

ПЕРОКСИРЕДОКСИН 6 КАК ОБЪЕКТ БИОКОНСТРУИРОВАНИЯ

Кондратьев М.С., Шарапов М.Г., Гончаров Р.Г., Захарова Е.В.¹

Институт Биофизики клетки Российской Академии Наук, Россия, 142290, г.Пушино,
ул.Институтская, д.3, Тел: (4967) 739-404, ma-ko@bk.ru

¹ – Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова,
Биотехнологический факультет, Россия, 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 51.
Тел: (495) 939-33-25 zakharovaekaterina.97@yandex.ru

На базе современных методов компьютерной химии был выполнен *in silico* анализ структуры и взаимодействий в комплексах известного антиоксидантного тиолспецифичного белка пероксиредоксина 6 (Prx6) человека с лигандами тиоловой природы (низкомолекулярные тиоловые соединения – каптоприл, унитиол, цистамин, сукцимер, короткие цистеинсодержащие пептиды – ЕСЕСЕ, КСКСК, ССССС). Сегодня этот фермент находит все новые потенциальные применения как в терапии заболеваний, связанных с оксидативными стрессами, так и для лечения химических и термических ожогов. Одна из наиболее новых и перспективных возможностей применения пероксиредоксина 6 – использование его в качестве радиопротектора.

При помощи методов молекулярного моделирования было проанализировано взаимодействие лигандов сначала с поверхностью белка, а затем с областью активного центра. По результатам гибкого молекулярного докинга на поверхность белковой глобулы было показано, что наиболее активными восстановителями для данного белка могут являться тиоловые соединения: капторил и короткий цистеинсодержащий пептид ЕСЕСЕ. Для них выявлены два сайта связывания – типичный и атипичный. Данное разделение сайтов было основано на частоте связывания лигандов в каждом из них – типичный выступал наиболее вероятным сайтом связывания для большинства лигандов, а для молекулы сукцимера наибольшее сродство было показано к новому атипичному сайту.

В дальнейшем пероксиредоксин 6 человека был нами модифицирован для повышения термостабильности с сохранением высокой антиоксидантной активности. Подход, на котором основано такое молекулярное конструирование, был предложен несколько лет назад в Лаборатории структуры и динамики биомолекулярных систем института Биофизики клетки РАН.

Структура рекомбинантного пероксиредоксина VI человека основана на результатах анализа выравнивания аминокислотных последовательностей известных гомологов этого белка, с учётом концепции альтернативного водородного связывания. Несколько вариантов аминокислотных замен в структуре фермента были изучены при помощи методов молекулярной динамики с использованием техники распараллеленных вычислений на GPU (Nvidia CUDA). Итоговая, улучшенная форма белка, предложенная на основе анализа полученных данных, предполагает всего лишь четыре аминокислотные замены. Совместно с лабораторией Механизмов рецепции ИБК РАН была проведена экспериментальная проверка выявленных закономерностей, по результатам которой были расширены представления о взаимодействиях между Prx6 и лигандами. Рекомбинантная форма белка, от которой ждут повышенной термостабильности, уже выделена и участвует в калориметрических экспериментах.