

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ СИСТЕМ: ОТ ИНТЕРПРЕТАЦИИ К ПРОГНОЗИРОВАНИЮ

Хренова М.Г.

Химический факультет МГУ имени М.В. Ломоносов, кафедра физической химии

С развитием суперкомпьютерных технологий появляются возможности моделировать процессы в ферментах и фоторецепторных белках, используя методы квантовой теории и в то же время включая в рассмотрение большое число молекулярных групп. Это позволяет надёжно интерпретировать экспериментальные данные, также становится возможным решение важной задачи прогнозирования свойств новых биохимических систем и способов их модификации. В работе применяются современные методы суперкомпьютерного молекулярного моделирования, включая методы квантовой химии, комбинированный метод квантовой механики / молекулярной механики (КМ/ММ) и метод молекулярной динамики. Предложенный подход предполагает построение полноатомной модели на основании имеющихся данных рентгеноструктурного анализа, проведение молекулярного моделирования для интерпретации всех известных для рассматриваемой системы экспериментальных данных. Если выбранная модель адекватно описывает экспериментальные данные с требуемой точностью, на следующем этапе предлагаются молекулярные модификации, которые уже впоследствии проверяются экспериментально.

В докладе будут рассмотрены примеры применения выбранных подходов: разработка ингибиторов матричной металлопротеиназы MMP-2, являющихся прототипами терапевтических средств борьбы с онкологическими заболеваниями [1,2] и модификация сенсора на каспазу-3, состоящего из флуоресцентного белка TagRFP и хромопротеина KFP, для улучшения его характеристик [3].

[1] Khrenova M.G., Savitsky A.P., Topol I.A., Nemukhin A.V. Exploration of the zinc finger motif in controlling activity of matrix metalloproteinases // J. Phys. Chem. B – 2014. – V. 118. – P. 13505–13512.

[2] Khrenova M.G., Nemukhin A.V., Savitsky A.P. Computational characterization of ketone-ketal transformations at the active site of matrix metalloproteinases // J. Phys. Chem. B – 2014. – V. 118. – P. 4345–4350.

[3] Khrenova M., Topol I., Collins J., Nemukhin A. Estimating orientation factors in the FRET theory of fluorescent proteins: The TagRFP-KFP pair and beyond // Biophys. J. – 2015. – V. 108. – P. 126–132.