ОЦЕНКА СТАБИЛЬНОСТИ НАДВТОРИЧНОЙ СТРУКТУРЫ ПЕПТИДОВ МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь

Актуальность. Взаимодействующие друг с другом альфа-спирали и бета-тяжи могут образовывать надвторичную структуру, стабилизирующую третичную структуру белков и пептидов. Фрагменты белков, содержащие сайты связывания с протеолитическими ферментами, должны быть способными к конформационным переходам, в результате которых надвторичная, а затем и вторичная структура теряется, давая возможность попасть полипептидной цепи в активный центр протеазы. Оценить способность пептида к потере надвторичной структуры можно с помощью метода молекулярной динамики. Такой подход актуален как для отбора вакцинных пептидов, которые в идеале должны быть устойчивы к протеолизу, так и для изучения влияния мутаций на патогенез болезней, связанных с нарушением протеолиза.

Цель. Целью работы была оценка стабильности надвторичной структуры модели вакцинного пептида NY25 из гемагглютинина пандемического вируса гриппа H1N1 и пептида TQ24, содержащего фрагмент белка предшественника бета-амилоидных пептидов с сайтом протеолиза бета-секретазой.

Материалы и методы исследования. Оба пептида формируют одинаковую надвторичную структуру: N-концевая часть представлена короткой альфа-спиралью, а C-концевая образует бета-шпильку. При этом аминокислотные остатки из альфа-спирали взаимодействуют с таковыми из бета-шпильки – эти два субдомена пространственно сближены друг с другом. Помимо модели пептида TQ24 с аминокислотной последовательностью, характерной для большинства представителей вида *Homo sapiens*, тестировали и модели, содержащие «шведскую» двойную мутацию (LysMet670/671AsnLeu), повышающую риск развития болезни Альцгеймера, и «исландскую» мутацию (Ala673Thr), существенно снижающую риск развития этого заболевания за счёт снижения скорости протеолиза.

Материалом для исследования послужили модели четырёх пептидов: для NY25 использована модель, полученная с помощью SwissModel, для TQ24 модель получена с помощью C-QUARK, внесение аминокислотных замен в эту модель с помощью SPDBV 4.10 привело к созданию моделей TQ24SW (со «шведской» мутацией) и TQ24ICE (с «исландской» мутацией). Программа MyPresto использована для симуляции молекулярной динамики: по 10 симуляций для каждой модели длительностью 10 нс при 37°C.

Результаты. В результате симуляций молекулярной динамики для пептида TQ24 были получены три типа траекторий. В четырёх из десяти симуляций надвторичная структура пептида

Труды международной научной конференции
«ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ НАУКИ – МЕДИЦИНЕ»

разрушалась, что отражалось увеличением RMSD (среднего квадратичного отклонения позиций атомов) до 1 нм. В трёх из десяти симуляций надвторичная структура не разрушалась, несмотря на изменения в структуре вторичной (длине спирали и бета-тяжей), а RMSD не превышал 0,6 нм. В трёх оставшихся случаях в процессе симуляции альфа-спираль и бета-шпилька отдалялись друг от друга (при RMSD более 0,6 нм), а затем сближались опять. Точно так же распределились и результаты симуляции молекулярной динамики для модели пептида TQ24SW, хотя конкретные конформации на протяжении и в конце симуляций были отличны от таковых для TQ24. Модель пептида с «исландской» протективной мутацией вела себя в этих симуляциях иначе: только в одном случае надвторичная структура была потеряна необратимо, а в пяти из десяти случаев она терялась и образовывалась вновь, в четырёх – не нарушалась вообще. Надвторичная структура вакцинного пептида NY25 не была разрушена ни в одной из десяти симуляций, а значение RMSD находилось в районе от 0,3 до 0,5 нм.

Заключение. Метод молекулярной динамики позволил подтвердить стабильность надвторичной структуры вакцинного пептида NY25 и дать основание для гипотезы о том, что протективная «исландская» замена в белке-предшественнике бета-амилоидных пептидов препятствует протеолизу бета-секретазой за счёт повышения способности надвторичной структуры к восстановлению.

Работа выполнена при поддержке гранта БРФФИ X22КИ-022.