

Моделирование *in silico* пространственной структуры и функции человеческой гиалурон-синтазы 2

Научный руководитель – Иванков Дмитрий Николаевич

Петров Д.А.¹, Коробов А.Ю.², Беседовская З.В.³

1 - Российский химико-технологический университет имени Д.И. Менделеева, Факультет химико-фармацевтических технологий и биомедицинских препаратов (ХФТ), Москва, Россия, E-mail: dpsi38@yandex.ru; 2 - Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия, E-mail: Artemii.Korobov@skoltech.ru; 3 - Сколковский институт науки и технологий, Москва, Россия, E-mail: zлата.besedovskaia@skoltech.ru

Воспаление, образование и некроз злокачественных опухолей, заболевания белого вещества, функционирование суставов и хрящей - эти физиологические процессы в организме человека очень важно изучать с целью поиска методов терапии. Одним из медиаторов вышеперечисленных процессов является гиалуроновая кислота. Изменение содержания гиалуроновой кислоты в биологических жидкостях, а также нарушение гомеостаза её молекулярной массы, является маркёром многочисленных патологий.

Объектом исследования является человеческая гиалурон-синтаза 2 (далее HAS-2). Гиалурон-синтазы - это ферменты, синтезирующие гиалуроновою кислоту из УДФ-глюкуроновой кислоты и УДФ-N-ацетилглюкозамина. На настоящий момент существует только одна гиалурон-синтаза, пространственная структура которой была экспериментально определена. Это гиалурон-синтаза вируса хлореллы *Paramecium bursaria Chlorella virus Cv-2* (далее Cv-HAS) [2].

Были экспериментально охарактеризованы ряд потенциальных ингибиторов HAS-2: 4-метилумбеллиферон, девять его производных и три ингибитора хитин-синтазы [4]. Цель работы - смоделировать *in silico* пространственную структуру HAS-2 на основе пространственной структуры Cv-HAS, изучить ингибирующую способность предложенных [4] веществ, а также изучить влияние известных для HAS-2 посттрансляционных модификаций [1][3] на связывание нативных лигандов и ингибиторов.

В начале работы были получены две модели пространственной структуры HAS-2: одна - в результате гомологического моделирования на шаблоне Cv-HAS, и другая - на основе аминокислотной последовательности при помощи нейронной сети, в базу данных которой была предварительно добавлена пространственная структура Cv-HAS. Изучили поведение каждой из моделей в гидратированном липидном бислое из ПОФЭ методом молекулярной динамики. Для изучения функции HAS-2 выбрали по одной наиболее стабильной структуре для каждой из моделей.

Методом молекулярного докинга изучили связывание HAS-2 с нативными лигандами и предложенными [4] ингибиторами. Изучили механизм действия ингибиторов HAS-2: мы предполагаем, что данные вещества ингибируют связывание UDP-GlcNAc, не влияя при этом на связывание UDP-GlcA. Изучили влияние четырёх описанных в литературе ПТМ [1][3] на связывание нативных лигандов и ингибиторов.

Выражаем благодарность к.ф.-м.н., ст. преп. Дмитрию Николаевичу Иванкову и к.х.н., проф. Юрию Васильевичу Котелевцеву.

Работа выполнена в Центре молекулярной и клеточной биологии Автономной некоммерческой образовательной организации высшего образования "Сколковский институт науки и технологий".

Источники и литература

- 1) Kasai K. et al. Phosphorylation of Thr328 in hyaluronan synthase 2 is essential of hyaluronan synthesis // Biochemical and Biophysical Research Communications. - 2020. - Vol. 533 (4). - P. 732-738.
- 2) Maloney F.P. et al. Structure, substrate recognition and initiation of hyaluronan synthase // Nature. - 2022. - Vol. 604 - P. 195-215.
- 3) Melero-Fernandez de Mera R.M. et al. Effects of mutations in the post-translational modification sites on the trafficking of hyaluronan synthase 2 (HAS2) // Matrix Biology. - 2019. - Vol. 80. - P. 85-103.
- 4) Tsitrina A.A. et al. Inhibition of hyaluronan secretion by novel coumarin compounds and chitin synthesis inhibitors // Glycobiology. - 2021. - Vol. 31 (8). - P. 959-974.