

Побойнев В. В.

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЙ ТРЕТИЧНОЙ СТРУКТУРЫ БОЛЬШОГО ПРИОННОГО БЕЛКА ЧЕЛОВЕКА ПРИ БОЛЕЗНИ КРЕЙТЦФЕЛЬДТА-ЯКОБА

Научные руководители: Барковский Е. В., Хрусталёв В. В.

Актуальность и научная новизна. Более чем 30 мутаций известных в гене PRNP было обнаружено среди людей с семейными прионными заболеваниями, к которым относится классический вариант болезни Крейтцфельдта-Якоба (sCJD), болезнь Герстмана-Страусслера-Шейнкера, фатальная семейная бессонница. Мутации в данном гене были выявлены также у заболевших без семейной истории прионного заболевания. Данные болезни связаны с переходом нормальной формы (PrP^C) большого прионного белка человека в патологическую (PrP^{SC}). Хотя 3D структура PrP^{SC} до сих пор не получена, но согласно результатам анализа спектров кругового дихроизма установлено, что в патологической форме содержится больше аминокислотных остатков в бета-тяжах, которые, по-видимому, возникают на месте нормальной альфа-спирали. Прионные болезни являются неизлечимыми и всегда заканчиваются летальным исходом.

Цели работы: выяснить, как изменяется третичная структура большого прионного белка человека при мутациях, приводящим к болезни Крейтцфельдта-Якоба; выяснить возможные механизмы образования бета-структуры при данном заболевании.

Объект и методы исследования. Объектом исследования в данной работе выступали третичные структуры большого прионного белка человека. В работе был использован классический метод моделирования третичных структур белков под названием «SWISS MODEL», а также сервер «PIC» для определения характера взаимодействий между аминокислотными остатками. Оригинальные алгоритмы, разработанные на кафедре общей химии БГМУ, существенно дополнили сведения о взаимодействиях между аминокислотными остатками и их изменениях в результате мутаций, ассоциированных с прионными болезнями. Алгоритм «SSPT» способен предсказывать вторичную структуру, включая особые аминокислотные мотивы, часто расположенные на концах альфа-спиралей и бета-тяжей. Такие мотивы с высокой долей вероятности образуют N- и C-кэпы данных элементов вторичной структуры. Аминокислотные замены в них могут существенно влиять на стабильность альфа-спиралей и бета-тяжей. Алгоритм «PDB INTERACTIONS» предназначен для измерения расстояний между атомами в трёхмерной структуре белка. Применялся и алгоритм SSP, который работает не с PDB файлами, а с аминокислотной последовательностью белков.

Полученные результаты и выводы:

1. Определено влияние каждой мутации в большом прионном белке человека на третичную структуру данного белка.
2. Определены возможные механизмы образования бета-амилоида при болезни Крейтцфельдта-Якоба.

Уровень внедрения: кафедра общей химии БГМУ, кафедра биоорганической химии БГМУ.