

Предсказание субстратной специфичности протеаз методами молекулярного моделирования

Научный руководитель – Залевский Артур Олегович

Елизарова Евгения Тимуровна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: zheneliz147@gmail.com

Протеазы представляют собой важный класс ферментов, участвующих в различных биохимических процессах. Они осуществляют тотальный протеолиз при реутилизации белков, участвуют в активации гормонов, ферментов желудочно-кишечного тракта, а также определяют ограниченный протеолиз в системе свертывания крови.

Известно, что ряд ферментов обладает субстратной специфичностью - способностью катализировать превращения только одного определенного субстрата или же группы сходных по строению субстратов. При этом показано, что место расщепления определяется как субстратной специфичностью, так и расположением аминокислот активного центра фермента относительно гидролизуемого субстрата.

Знание о субстратной специфичности фермента помогает определить его роль в физиологических процессах. Это в свою очередь играет ключевую роль в создании и разработке ингибиторов и различных препаратов, основанных на действии фермента. Таким образом, изучение субстратной специфичности различных классов ферментов становится актуальным и важным предметом для исследований.

Однако определение субстратной специфичности экспериментальными методами является трудоемким и ресурсозатратным процессом, так как необходимо провести скрининг большого количества потенциальных пептидных субстратов.

В данной работе, на примере сериновой протеазы - тромбина человека, мы предложили и протестировали вычислительный подход предсказания субстратной специфичности протеаз, основанный на методах молекулярного моделирования.

Так как для многих протеаз отсутствуют рентгеноструктурные данные, или же получены структуры мутантных форм, или в ненативных условиях, то первоочередная задача - получение ее релевантной к нативному состоянию структуры. На примере модельного хромогенного субстрата S2238 мы оптимизировали и валидировали параметры гомологичного моделирования, позволяющего получить близкую к нативному состоянию структуру фермента.

Далее с помощью процедуры массивного параллельного моделирования молекулярного докинга три- и тетрапептидов и анализа пространственной специфичности мы смогли предсказать паттерн узнавания, схожий с данными базы данных протеолитических событий MEROPS.

Предложенный подход может быть применим к другим объектам, не имеющим данных о релевантной структуре, в частности для изучения и предсказания субстратной специфичности протеаз растений, данные о которых на данный момент весьма ограничены.