

В. В. Побойнев

**ДОКИНГ ПЕПТИДОВ С БОЛЬШИМ
ПРИОННЫМ БЕЛКОМ 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 данной статье определены все возможные области связывания коротких пептидов большим прионным белком человека, из них выделены наиболее вероятные. Также определены аминокислотные остатки, за счёт которых происходит связывание пептидов прионным белком.

Ключевые слова: пептид, большой прионный белок человека, докинг, бета-тяж, альфа-спираль.

Resume. All probable regions of short peptides docking with major human prion protein are detected in this paper. The most probable regions were found. Amino acid residues taking part in interactions in docking experiments are identified.

Keywords: peptide, major human prion protein, docking, beta-sheet, alpha-helix.

Актуальность. Механизмы образования бета-амилоида при прионных заболеваниях до сих пор не установлены. Однако предложено несколько моделей прионного перехода. Согласно гетеродимерной модели, прионное состояние присуще мономеру белка PrP, и физическое взаимодействие PrPSc с PrPC катализирует превращение PrPC → PrPSc [1]. При этом спонтанный переход PrPC → PrPSc маловероятен из-за высокого энергетического барьера [1]. После осуществления перехода PrPC → PrPSc образуются гомодимеры PrPSc/PrPSc, которые могут диссоциировать, запуская новые раунды конформационного превращения, или агрегировать [1]. Наличие агрегированной формы белка не обязательно для прионного перехода и рассматривается как вторичное явление, не связанное с конформационной перестройкой как таковой [1]. Альтернативный механизм прионного перехода рассмотрен в полимеризационной модели, согласно которой прионное превращение неотделимо от агрегации, так как прионную конформацию может стабильно поддерживать только олигомер или мультимер PrP [1]. Стадией, лимитирующей скорость перехода PrPC → PrPSc, является образование «ядра» – олигомера PrPSc, являющегося интермедиатом прионного превращения [1]. Полимеризационная модель допускает существование двух возможных вариантов механизма прионного перехода. Первый вариант прионного превращения предполагает, что PrPC и PrPSc сосуществуют в термодинамическом равновесии, сдвинутом в сторону PrPC, и PrPSc образуется до присоединения мономера PrP к «ядру» [1]. Стабилизация состояния PrPSc происходит при

присоединении мономера PrPSc к «ядру» PrPSc, в результате чего мономер PrPSc оказывается в составе полимера PrPSc [1]. Если мономер PrPSc не присоединяется к «ядру» PrPSc, происходит обратное превращение PrPSc в PrPC [1]. Второй вариант полимеризационной модели предполагает, что конформационная перестройка происходит в момент присоединения мономера PrPC к олигомеру PrPSc.

Цель: определить районы в большом прионном белке человека, с которыми могут образовывать связи пептиды, соответствующие второй и третьей альфа-спиралям прионного белка, выяснить за счёт каких аминокислот происходит образование комплексов пептид-белок.

Задачи:

1. Получить модели второй и третьей альфа-спиралей большого прионного белка человека в отдельности.
2. Провести докинг коротких пептидов к полноразмерному белку и обработать полученные данные.

Материал и методы. В данной работе в качестве рецептора была использована третичная структура большого прионного белка человека. Идентификатор этого белка в Protein Data Bank – 1HJM (www.pdb.org). В качестве лигандов были использованы модели пептидов, соответствующие второй и третьей альфа-спиралям большого прионного белка человека. Для проведения докинга использовались алгоритм: hex dock (hex dock). Для определения аминокислот, за счёт которых происходит образование комплекса пептид-белок, использовался алгоритм Protein Interactions Calculator. Также в данной работе использовался оригинальный алгоритм «PDB INTERACTIONS». Этот алгоритм определяет расстояния между заданным атомом аминокислоты в пределах указанной дистанции и соседними атомами (при их наличии) на основании координат из PDB файла. Вначале, используя модель синтезированного пептида СС36 (рисунок 1), были получены 3D-модели коротких пептидов, соответствующих второй (peptide 179-193) и третьей (peptide 200-214) альфа-спиралям. Затем был произведён докинг и обработаны полученные данные.

Результаты и их обсуждение. Определены все возможные области связывания коротких пептидов большим прионным белком человека, из них выделены наиболее вероятные [2].

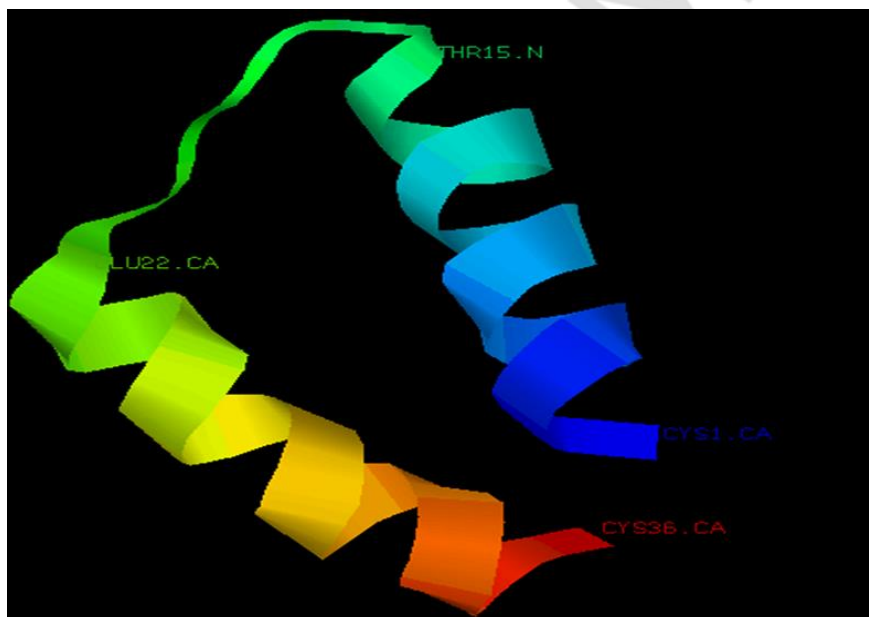


Рисунок 1 – Пептид СС36

Вначале были получены сто моделей связывания пептида 179-193 с большим прионным белком человека. В результате мы выяснили, что первая альфа-спираль не участвует в связывании пептида. Затем была определена наиболее вероятная модель докинга пептида и белка. Наиболее вероятной областью связывания пептида 179-193 является вторая альфа-спираль, второй бета-тяж и неструктурированный участок 125-126 большого прионного белка человека (рисунок 2).

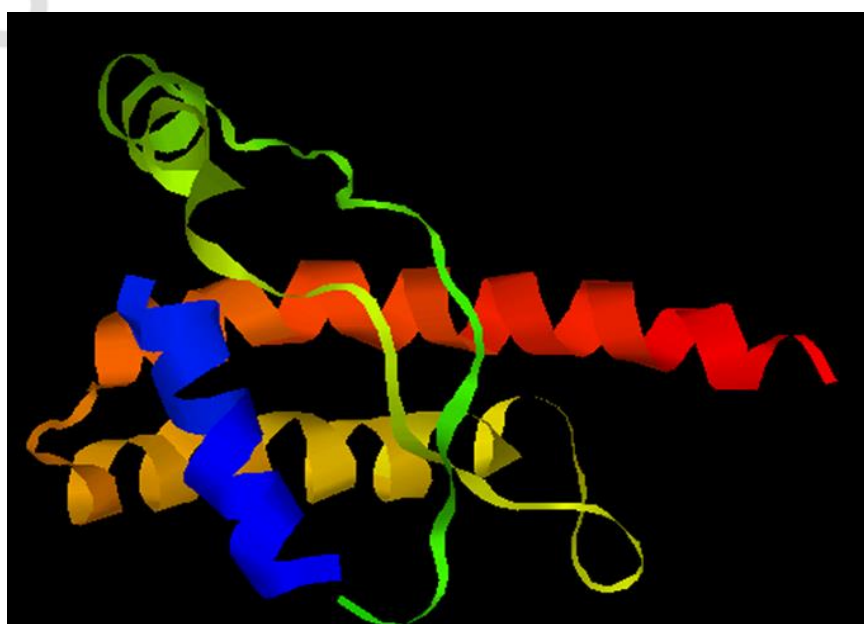


Рисунок 2 – Наиболее вероятная модель взаимодействия пептида 179-193 с большим прионным белком человека. Синий цвет – пептид 179-193

Связывание пептида 179-193 с большим прионным белком человека происходит за счёт многочисленных гидрофобных взаимодействий между Leu 125 белка (CB, CG, CD1, CD2) и Cys 179, Pro 180, Thr 183; между Tyr 162 белка и Cys 179, Thr 183, His 187. Многочисленные гидрофобные взаимодействия (Val189 белка и Ile184 пептида, Thr193 белка и Lys185 пептида и др.) также были обнаружены между атомами аминокислот пептида и второй альфа-спирали большого прионного белка человека. Имеются и водородные связи по типу mn-sd: между 156Arg белка и 193Thr пептида, между 187His белка и 187His пептида, между 190Thr белка и 183Thr пептида, между 190Thr белка и 184Ile пептида, между 190Thr белка и 185Lys пептида.

После изучения результатов докинга большого прионного белка человека и пептида 179-193 был проведён докинг белка и пептида 200-214. Также как и в случае первого пептида были получены сто моделей связывания пептида 200-214 с большим прионным белком человека. В результате мы выяснили, что первая альфа-спираль не участвует и в связывании пептида 200-214. Затем была определена наиболее вероятная модель докинга пептида и белка. Наиболее вероятной областью связывания пептида 200-214 является неструктурированный участок 132-139, третья альфа-спираль большого прионного белка человека (рисунок 3).

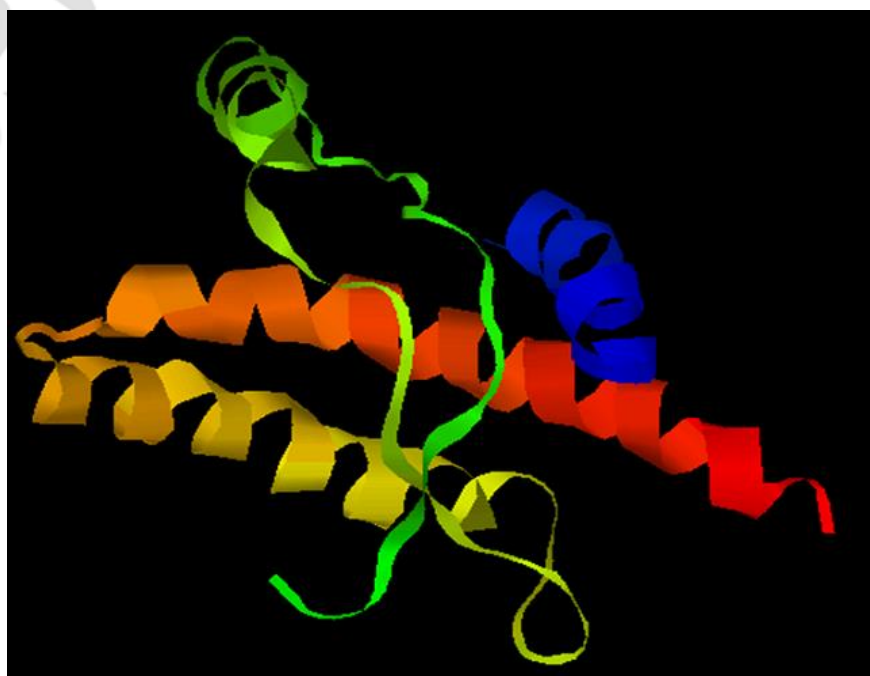


Рисунок 3 – Наиболее вероятная модель взаимодействия пептида 200-214 с большим прионным белком человека. Синий цвет – пептид 200-214

Связывание пептида 200-214 с большим прионным белком человека происходит за счёт многочисленных гидрофобных взаимодействий между Ser 132

белка (СВ) и Asp202, Val203, Arg206 пептида; между Met134 белка и Glu207, Val209, Arg210 пептида. Также многочисленные гидрофобные взаимодействия (Arg220 белка и Met205 пептида, Thr216 белка и Val209, 212Gln пептида и др.) были обнаружены между атомами аминокислот пептида и третьей альфа-спирали большого прионного белка человека. Имеются также и водородные связи по типу *mn-sd*: между 212Gln белка и 213Met пептида, между 216Thr белка и 209Val пептида, между 220Arg белка и 206Arg пептида.

Выводы:

1 Первая альфа-спираль большого прионного белка человека не участвует в связывании пептидов.

2 Определены все возможные области связывания пептидов (179-193, 200-214) с большим прионным белком человека, из них выделены наиболее вероятные: второй бета-тяж (161-163), вторая альфа-спираль, неструктурированный участок 125-126; неструктурированный участок 132-139, третья альфа-спираль большого прионного белка человека.

3 Связывание пептидов, соответствующих второй и третьей альфа-спиралям, происходит как за счёт атомов аминокислот этих же альфа-спиралей из полноразмерного белка, так и за счёт аминокислотных остатков других областей большого прионного белка человека (Leu125, Ser132, Met134, Tyr 162 и др.), которые могут переходить в бета-тяжи при формировании бета-амилоида.

4 Образование бета-амилоида при переходе нормального прионного белка в патологический можно попытаться предупредить с помощью анти-амилоидных антител, использование которых уже нашло применение в создании вакцин против болезни Альцгеймера, которые сейчас испытываются на животных.

V. V. Poboinev

DOCKING PEPTIDES WITH HUMAN MAJOR PRION PROTEIN

Tutors: Professor E. V. Barkovsky,

Associate professor V. V. Khrustalev

Department of general chemistry,

Belarusian State Medical University, Minsk

Литература

1. Шкудина, И. С. Прионы / И. С. Шкудина, М. Д. Тер-Аванесян // Успехи биологической химии. – 2006. – Т. 46. – С. 3-42.

2. Побойнев, В. В. Докинг пептидов с большим прионным белком человека / В. В. Побойнев // Сборник тезисов докладов 69-й научно-практической конференции студентов и молодых учёных с международным участием. – 2015. – С. 22.