

**В. В. Побойнев**

## **ДОКИНГ ПЕПТИДОВ С ПРИОННЫМ БЕЛКОМ ЧЕЛОВЕКА**

**Научный руководитель канд. биол. наук, доц. В. В. Хрусталёв**

*Кафедра общей химии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Резюме.** *Определены все возможные области связывания пептидов, соответствующих С-концу второй (пептид 179-193) и N-концу третьей (пептид 200-214) альфа-спиралей, с большим прионным белком человека, из них выделены наиболее вероятные.*

**Ключевые слова:** *большой прионный белок человека, пептид, альфа-спираль.*

**Resume.** *All probable regions of binding small peptides, corresponding to the C-end of second alpha-helix (peptide 179-193) and to the N-end of the third alpha helix (peptide 200-214) alpha-helices, with major human prion protein are determined in this paper, the most probable regions has been found.*

**Keywords:** *major human prion protein, peptide, alpha-helix.*

**Актуальность.** Актуальность данной работы связана с тем, что механизмы образования бета-амилоида при прионных заболеваниях до сих пор не установлены. Существуют две модели прионного перехода из нормальной формы в патологическую: гетеродимерная и полимеризационная. Но обе эти модели не оговаривают возможность протеолиза PrP<sup>C</sup> и последующего связывания альфа-спиральных прионных белков с короткими пептидами, соответствующими структурно неустойчивым областям этого белка. Можно предположить, что пептиды, соответствующие наиболее структурно неустойчивым областям прионного белка согласно вероятностным методам предсказания вторичной структуры (С-конец второй альфа-спирали и N-конец третьей альфа-спирали [1]), могут взаимодействовать с PrP<sup>C</sup> и снижать энергетический барьер для его перехода в PrP<sup>Sc</sup>. При этом альфа-спирали должны располагаться в составе комплекса таким образом, чтобы облегчался переход от взаимодействующих альфа спиралей к межмолекулярной бета-структуре: или параллельно, или антипараллельно.

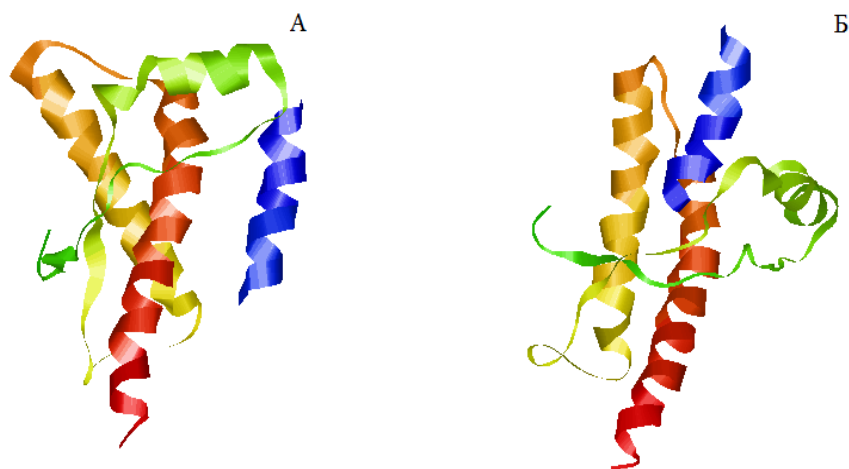
**Цель:** определение возможности образования комплексов прионного белка человека и пептидов, соответствующих его С-концу второй и N-концу третьей альфа-спирали, способствующих структурному переходу от взаимодействующих альфа-спиралей к межмолекулярной бета-структуре.

**Материалы и методы.** В данной работе в качестве рецептора использована третичная структура большого прионного белка человека. Идентификатор этого белка в Protein Data Bank – 1HJM ([www.pdb.org](http://www.pdb.org)). В качестве лигандов использованы модели пептидов, соответствующие С-концу второй и N-концу третьей альфа-спирали большого прионного белка человека, а также сам полноразмерный белок. С помощью сервера Swiss Model (<http://swissmodel.expasy.org>) [2] были получены 3D-модели коротких пептидов, соответствующих С-концу второй (аминокислотные остатки 179-193) и N-концу третьей (200-214) альфа-спирали большого прионного

«Студенты и молодые учёные Белорусского государственного медицинского университета –  
медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь»

белка человека. Затем был проведён докинг вышеуказанных пептидов к большому прионному белку человека. Для проведения докинга использовались алгоритмы hex dock 8.0.0 (<http://hexserver.loria.fr>) и patch dock [3]. С помощью алгоритма hex dock 8.0.0 можно проводить докинг по трём параметрам: форма, электростатические взаимодействия и DARS. В данной работе были использованы все три параметра. Алгоритм patch dock при работе учитывает только форму белков. Для определения аминокислот, за счёт которых происходит образование комплекса белок-пептид, использовался алгоритм Protein Interactions Calculator (<http://pic.mbu.iisc.ernet.in>) [4].

**Результаты и их обсуждение.** Алгоритм hex dock 8.0.0 определил сто наиболее вероятных моделей связывания пептидов 179-193 и 200-214 с большим прионным белком человека. В результате анализа полученных моделей было выяснено, что первая альфа-спираль никогда не участвует в связывании пептида в параллельном или антипараллельном положении. Вторая и третья альфа-спирали, как правило, образуют с пептидами 179-193 и 200-214 комплексы в положении «крест-накрест». Но также получены комплексы белок-пептид, в которых пептид 179-193 находится в антипараллельном (в трёх из ста моделей) положении с третьей альфа-спиралью большого прионного белка человека (рисунок 1А). В одном из ста наиболее вероятных комплексов вторая альфа-спираль находится в антипараллельном положении с пептидом 200-214 (рисунок 1Б).



**Рисунок 1** – Наиболее склонные к альфа-бета переходу модели взаимодействия пептида 179-193 (А) и 200-214 (Б) с большим прионным белком человека. Синий цвет – пептид 179-193 (А) и пептид 200-214 (Б); зелёный цвет – первая альфа-спираль; оранжевый цвет – вторая альфа-спираль; красный цвет – третья альфа-спираль

**Заключение.** Определены возможности образования комплексов прионного белка человека и пептидов, соответствующих его второй и N-концу третьей альфа-спирали, способствующих структурному переходу от взаимодействующих альфа-спиралей к межмолекулярной бета-структуре. Также выявлены все возможные области связывания полученных пептидов с большим прионным белком человека, из них выделены наиболее вероятные. Выяснено, что первая альфа-спираль

«Студенты и молодые учёные Белорусского государственного медицинского университета –  
медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь»

большого прионного белка человека не участвует в связывании пептидов, соответствующих второй (пептид 179-193) и третьей (пептид 200-214) альфа-спиралям. Как пептид, соответствующий С-концу второй альфа-спирали прионного белка (аминокислотные остатки 179-193), так и пептид, соответствующий N-концу третьей альфа-спирали (200-214), с большей вероятностью образуют контакты с соответствующими областями полноразмерного белка в положении «крест-накрест», чем в параллельном или антипараллельном состоянии. Варианты, в которых короткие пептиды, соответствующие С-концу второй и N-концу третьей альфа-спирали, связываются с соответствующими структурно неустойчивыми фрагментам полноразмерного белка в антипараллельном положении, немногочисленны, но возможны. Проведенные в настоящей работе эксперименты подтвердили, что, если в процессе протеолиза нормальной формы прионного белка могут образовываться короткие пептиды, соответствующие структурно неустойчивым (по данным вероятностных алгоритмов) альфа-спиральным фрагментам, то они (при достижении высокой концентрации) могут связываться со структурно неустойчивыми фрагментами в положениях, способствующих альфа-бета переходу. Нельзя исключить возможность того, что вторая и третья альфа-спирали нормального прионного белка могут образовывать бета-структуру друг с другом и в мономерном белке, после структурных перестроек, ослабляющих связи между этими альфа-спиралями. К факторам, в результате которых взаимное расположение альфа-спиралей (в норме спирали расположены в положении «крест-накрест») приблизится к антипараллельному, предположительно, можно отнести нагревание, разрушение дисульфидной связи Cys179-Cys214 и координацию ионов металлов [5]. Избыточное накопление продуктов протеолиза нормального прионного белка может повышать вероятность его перехода от альфа-спиральной к бета-структурной (патологической) форме.

**Информация о внедрении результатов исследования.** По результатам настоящего исследования опубликовано 2 статьи в сборниках материалов, 1 тезисы доклада, получено 2 акта внедрения в образовательный процесс (кафедра общей химии БГМУ, кафедра биоорганической химии БГМУ).

*V. V. Poboinev*

## **DOCKING PEPTIDES WITH MAJOR HUMAN PRION PROTEIN**

*Tutor associate professor V. V. Khrustalev*

*Department of general chemistry*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

### **Литература**

1. Побойнев В. В. Изменение структуры большого прионного белка человека при болезни Крейтцфельда-Якоба и фатальной семейной бессоннице / В. В. Побойнев, Е. В. Барковский, В. В. Хрусталёв // Инновации в медицине и фармации - 2013: материалы науч.-практич. конф. молодых учёных. – Минск: БГМУ. – 2013. – С. 132-140.
2. Biasini, M. SWISS-MODEL: modelling protein tertiary and quaternary structure using evolutionary information / M. Biasini, S. Bienert, A. Waterhouse, K. Arnold [et al.] // *Nucleic Acids*

«Студенты и молодые учёные Белорусского государственного медицинского университета –  
медицинской науке и здравоохранению Республики Беларусь»

Research. – 2014. – Vol. 42. – P. 252-258.

3. Ghoorah, A.W. Protein docking using case-based reasoning / A.W. Ghoorah, M. Smail-Tabbone, M.-D. Devignes, D.W. Ritchie // Proteins: Structure, Function, Bioinformatics. – 2013. – Vol. 81. – P. 2150-2158.

4. Tina, K. G. PIC: Protein interactions calculator / K. G. Tina, R. Bhadra and N. Srinivasan // Nucleic Acids Research. – 2007. – Vol. 35. – P. 473-476.

5. Migliorini, C. Copper-induced structural propensities of the amyloidogenic region of human prion protein / C. Migliorini, A. Sinicropi, H. Kozlowski [et al.] // J. Biol. Inorg. Chem. – 2014. – Vol. 19. – P. 635-645.