

ОТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ПОВЕРХНОСТЕЙ К КАРТАМ: КАК «БЕЛКОВАЯ ТОПОГРАФИЯ» ПОМОГАЕТ РАСКРЫТЬ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ЗАВИСИМОСТИ В БЕЛКАХ И ПЕПТИДАХ

Чугунов А.О., Ефремов Р.Г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биоорганической химии РАН, 117997, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10 E-mail: batch2k@yandex.ru

Взаимосвязь структуры биомолекул с их функциями — центральный вопрос в физико-химической, структурной и компьютерной биологии. Нахождение этой закономерности дает ответы не только на фундаментальные биологические вопросы, но и лежит в основе рационального поиска и дизайна биологически активных молекул — в т.ч., лекарств. Однако, в отличие от низкомолекулярных веществ, где созданы алгоритмы поиска химического сходства (такие как модели фармакофоров), для биоактивных пептидов — например, токсинов и нейрорегуляторов — аналогичных методов не существует.

Мы предлагаем новый подход к анализу строения небольших (от ≈ 10 до 100–200 аминокислотных остатков) компактных белков, основанный на картировании распределения на их молекулярной поверхности различных физико-химических и геометрических свойств, таких как, например, электростатический потенциал, гидрофобность, рельеф и кривизна поверхности. Этот метод, названный «белковой топографией», использует упрощенное рассмотрение белковых молекул, приводимое к сферическим проекциям. Основные его преимущества: 1) учет молекулярной динамики белков; 2) возможность визуально и численно сравнивать «карты» разных объектов; 3) вычисление «усредненных» карт, несущих детерминанты, обязательные для проявления молекулами определенной биологической активности; 4) построение «дифференциальных» карт, подчеркивающих различия между, например, двумя группами пептидов, обладающих различной биологической активностью.

Мы применили этот подход к нескольким семействам биоактивных пептидов — α -нейротоксинам из яда скорпионов, действующим на активацию потенциалчувствительных натриевых каналов, α -колотоксинам из яда моллюсков, действующим на никотиновые ацетилхолиновые рецепторы, и мускариновым токсинам, связывающимся с мускариновыми ацетилхолиновыми рецепторами. Алгоритм позволил выявить структурные детерминанты активных молекул, в ряде случаев сформулировать принцип селективного действия и проиллюстрировать конформационный переход из неактивной формы белков в активную.