



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ
им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова
Российской академии наук
Отдел структурной биологии
Лаборатория моделирования биомолекулярных систем

Структурно-динамические характеристики лантибиотиков НИЗИНОВОГО ТИПА В ВОДЕ: исследование *in silico*

Тальдаев А.Х.¹, Панина И.С.^{2,3}, Ефремов Р.Г.^{2,3,4}

¹Институт фармации им. А.П. Нелюбина, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

²Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

³НИУ «Высшая школа экономики»

⁴Московский физико-технический институт (НИУ)

6 апреля 2021 года, Москва

Липид II

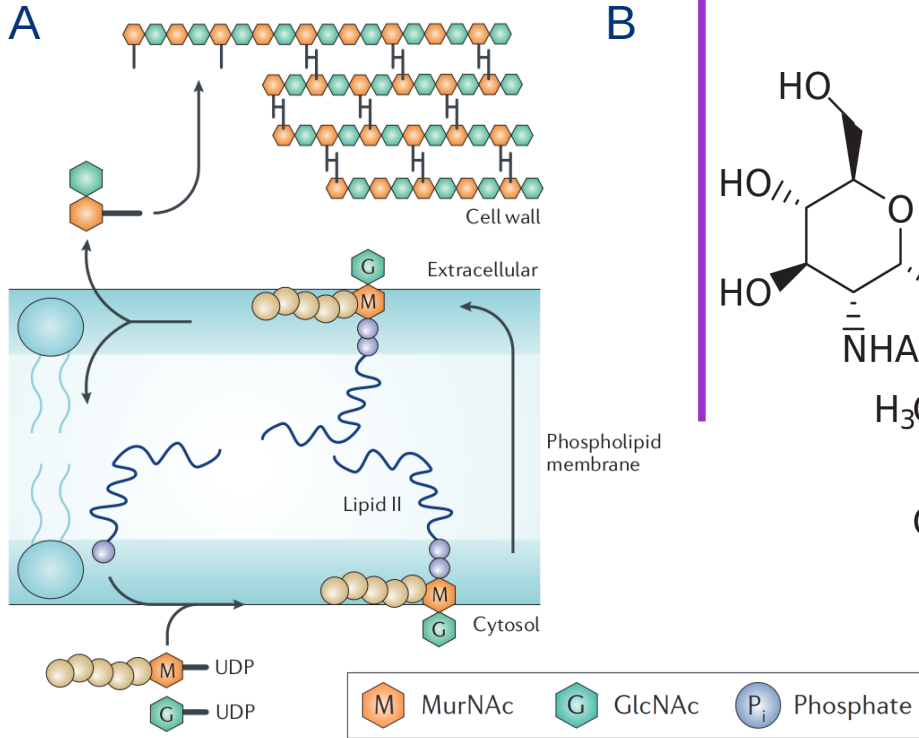
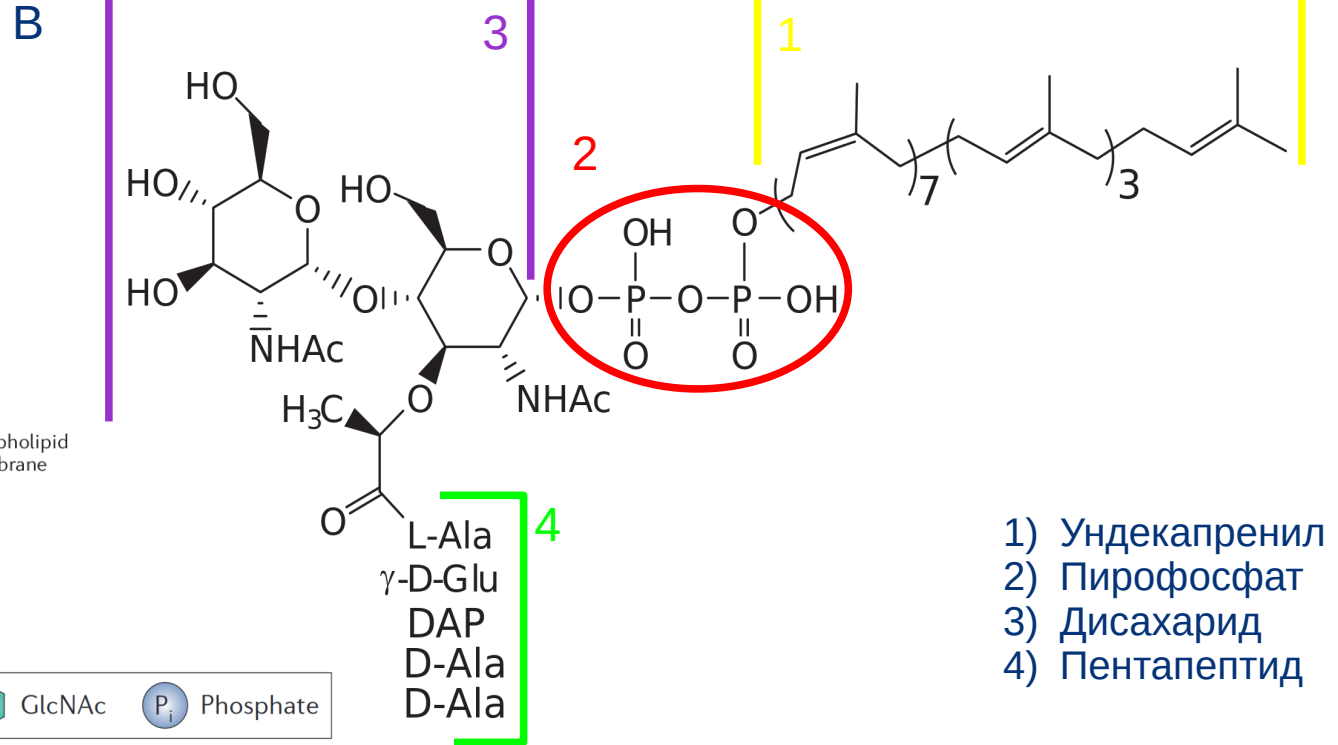


Схема биосинтеза пептидогликана
клеточной стенки бактерий



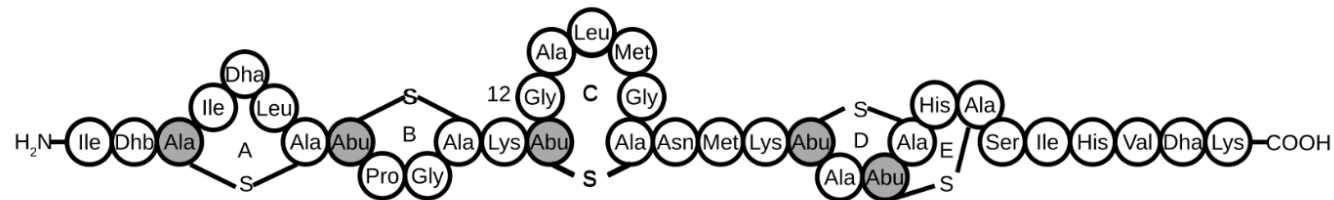
- 1) Ундекапренил
- 2) Пирофосфат
- 3) Дисахарид
- 4) Пентапептид

Структурная формула
липида II

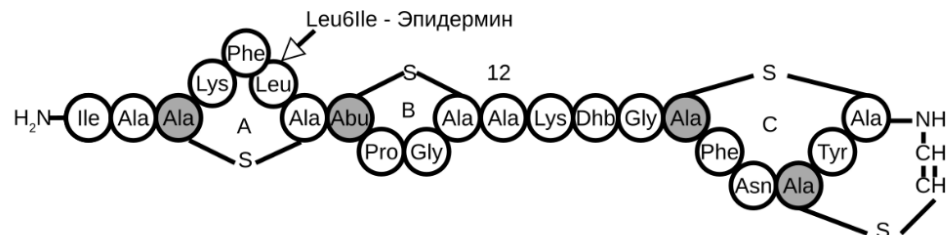
Лантибиотики

Лантибиотики представляют собой посттрансляционно модифицированные катионные антимикробные пептиды, содержащие неканонические аминокислотные остатки, например, лантионин, метиллантионин, дегидроаминобутерин, дегидроаланин и т.д.

Низин



Галлидермин



Ala-S-Ala — лантионин, Abu-S-Ala — метиллантионин,
 Dha — дегидроаланин, Dhb — дегидроаминобутерин.
 Серым цветом показаны D-аминокислоты.

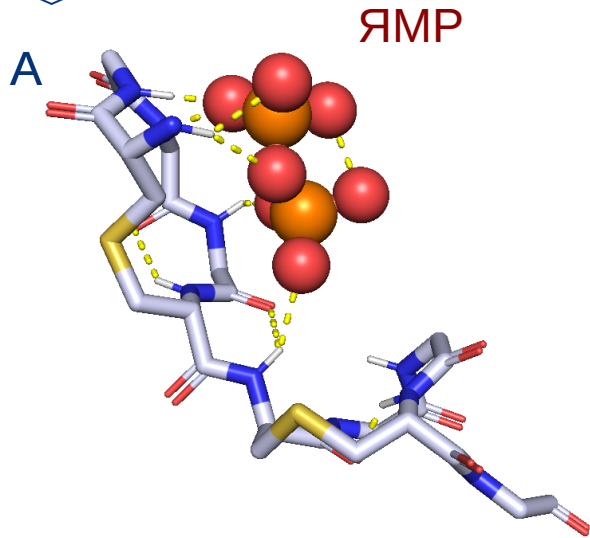
Активность лантибиотиков
 на *L. lactis* subsp. *cremoris* HP [2]

Лантибиотик	МИК* (мкМ)
Низин	0,048
Галлидермин	0,005
Эпидермин	0,002

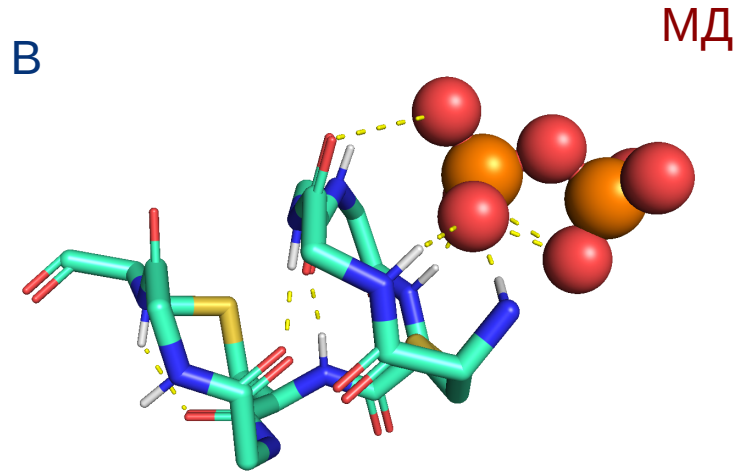
*МИК — Минимальная ингибирующая концентрация

[1] Bonelli, Raquel Regina, et al. "Insights into in vivo activities of lantibiotics from gallidermin and epidermin mode-of-action studies." *Antimicrobial agents and chemotherapy* 50.4 (2006): 1449-1457.

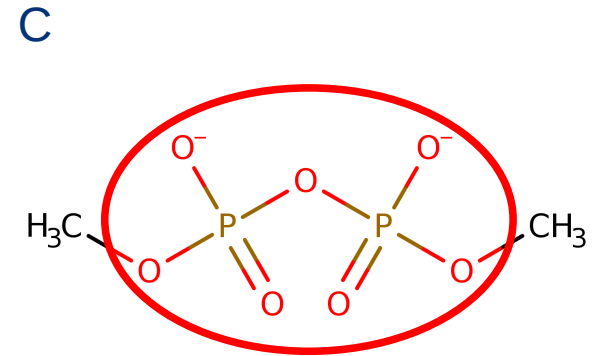
Комплекс низин: липид II



Комплекс низина с липидом II в ДМСО (PDB ID: 1WCO) [1]



Ранее показанная конформация «ловушки» низина₁₋₁₁ в водном окружении [2]



Структурная формула иона диметилпирофосфорной кислоты (ДМПФ)

[1] Hsu, Shang-Te D., et al. "The nisin-lipid II complex reveals a pyrophosphate cage that provides a blueprint for novel antibiotics." Nature structural & molecular biology 11.10 (2004): 963-967.

[2] Panina, Irina, et al. "Environmental and dynamic effects explain how nisin captures membrane-bound lipid II." Scientific reports 10.1 (2020): 1-14.



Цель и задачи

Цель исследования

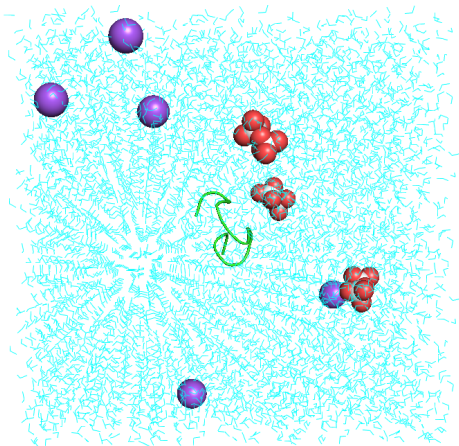
С целью дизайна новых антибиотиков установить структурно-динамические характеристики низина₁₋₁₂, галлидермина₁₋₁₂ и эпидермина₁₋₁₂ в присутствии и без ионов ДМПФ, имитирующими основную детерминанту связывания липида II, методом молекулярной динамики (МД).

Задачи исследования

- 1) Изучение конформационных ансамблей лантибиотиков
- 2) Сравнение лантибиотиков между собой



Материалы и методы



Пример модельной системы

NPT продуктивная МД
(500 нс с $dt=2$ фс)

NPT равновесная МД
(200 пс с $dt=1$ фс)

Получение топологий для
антибиотиков₁₋₁₂ в
модифицированном силовом
поле GROMOS 43a2x

Сольватация системы
(модель воды - SPC)

Добавление противоионов до
нейтрального заряда системы

Минимизация системы методом
наискорейшего спуска
(5000 шагов)

Схема эксперимента

- 1) в присутствии ионов ДМПФ
- 2) при отсутствии ионов ДМПФ

по 5 независимых стартов для
антибиотиков₁₋₁₂ с/без ионов ДМПФ

Параметры моделирования

$T=315$ К

$P=1$ бар

Использовали алгоритм LINCS

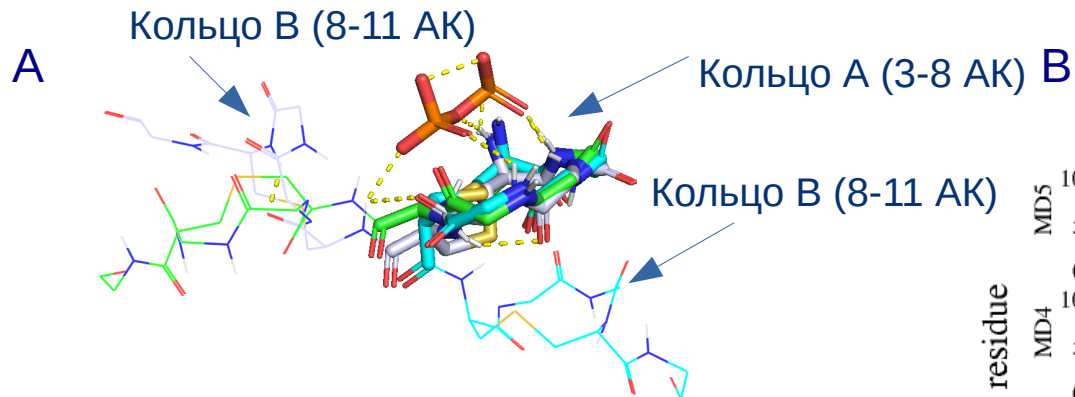
Радиус отсечки по нековалентным
взаимодействиям: 0,12 нм

Термостат:

метод пересчета скоростей

Баростат: Берендсена

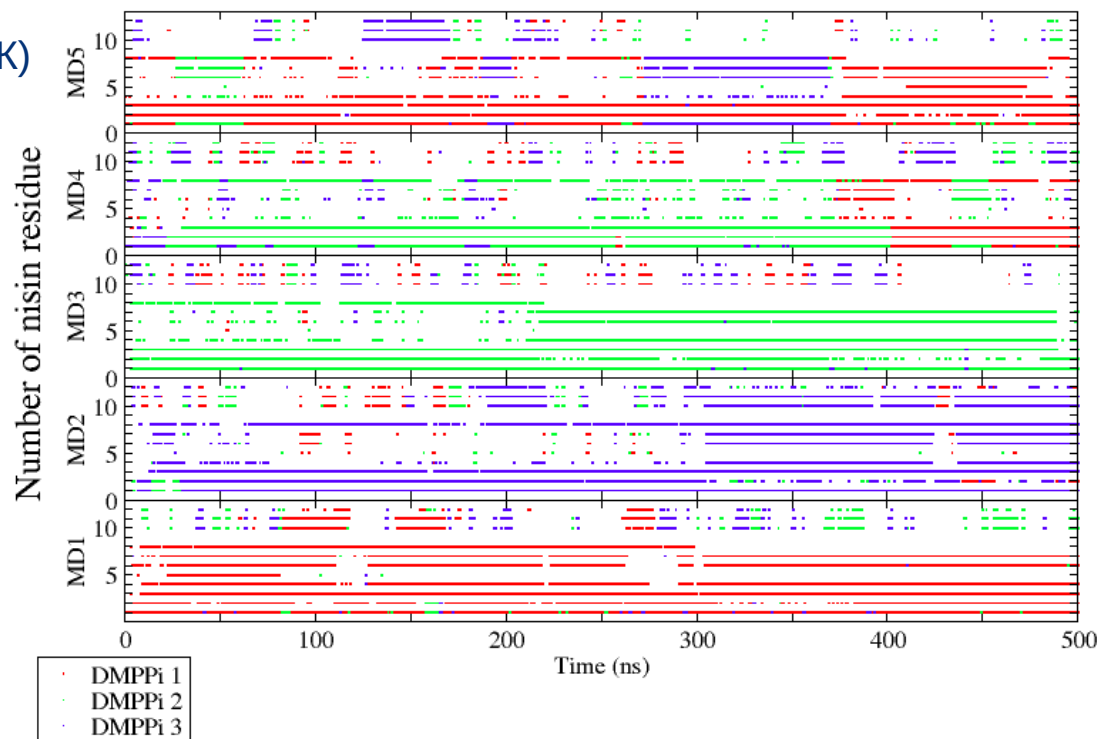
Результаты: низин₁₋₁₂



Время существования конформаций в течение времени моделирования (%)	
	≈56
	≈28
	ЯМР (PDB ID: 1WCO)

A. Суперпозиция по кольцу А конформаций низина₁₋₁₂

B. Карта межмолекулярных водородных связей между низином₁₋₁₂ и ионами ДМПФ

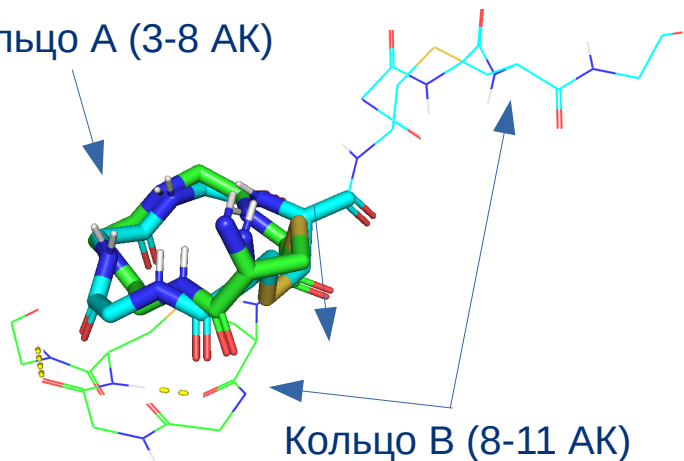




Результаты: галлидермин₁₋₁₂

Кольцо А (3-8 АК)

A



Кольцо В (8-11 АК)

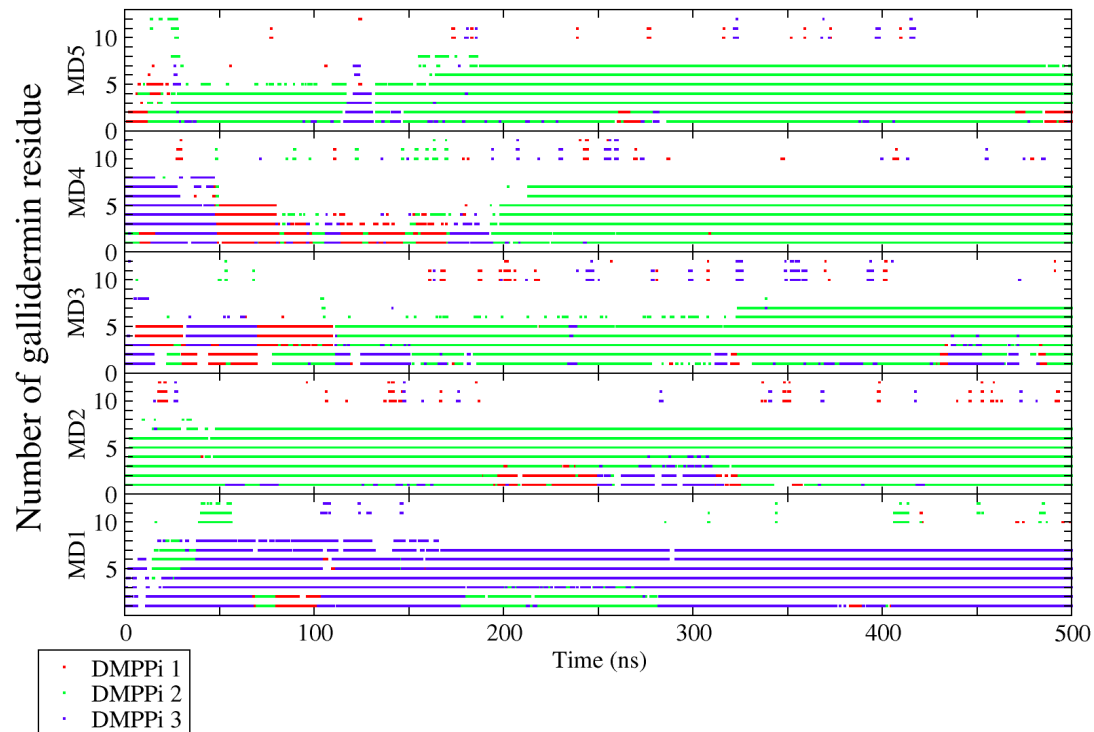
Время существования кластеров
в течение времени моделирования (%)

	≈85
	≈9

A. Суперпозиция по кольцу А наиболее вероятных конформаций галлидермина₁₋₁₂

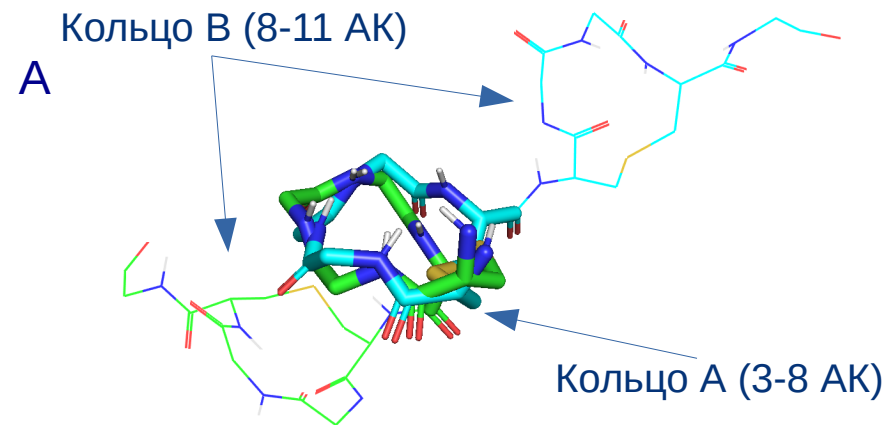
В. Карта межмолекулярных водородных связей между галлидермином₁₋₁₂ и ионами ДМПФ

B





Результаты: эпидермин₁₋₁₂



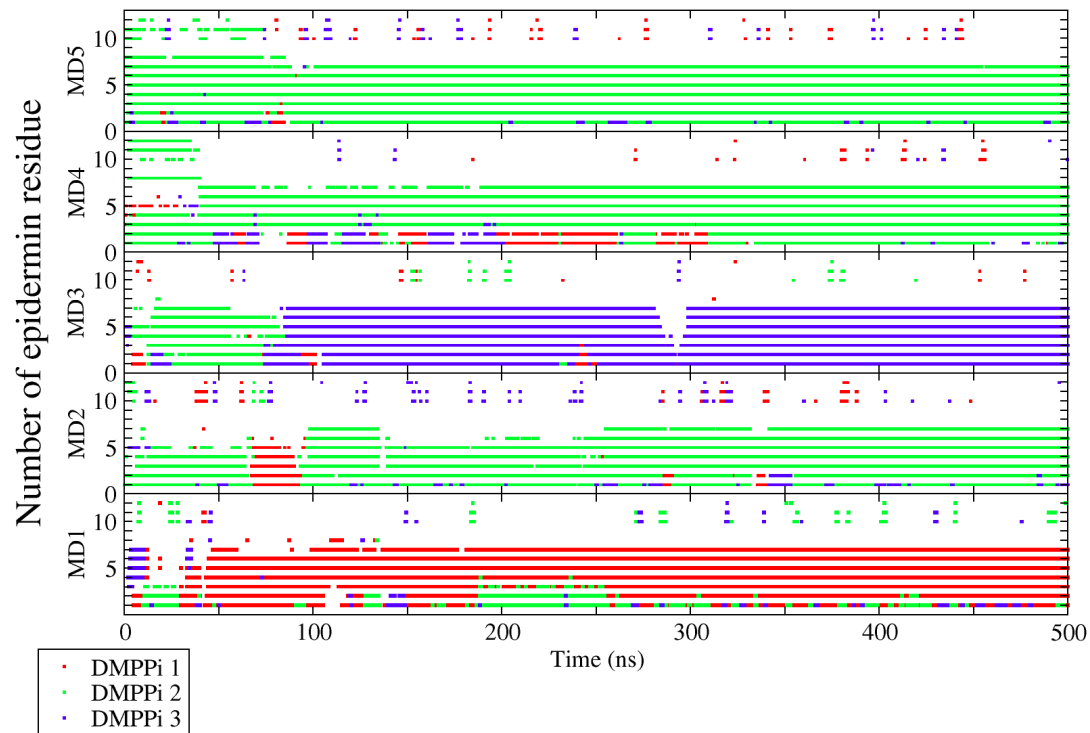
Время существования кластеров
в течение времени моделирования (%)

■	≈89
■	≈7

А. Суперпозиция по кольцу В наиболее вероятных конформаций эпидермина₁₋₁₂

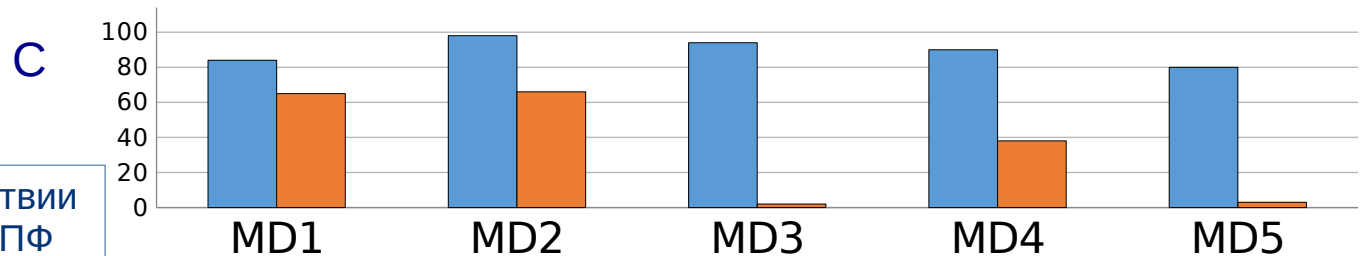
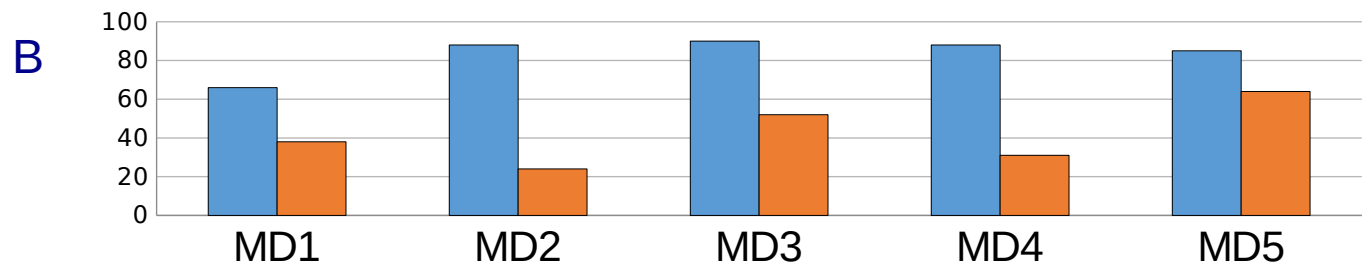
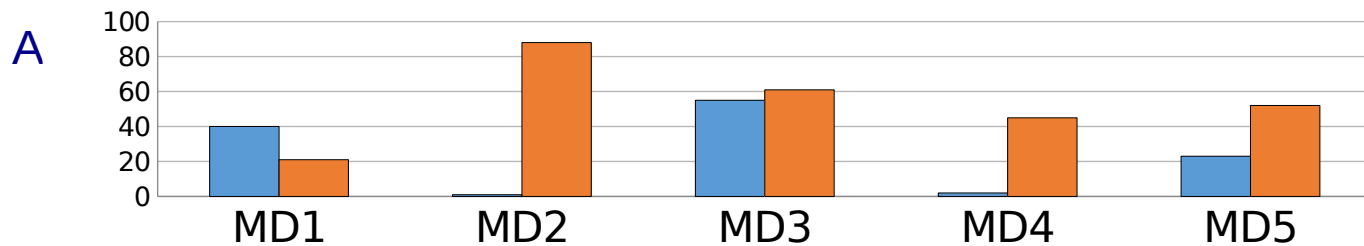
В. Карта межмолекулярных водородных связей между эпидермином₁₋₁₂ и ионами ДМПФ

В

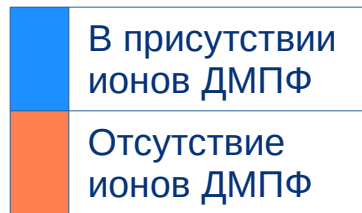




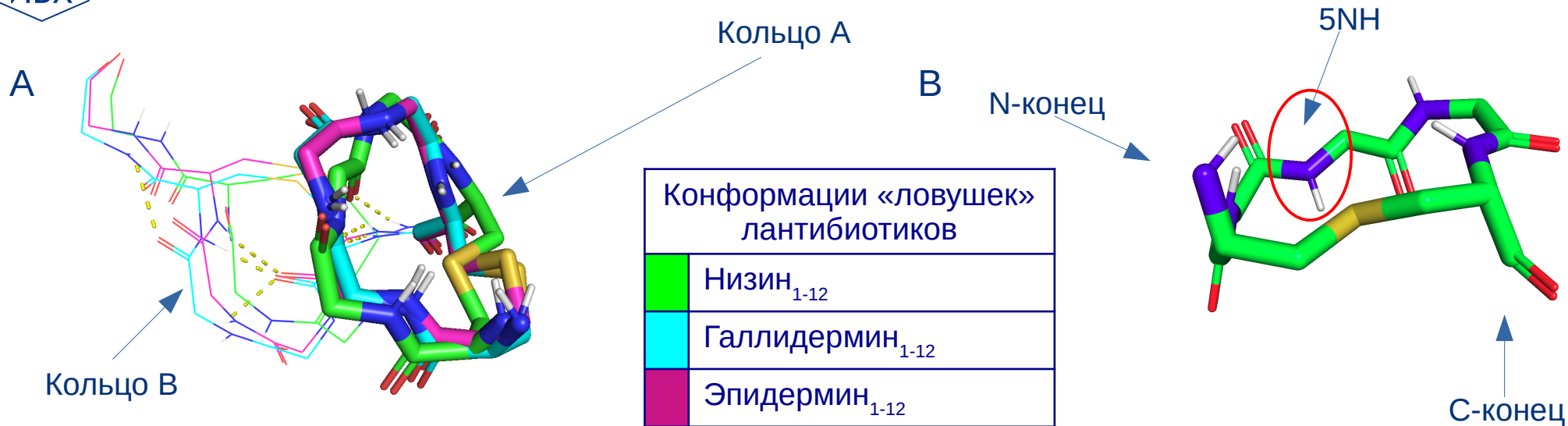
Результаты: «ловушки»



А — время существования «ловушки» низина₁₋₁₂ (%),
В — галлидермина₁₋₁₂ (%), С — эпидермина₁₋₁₂ (%)



Результаты: «ловушки»



Лантибиотик	Время существования «ловушки» (%)	Расстояние между центрами масс колец А и В (Å)	Число внутримолекулярных Н-связей	$\varphi_5(^{\circ})$
Низин ₁₋₁₂	28	1,3	2	168
Галлидермин ₁₋₁₂	85	1,3	3	-68
Эпидермин ₁₋₁₂	89	1,3	3	-66



Выводы

- 1) Наибольшее число межмолекулярных водородных связей с ионом ДМПФ, имитирующим основную детерминанту связывания липида II, образуется в конформации «ловушки», которая обнаружена у всех лантибиотиков низинового типа.
- 2) Аминокислотный состав существенно влияет на образование и время существования конформации «ловушки». Формирование этой конформации затруднено у низина₁₋₁₂ по сравнению с галлидермином₁₋₁₂/эпидермином₁₋₁₂.
- 3) Наличие ионов ДМПФ индуцирует сдвиг конформационного равновесия в сторону большей заселенности конформации «ловушки».



Спасибо за внимание!