

Протеолитическая деградация мембранных белков *in silico* на примере сериновых протеаз

Фицева Надежда Сергеевна

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Научный(-е) руководитель(-и) Бурдашкина Кристина Григорьевна, *Белорусский государственный медицинский университет, Минск*

Введение

В последние годы в связи с бурным развитием протеомных исследований особое внимание уделяется изучению протеолиза – процессу расщепления белков до аминокислот (тотальный протеолиз) или пептидов (лимитированный протеолиз). Протеолитические ферменты специфически гидролизуют пептидные связи, в связи с чем образуются различные по составу и свойствам пептидные фрагменты. Традиционно демаркационной точкой для пептидных продуктов при лимитированном протеолизе служит значение молекулярной массы (ММ). Так, известно, что среднемолекулярные пептиды (ММ 500-5000 Да) с повышенным содержанием ароматических аминокислотных остатков обладают выраженными патобиологическими свойствами.

Цель исследования

Прогнозирование образования *in silico* среднемолекулярных пептидных фрагментов при расщеплении мембранных белков трипсиноподобными сериновыми протеазами.

Материалы и методы

В работе использованы аминокислотные последовательности основных мембранных белков (n=51) из открытой базы данных UniProtKB (<https://www.uniprot.org/uniprot>). Применяли модель специфичного расщепления пептидных связей трипсиноподобными протеазами (трипсин, химотрипсин) с использованием биоинформатических ресурсов (https://web.expasy.org/peptide_mass/) и пептидно-аналитического инструментария (<http://www.thermofisher.com/ca/en/home/life-science/protein-biology/peptides-proteins/custom-peptide-synthesis-services/peptide-analyzing-tool.html>). Полученные данные аминокислотных последовательностей пептидных фрагментов анализировались с использованием MS Excel и статистических методов анализа.

Результаты

При моделировании протеолиза *in silico* принимался во внимание тот факт, что наиболее распространенными протеазами крови являются сериновые протеазы. Повышение их активности характерно для развития патологических состояний, сопровождающихся значительным образованием пептидов средней молекулярной массы. Учитывая специфичность действия трипсина и химотрипсина, были получены и проанализированы пептидные фрагменты по следующим параметрам: ММ 500-5000 Да, длина пептида, гидрофобность, наличие ароматических аминокислотных остатков фенилаланина (Phe, F), тирозина (Tyr, Y) и триптофана (Trp, W), а также их локализация в пептидном фрагменте. Необходимость анализа содержания ароматических аминокислотных остатков в пептидах обусловлена возможностью определения данных пептидов *in vivo* методом прямой спектроскопии при сдвиге максимума поглощения с 210 нм (пептидная связь) в 280 нм (ароматические циклы).

Выводы

Таким образом, применяя модель протеолитической активности *in silico*, основанную на алгоритмах специфичного гидролиза пептидных связей, можно оценивать свойства продуктов протеолиза, главным образом, с учетом молекулярной массы и гидрофобности. При проведении анализа содержания ароматических остатков и показателей гидрофобности среднемолекулярных пептидов в целом установлена отрицательная корреляционная связь, обусловленная, по-видимому, алифатическими неполярными аминокислотами. Анализ природы и чередования полярных и неполярных остатков в образованных пептидах может судить об их поверхностно-активных свойствах, а значит, о возможной модификации мембранной структуры.