

СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕЖАТОМНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ ЛИГАНДОВ С БЕЛКАМИ НА ПРИМЕРЕ СТЕРОИД-ГИДРОКСИЛАЗ ЧЕЛОВЕКА

Е. В. Петрусенко

*Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4,
220030, г. Минск, Беларусь elenoska.petrusenoska@gmail.com*

*Научные руководители — Н. Е. Бобори́ко, кандидат химических наук, доцент;
Я. В. Диченко, кандидат химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лабо-
ратории белковой инженерии Института биоорганической химии НАН Беларуси*

Работа посвящена исследованию белок-лигандных взаимодействий лигандов и ферментов стероид-гидроксилаз человека. Проведен статистический анализ параметров связи; проанализированы частоты появления и геометрические параметры межмолекулярных взаимодействий для структур стероид-гидроксилаз человека с лигандами; представленных в базе данных Protein Data Bank.

Ключевые слова: белок-лигандные взаимодействия; стероид-гидроксилазы человека; база данных PDB; гидрофобные взаимодействия; водородные связи; π - π -стэкинг; язык программирования Python.

Изучение белок-лигандных взаимодействий является перспективным направлением с точки зрения разработки новых высокоэффективных лекарств; поскольку оно облегчает идентификацию молекул; способных связываться с определенными мишенями и способствует правильному выбору соединения с заданными физико-химическими и/или биологическими свойствами. В рамках данной работы проанализирована частота общих межатомных взаимодействий между белками и лигандами; для структур стероид-гидроксилаз человека; представленных в базе данных Protein Data Bank (PDB).

ПОДГОТОВКА К АНАЛИЗУ

Для анализа из базы данных PDB были извлечены все структуры стероид-гидроксилаз в комплексах с различными лигандами; с разрешением полученной структуры не более 2;5 Å. Анализ проводили с использованием функционала библиотеки с открытым исходным кодом PLIP версии 2.3.0; для языка программирования Python версии 3.11.7.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА

Для проведения анализа из базы данных отобрали 42 комплекса белок-лиганд. Все обнаруженные пары атомов лиганда и белка были проанализированы по семи типам взаимодействий. Проводился поиск гидрофобных

связей; водородных связей; водяных мостиков (взаимодействий лиганда с белком через молекулу воды); солевых мостиков (связей между заряженными боковыми цепями белков с противоположно заряженными лигандами); стэкинг-взаимодействий двух типов (π - π , σ - π), галогенных связей; металлических связей. Анализ показал, что между атомами белка и лиганда в исследуемых структурах реализуются взаимодействия всех искомым типов; кроме металлических (рис. 1).

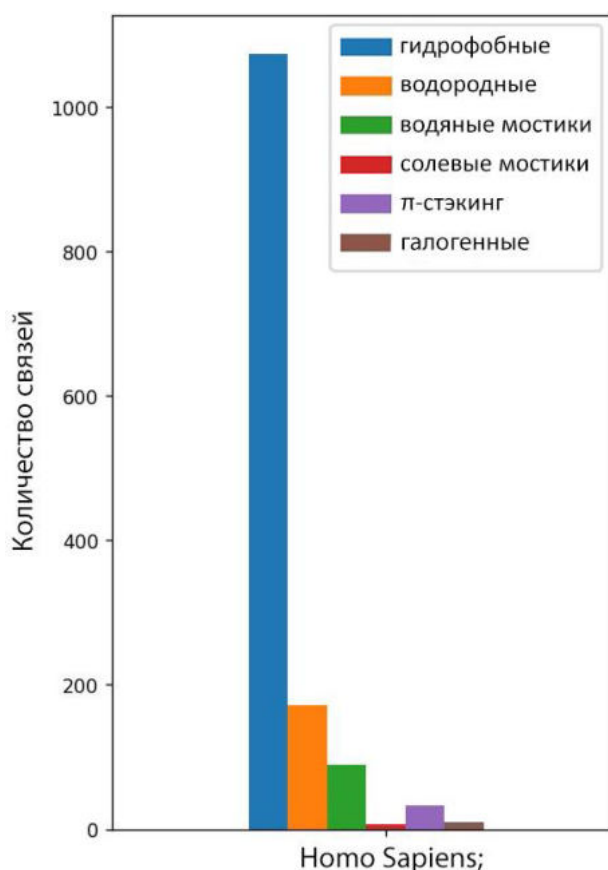


Рис. 1. Схема распределения межатомных связей по типам для атомов белков и лигандов в организме Homo Sapiens

Согласно полученным данным; наибольшее число межатомных взаимодействий относится к трем «классическим» типам взаимодействий: гидрофобные; водородные связи и π -стэкинг. Наличие π - π -стэкинг взаимодействий в некоторых структурах может указывать на высокую аффинность связывания; которая происходит за счет формирования такого типа связи. При этом σ - π взаимодействий обнаружено не было. Также для отдельных лигандов обнаружено наличие галогенных взаимодействий.

Распределение типов связи по аминокислотным остаткам белка показывает; что для гидрофобных взаимодействий лиганды располагались

ближе всего к атомам лейцина (*Leu*) и триптофана (*Tpr*); а дальше – к атомам аспарагина (*Asn*). Средняя длина связи составила 3;5-4;0 Å (рис. 2; а).

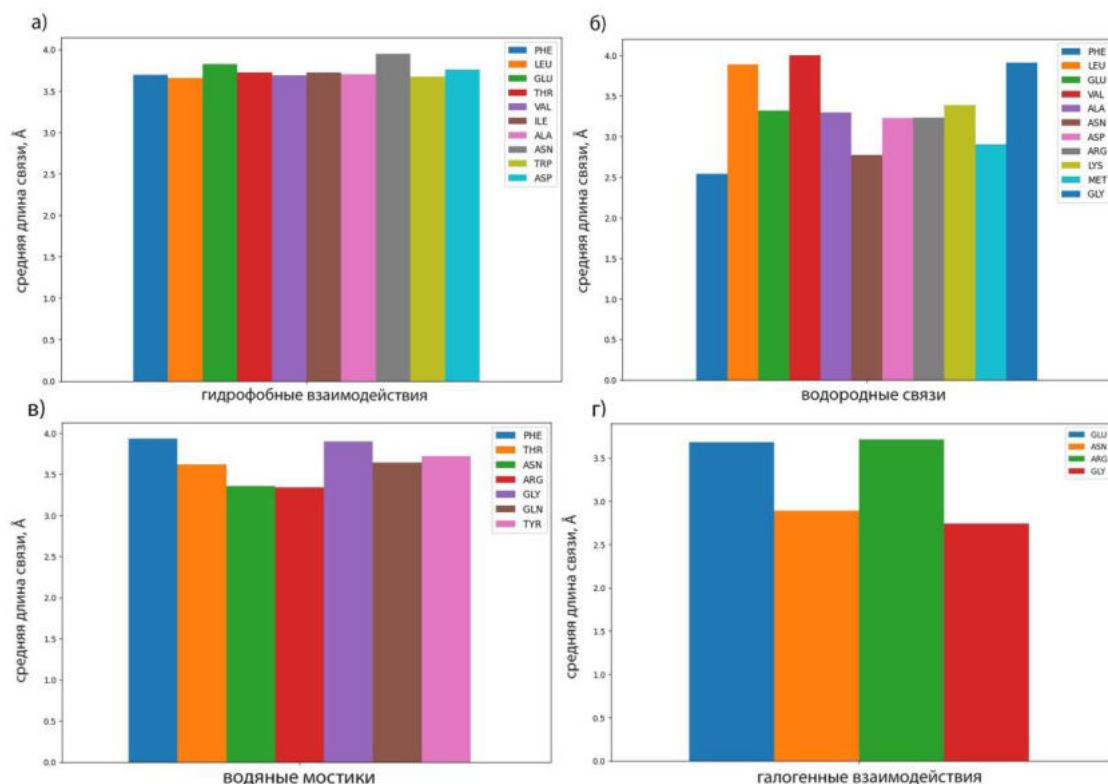


Рис 2. Распределение средней длины связи для: а – гидрофобных взаимодействий; б – водородных связей; в – молекул воды с атомами аминокислотных остатков белков; г – галогенных взаимодействий

Для водородных связей самая низкая средняя длина связи была между атомами лиганда и атомами фенилаланина (*Phe*) – аминокислоты с гидрофобной неполярной боковой цепью (рис. 2; б). В данном случае длина связи оказалась ниже; чем для *Asn* и метионина (*Met*); которые занимают второе и третье место; и ниже; чем для и аспарагиновой кислоты (*Asp*); и аргинина (*Arg*). Высокая длина связи наблюдается для валина (*Val*); рядом с ним находится лейцин (*Leu*) и глицин (*Gly*).

Солевые мостики обнаружены только в двух структурах; и все они образовались между атомом аминокислотной группы положительно заряженного *Arg* и атомом кислорода D-(L-A-аминоадипоил)-цистеин-D-изодегидрвалина. Средняя длина связи составила 3;14 Å.

В водных мостиках белок связывается с лигандом через воду. Самая низкая средняя длина связи между атомами белка и атомами воды получилась для *Arg*; а самая высокая – для *Phe* (рис. 2; в).

Для галогенного взаимодействия (рис. 2; г) получена низкая средняя длина связи для *Gly* и высокая для *Arg*. Такой тип взаимодействий был

найден в белках; которые содержали в качестве лиганда 5-хлор-3,3-диметил-2-[5-[1-(1-метилпиразол-4-карбонил)азетидин-3-ил]окси-3-пиримидил]изоиндолин-1-он. В одной из структур атом хлора лиганда образовывал связь с атомом азота аминокислоты *Arg*; а во второй структуре то же самое происходило с атомом азота аминокислоты *Asn*. Интересен факт; что связывание происходило на одной и той же аминокислоте; находящейся рядом с карбоксильной.

Взаимодействия по типу π - π -стэкинга были также найдены только в нескольких структурах. Связывание происходило с фенилаланином и триптофаном (*Trp*). Вероятно, только эти две аминокислоты оказались в достаточной близости и в нужном положении к бензольным кольцам лиганда; для того чтобы образовать такое взаимодействие.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С использованием языка программирования Python разработаны скрипты для поиска основных типов межатомных взаимодействий (гидрофобных; водородных связей; водных и солевых мостиков; стэкинг-взаимодействий двух типов (π - π , σ - π); галогенных и металлических связей) в структурах белков с лигандами; представленных в базе данных Protein Data Bank. Установлено; что чаще всего связывание лиганда с белком осуществляется за счет гидрофобных взаимодействий; водородных связей; водных мостиков и стэкинг-взаимодействий. Проведен анализ длин связей между атомами лиганда и белка; в результате чего установлено; что при наличии гидрофобных взаимодействий атомы лиганда располагаются ближе всего к аминокислотным остаткам *Leu*; *Trp*; *Asn*; при наличии водородных связей – к *Phe*; *Asn*; *Met*.