

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МОЛЕКУЛ ЛАКТАТДЕГИДРОГЕНАЗЫ И БИОГЕННЫХ АМИНОВ

Наквасина М.А., Жидконожкина М.Б., Артюхов В.Г.

Воронежский государственный университет,
Биолого-почвенный факультет, кафедра биофизики и биотехнологии,
Россия, 394006, г. Воронеж, Университетская пл., 1
Тел.: (4732)-208-981, факс: (4732)208-852,
E-mail: artyukhov@bio.vsu.ru

Методы докинга и молекулярной динамики были применены для исследования процессов взаимодействия молекул лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и биогенных аминов (серотонина, адреналина, дофамина, гистамина). Молекулярный докинг выполнялся с помощью программ AutoDock 4.0, AutoDock Vina и Hex 5.1. Расчет молекулярной динамики комплекса ЛДГ и серотонина был произведен при помощи программы GROMACS 4.0.3. С использованием сведений о структуре ЛДГ из банка данных RCSB созданы пространственная модель молекулы ЛДГ (полипептидная цепь М) в комплексе с НАД и пируватом, а также модели комплексов биогенных аминов с молекулой ЛДГ.

Методом докинга найдены кластеры возможных положений аминов, обладающие оптимальной энергией взаимодействия с молекулой ЛДГ. Выявлены аминокислотные остатки белка, с наибольшей вероятностью участвующие в образовании связей с биогенными аминами и рассчитаны характерные величины энергии этих связей. Установлено, что при формировании комплекса ЛДГ – биогенный амин не образуются ковалентные связи, но возникают водородные связи и ван-дер-ваальсовы взаимодействия.

В предложенной модели комплекса молекула биогенного амина располагается у входа в активный центр фермента, экранируя аминокислотные остатки, непосредственно участвующие в ферментативных реакциях ЛДГ (в частности, His-195), что обеспечивает фотопротекторный эффект исследуемых соединений по отношению к молекулам белка. Показано, что сайты связывания серотонина, дофамина и адреналина с молекулой фермента очень близки, но отличны от оптимального положения гистамина в комплексе. Обнаружено, что расположение сайта связывания биогенного амина у апоформы ЛДГ отлично от положения у холофермента. Сайты связывания пирувата и биогенных аминов с ЛДГ являются идентичными.

Метод молекулярной динамики был использован для расчета параметров динамического поведения системы ЛДГ – серотонин, характеризующих конформационную подвижность образующегося комплекса.

Результаты проведенных исследований уточняют и дополняют представления о механизмах фотопротекторного действия биогенных аминов по отношению к молекулам лактатдегидрогеназы, полученные в нашей лаборатории методами люминесценции, а также спектрофотометрии в УФ- и ИК-областях спектра.