

В. В. Побойнев

САЙТЫ СВЯЗЫВАНИЯ КАТИОНОВ В БОЛЬШОМ ПРИОННОМ БЕЛКЕ ЧЕЛОВЕКА

**Научные руководители: д-р биол. наук, проф. Е. В. Барковский,
канд. биол. наук, доц. В. В. Хрусталёв**

Кафедра общей химии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В статье приведены и охарактеризованы все сайты связывания катионов в большом прионном белке человека. Выделен наиболее вероятный сайт связывания. Отмечены изменения третичной структуры прионного белка при связывании его с катионами.

Ключевые слова: сайт связывания, большой прионный белок человека, катион, бета-тяж.

Resume. All probable binding sites of cations in major human prion protein are presented and characterized in this paper, the most probable binding site has been found. Regions of secondary structure in which the most number of binding sites are found have been described, possible consequences of binding major human prion protein by cations are marked.

Keywords: binding-site, major human prion protein, cation, beta-sheet.

Актуальность. Механизмы образования бета-амилоида при прионных заболеваниях до сих пор не установлены [1,2]. На различных белках можно обнаружить как специфические сайты связывания для определенных катионов, так и неспецифические [1,2]. Специфические для данного вида ионов сайты связывания и прилегающие к ним области отличаются особенностями аминокислотного состава и вторичной структуры [3]. Неспецифические сайты могут связывать различные катионы исключительно за счёт полярных взаимодействий (в том случае, если данный участок белка богат аминокислотами с отрицательно заряженными боковыми цепями). Кроме того, катионы могут быть скоординированы теми анионами, которые уже образовали связи с белком [4].

Цель: установить возможные изменения третичной структуры большого прионного белка человека при взаимодействии с ионами.

Материал и методы. В данной работе была использована третичная структура большого прионного белка человека. Идентификатор этого белка в Protein Data Bank – 1NJM. Для определения сайтов связывания анионов и катионов был использован сервер BION (Binding IOns Nonspecifically). Для вычисления расстояний между ионом (гетероатомом) и атомами аминокислот использовался оригинальный алгоритм BION distances. Также в данной работе использовался оригинальный алгоритм «PDB INTERACTIONS». Этот алгоритм высчитывает расстояние между заданным атомом аминокислоты в пределах указанного расстояния до возможных соседних атомов на основании координат, указанных в PDB файле.

Результаты и их обсуждение. В результате данной работы были выявлены и охарактеризованы все сайты связывания катионов в большом прионном белке человека. Установлено, что общим наиболее вероятным сайтом связывания для катионов Be^{2+} , Mn^{2+} , Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ и K^+ является остаток Glu207

(рисунок 1), находящийся на N-конце третьей альфа-спирали большого прионного белка человека.

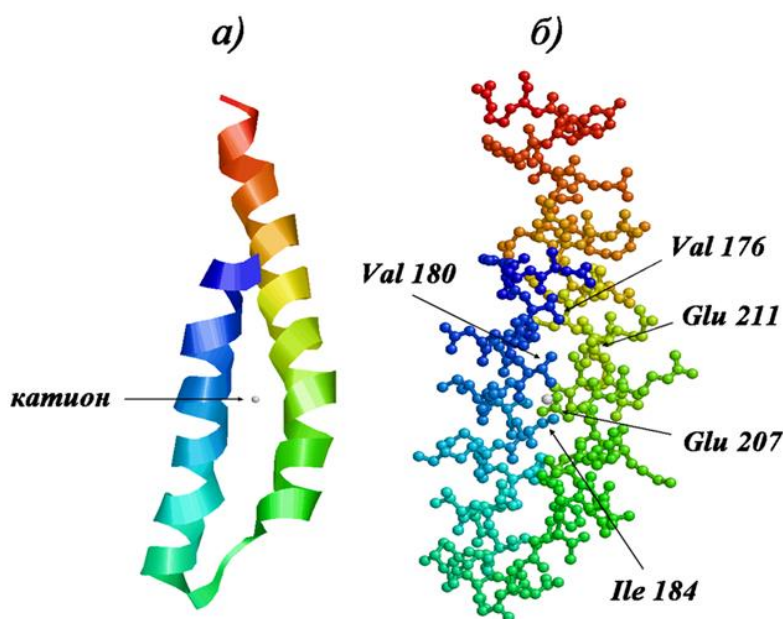


Рисунок 1 – Наиболее вероятный сайт связывания катионов на большом прионном белке человека (показан фрагмент белка, содержащий вторую и третью альфа-спирали) с иллюстрацией вторичной структуры (а) и взаимного расположения атомов (б)

Заключение. При взаимодействии большого прионного белка человека с катионами возможно исчезновение гидрофобных взаимодействий между аминокислотными остатками второй и третьей альфа-спиралями, между второй альфа-спиралью и первым бета-тяжем большого прионного белка человека вследствие нарушения взаимного расположения контактирующих аминокислотных остатков из-за повышения относительной гидрофильности участков вокруг сайтов связывания катионов. При взаимодействии большого прионного белка человека с катионами возможен разрыв водородных связей между аминокислотными остатками третьей и второй альфа-спиралями, третьей и первой альфа-спиралями, а также между третьей альфа-спиралью и бета-тяжами большого прионного белка человека. В результате связывания катиона с карбоксильной группой остатка Glu207 или с карбоксильными группами остатков Glu207 и Glu211 возможно возникновение локальных изменений в расположении боковых цепей этих аминокислот (они могут приблизиться друг к другу и отдалиться от гидрофобных боковых цепей Ile184, Val180 и Val176). Изменения конформации такого рода могут приводить к ослаблению или исчезновению гидрофобных контактов между аминокислотными остатками из второй и третьей альфа-спиралей. После этого становится возможным формирование бета-структуры непосредственно на месте второй и третьей альфа-спиралей.

Возможен и вариант, при котором вторая или третья спираль становится более доступной для образования бета-структуры с гидрофобным фрагментом 113 – 120, который может становиться более мобильным при взаимодействии катионов с Gln160.

При взаимодействии катионов с OD1 (Asp167), OE1 (Gln227) никаких изменений в третичной структуре большого прионного белка человека не происходит, так как радикалы данных аминокислот отдалены от боковых радикалов других аминокислот большого прионного белка человека.

При связывании катионов с аминокислотами первой альфа-спирали (OD2 (Asp144), OE1 (Glu152)) уменьшается стабильность последней. При связывании катиона с Glu146 может произойти отдаление N-конца третьей альфа-спирали и формирование там бета-тяжа.

Нарушение образования димеров большого прионного белка человека за счёт первой альфа-спирали может наблюдаться при связывании катионов с Glu146, за счёт третьей альфа-спирали при связывании катионов с OE2 (Glu219).

При взаимодействии катионов с Glu219 также уменьшается стабильность C-конца третьей альфа-спирали. При взаимодействии катионов с Glu221 на месте C-конца третьей альфа-спирали повышается вероятность образования бета-тяжа.

В результате связывания катионов с Asp178 возможно исчезновение гидрофобных взаимодействий между второй альфа-спиралью и первым бета-тяжем большого прионного белка человека, разрыв имеющихся водородных связей между второй альфа-спиралью и бета-тяжами, в результате чего может произойти сближение второй альфа-спирали с N-концом третьей альфа-спирали.

При связывании катиона с Asp202 возможен разрыв имеющихся водородных связей между аминокислотами третьей (Asp202) и первой альфа-спиралями, в результате чего третья альфа-спираль может отдалиться от первой и сформировать бета-тяж.

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

BINDING-SITES OF CATIONS IN MAJOR HUMAN PRION PROTEIN

*Tutors: professor E. V. Barkovsky,
associate professor V. V. Khrustalev*

*Department of general chemistry,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Побойнев, В. В. Сайты связывания анионов и катионов в большом прионном белке человека / В. В. Побойнев // Сборник тезисов докладов 68-й научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием. – 2014. – С. 742.

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

2. Побойнев, В. В. Сайты связывания катионов и анионов в большом прионном белке человека / В. В. Побойнев // Сборник материалов 68-й научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2014». – 2014. – С. 1.10.3.

3. Хрусталёва, Т. А. Связывание ионов Mn (II) пептидом SF23 в присутствии хлорид-ионов / Т. А. Хрусталёва, В. В. Хрусталёв // Инновации в медицине и фармации 2013: материалы научно-практической конференции молодых учёных. – 2013. – С. 140-147.

4. Khrustaleva, T. A. Secondary structure preferences of Mn²⁺ binding sites in bacterial proteins / T. A. Khrustaleva // Advances in Bioinformatics. – 2014. – Article ID 501841. – P. 1-14.