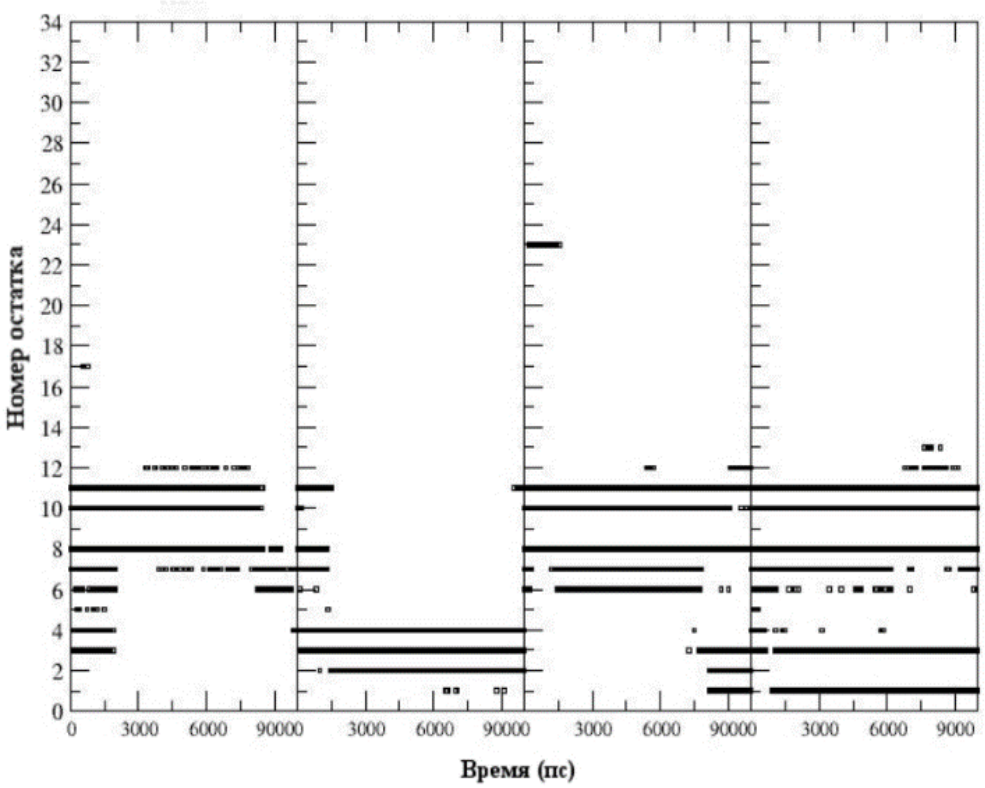
Пример комплекса низин/липид-II в воде (МД2).

*4 **МД** длиной **100 нс***

>15000 молекул воды
1 молекула низина
*1 молекула липида-IIA**

* — «липид-IIA» представляет собой укороченный липид-II, не содержащий пентапептида, и изопреноидный хвост которого состоит только из одного из 11 звеньев.

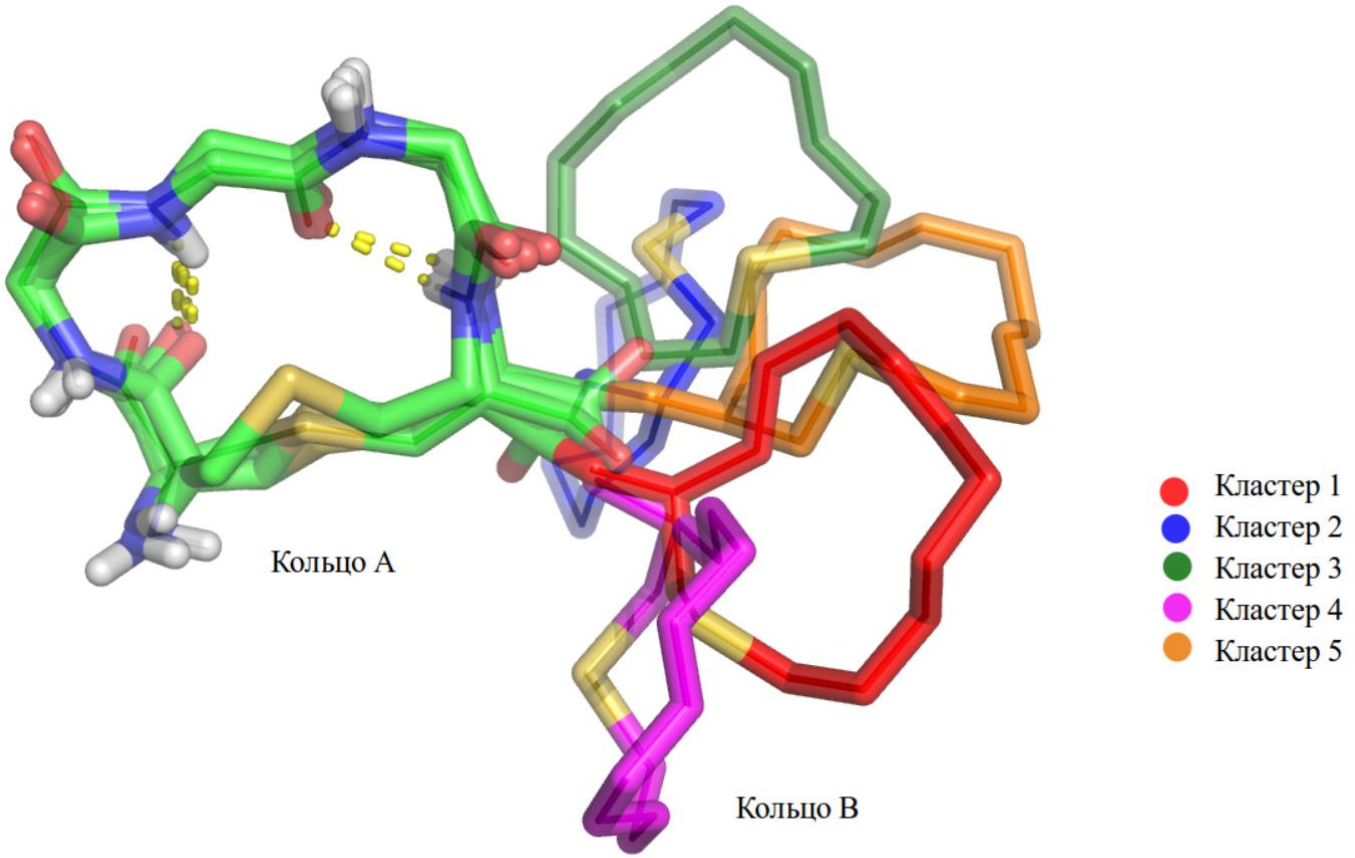
Карта межмолекулярных водородных связей



Номера аминокислотных остатков низина указаны вдоль вертикальной оси. Вертикальные линии отделяют четыре независимых запуска МД

Модель низина в воде

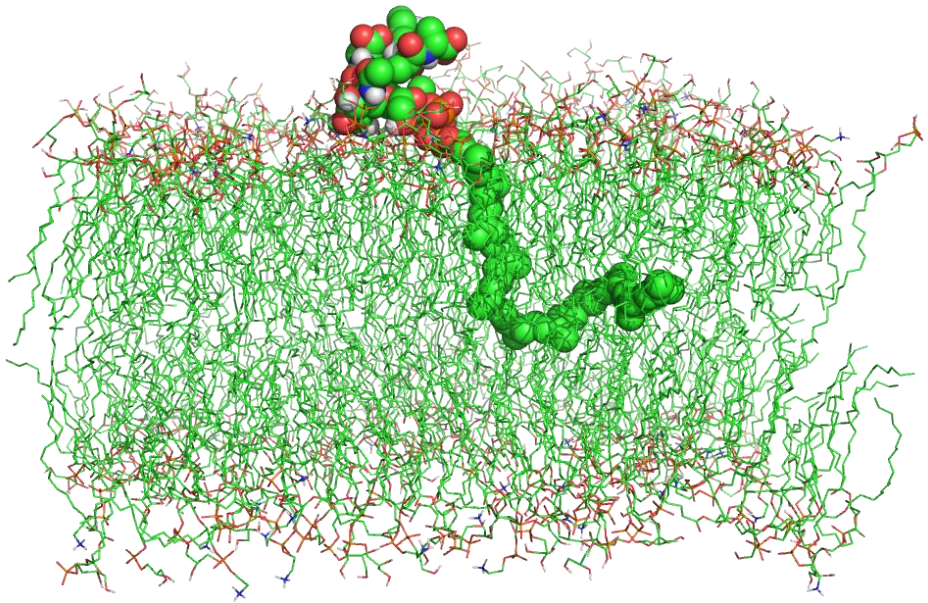
5 наиболее вероятных конформаций колец A и B низина, совмещенных по NH группам кольца A



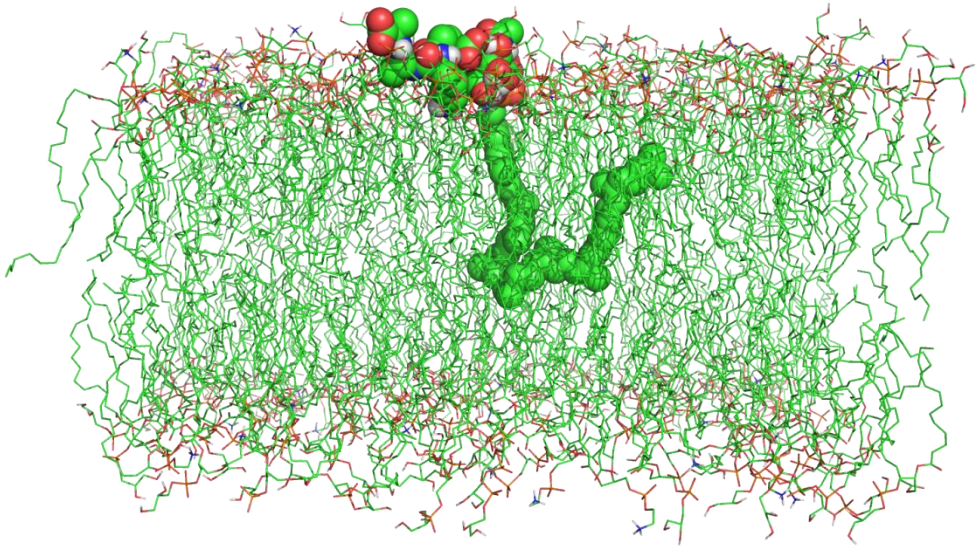
Кластеры пронумерованы в порядке убывания их заселенности. Показан ход основных цепей кольца A и кольца B (для наглядности атомы O и H не отражены). Пунктирными линиями обозначены водородные связи.

Липид II в мембране

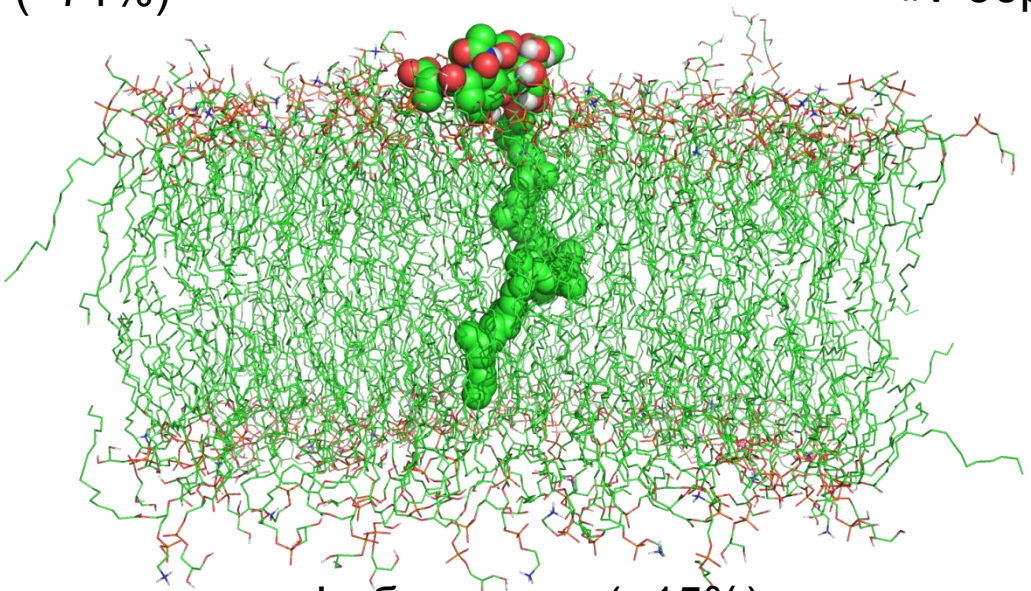
Конформации гидрофобного хвоста



«L-образная» (~71%)



«V-образная» (~14%)

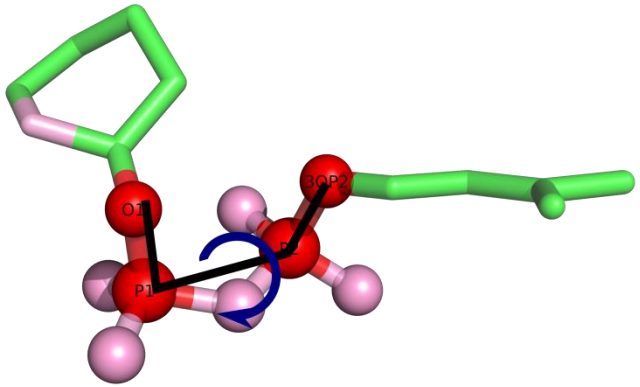


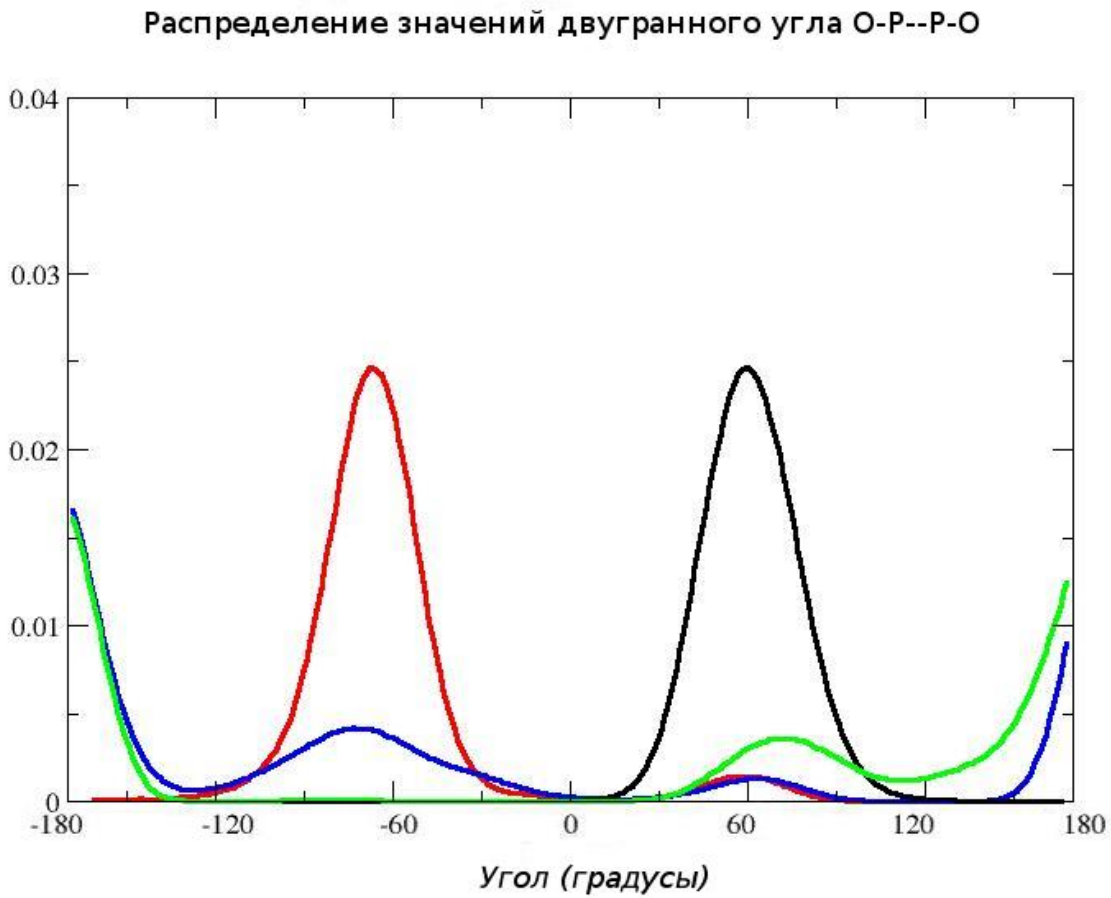
«I-образная» (~15%)

Липид II в мембране

Конформации пирофосфатной группы

“Двугранный” угол **OP- -PO** пирофосфата

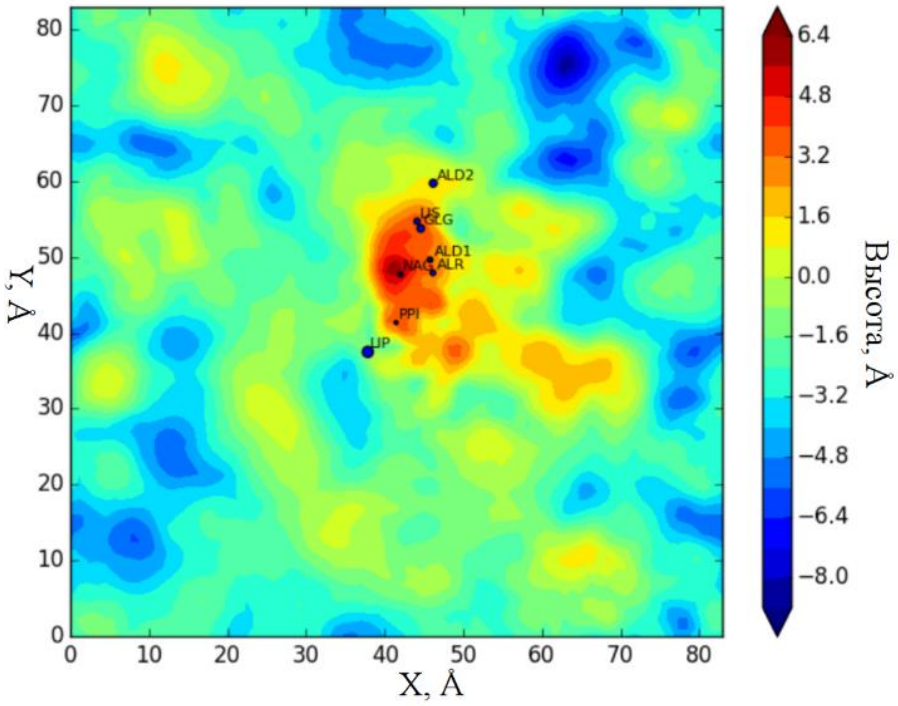




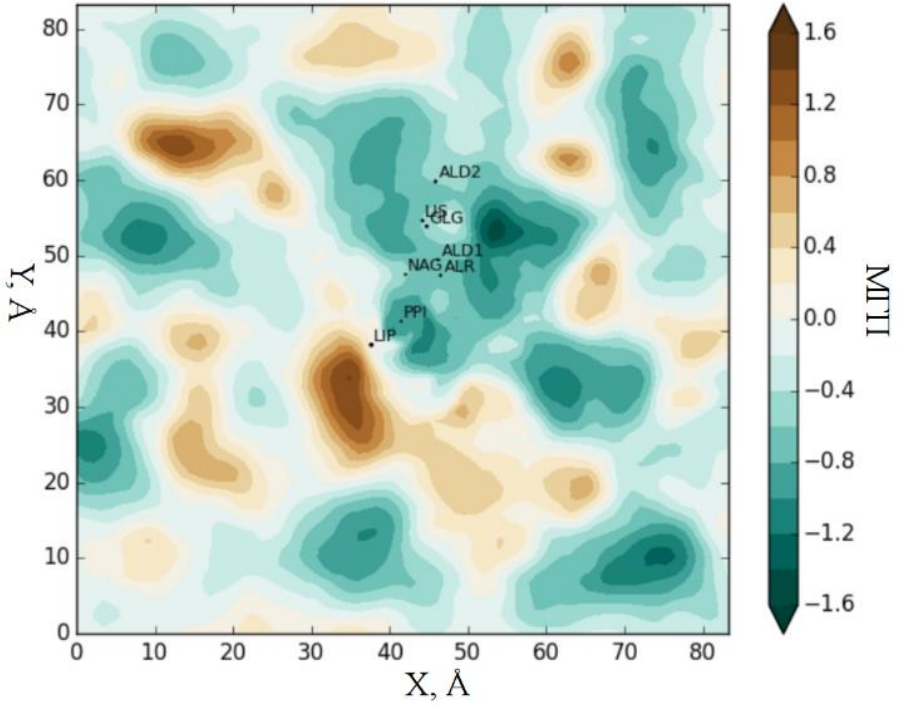
Пирофосфатная группа принимает три основных конформации, отличающихся друг от друга взаимным расположением головки и хвоста молекулы.

В ходе МД угол принимает значения равные 63±13° (кластер 1), −61±12° (кластер 2) и 176±10° (кластер 3).

Локальные свойства мембраны с липидом-II



А)



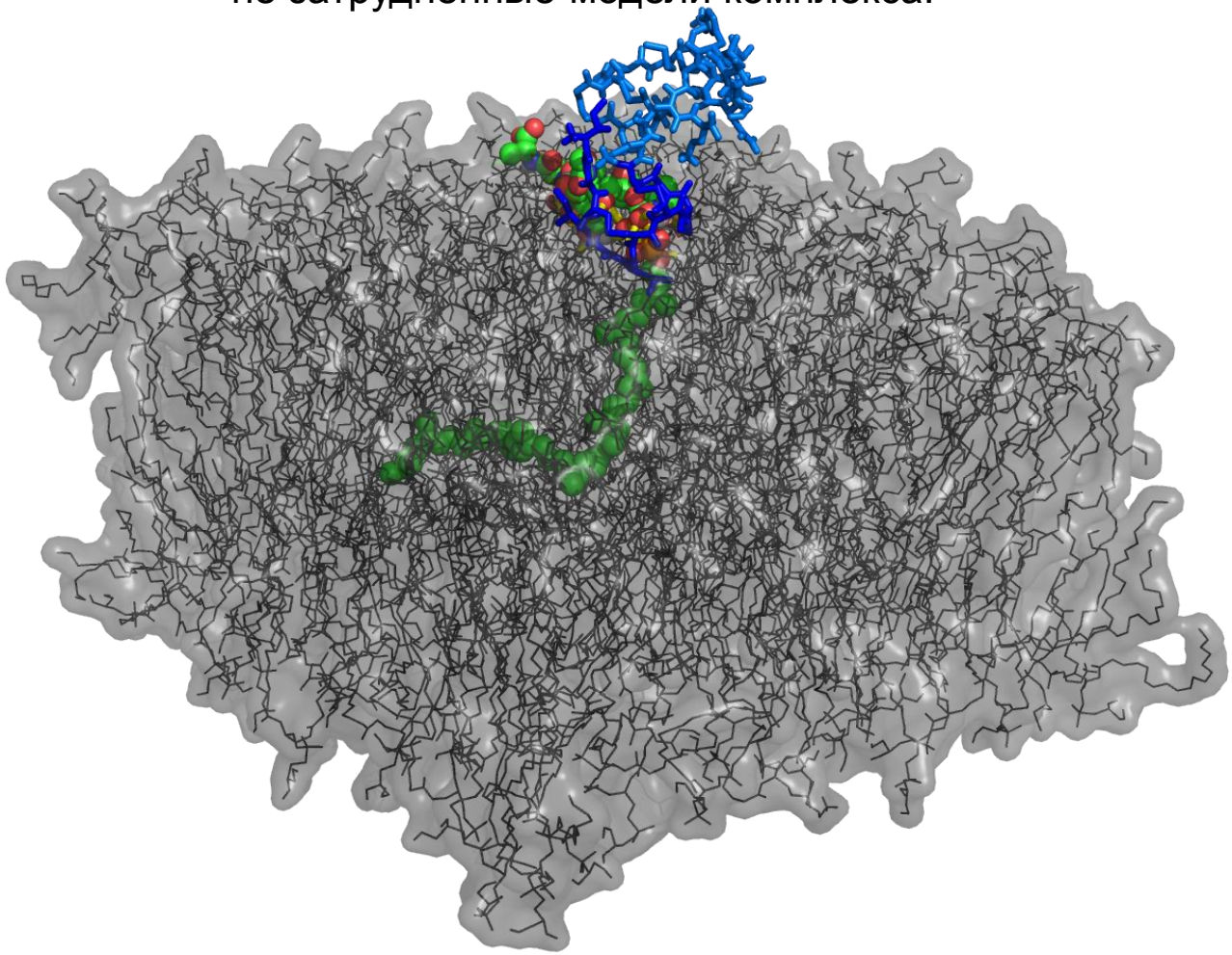
Б)

А – Карта усредненных по времени высот поверхности липидного бислоя вблизи молекулы липида-II. Цветовая шкала отражает рельеф поверхности: синий цвет соответствует локальным углублениям, красный – возвышенностям;

Б – пространственное распределение среднего по траектории МД молекулярного гидрофобного потенциала поверхности. Коричневый цвет соответствует областям с гидрофобными свойствами, голубой – гидрофильными. На картах отмечено усредненное положение частей молекулы липида-II

Комплекс низин/липид-II в мембране

Совмещением структур комплекса с выбранными состояниями липида-II в мембране по пирофосфатной группе в большинстве случаев были получены потенциально возможные, стерически не затрудненные модели комплекса.



Расчет МД 1000 нс показал стабильность полученных таким образом комплексов на поверхности бислоя.

Выводы

1. **Найдено 5 возможных конформаций «ловушки» в воде**

   NH-группы основной цепи кольца A строго ориентированы, тогда как кольцо B сильно подвижно.

2. **Липид-II в мембране находится в трех конформациях**

   Конформации различаются между собой поворотом вокруг оси P — P в пирофосфатной группе, а также ее положением относительно поверхности бислоя

3. **Две из найденных в мембране форм липида-II являются потенциально подходящими для захвата «ловушкой»**

4. **ЛипидII вместе с окружающими его липидами мембраны образуют специфическую платформу, распознаваемую лантибиотиками как сайт связывания**

5. **Получена предварительная модель комплекса низина с липидом-II в липидном бислое**

Спасибо за внимание!