

АМИНОКИСЛОТНАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ КАТАЛИТИЧЕСКОГО ДОМЕНА БЕТА-СЕКРЕТАЗЫ ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

Н. С. Костюченко, Т. А. Хрусталёва

Институт физиологии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Введение. В настоящее время наиболее перспективным подходом к терапии болезни Альцгеймера является поиск и воздействие на молекулярные мишени, вовлеченные в механизм развития заболевания. Бета-секретаза (BACE1) представляет собой одну из таких мишеней. BACE1 – аспарагиновая протеаза, осуществляющая, помимо своей основной функции, расщепление белка-предшественника бета-амилоидных пептидов по патологическому пути.

Цель исследования: получить данные об аминокислотном составе каталитического домена BACE1 для позвоночных животных с учётом его изменчивости.

Методы исследования. В базе данных Uniprot [1] отбирали аминокислотные последовательности каталитического домена BACE1 позвоночных животных, включающие информацию об активном центре фермента. Полученные данные выравнивали при помощи алгоритма ClustalW [2] для определения наиболее консервативных регионов последовательности.

Результаты. Из базы данных Uniprot были отобраны последовательности от 67 видов животных. После их выравнивания и анализа обнаружены 6 участков с высокой консервативностью аминокислотного состава: Leu14-Ala29, Val54-Gly68, Ser92-Asp117, Met202-Phe228, Ile287-Ala310 и Ser312-Arg334. В выделенных участках содержатся следующие аминокислотные остатки [3, 4], задействованные в формировании активного центра фермента: в первом участке содержатся Leu17, Asp19 и Ser22; во втором – Tyr58; в третьем – Phe96, Ile97, Trp102 и Ile105; в четвертом – Asp215 и Arg222; в пятом – Asp305; шестой участок не содержал таких остатков. Следует отметить, что Tyr185, ответственный за изменение конформации активного центра при сдвигах pH [3], расположен в области, содержащей малое количество конститутивных аминокислотных остатков. Для BACE1 человека встречается инсерция Asp304_Asp305insGlu [5], чего не обнаружено ни в одной из изученных последовательностей позвоночных животных. При этом у некоторых видов животных (например, *Notechis scutatus* *Bos taurus*) описана замена Asp305Glu.

Заключение. Наиболее перспективными мишенями на бета-секретазе для воздействия с целью терапии болезни Альцгеймера являются аминокислотные остатки из участков Leu14-Ala29, Val54-Gly68, Ser92-Asp117 и Met202-Phe228. Участок Ile287-Ala310, как потенциальная мишень, требует дальнейшего изучения, поскольку не известно влияние инсерции глутаминовой кислоты между позициями 304 и 305 на вторичную и третичную структуру домена и каталитическую функцию фермента у человека.

Библиографические ссылки

1. UniProt: the universal protein knowledgebase in 2021 // Nucleic acids research. 2021. Vol. 49, iss. D1. P. D480–D489.
2. Thompson J. D., Higgins D. G., Gibson T. J. CLUSTAL W: improving the sensitivity of progressive multiple sequence alignment through sequence weighting, position-

specific gap penalties and weight matrix choice // Nucleic acids research. 1994. Vol. 22, iss. 22. P. 4673–4680.

3. Crystal structure of an active form of BACE1, an enzyme responsible for amyloid β protein production / H. Shimizu [et al.] // Molecular and cellular biology. 2008. Vol. 28, iss. 11. P 3663–3671.

4. *Cole S. L., Vassar R.* The Alzheimer's disease β -secretase enzyme, BACE1 // Molecular neurodegeneration. 2007. Vol. 2. P. 1–25.

5. dbSNP: the NCBI database of genetic variation / S. T. Sherry [et al.] // Nucleic acids research. 2001. Vol. 29, iss. 1. P. 308–311.