

Структурно-динамические параметры пептидов-модуляторов активности нейраминидазы-1.

Научный руководитель – Кузнецов Андрей Сергеевич

Заварзина Яна Игоревна

Студент (бакалавр)

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

E-mail: zavarzina.iai@phystech.edu

Сиалидазы или нейраминидазы (NEU) — ферменты из семейства экзогликозидаз, существующие у разных групп организмов. Нейраминидаза-1 человека (NEU-1) — лизосомальная сиалидаза, участвующая в отщеплении терминальных остатков сиаловой кислоты. Она существует также в мембрано-связанной (трансмембранной) форме в составе комплекса рецептора эластина (ERC) [1]. В NEU-1 выявлены два потенциальных трансмембранных спиральных сегмента (остатки 139-159 и 316-333 — TM1 и TM2, соответственно) [1]. Считается, что гомодимеризация TM2 сегмента NEU-1 играет важную роль в работе ERC и в развитии атеросклероза [1]. Для терапии состояний аномальной активности NEU-1 при развитии атеросклероза предложено создать трансмембранный пептид-перехватчик, связывающий TM2-домен NEU-1 в мембране. Вопреки растущему интересу научного сообщества к нейраминидазе-1, ее мембранная организация в ERC неясна, а структурные и биохимические свойства комплекса сложно определить экспериментально. В то же время, для исследования мембранных белков успешно применяется молекулярное моделирование [2]. Цель настоящей работы - предсказание пространственной структуры возможных димерных состояний TM-доменов NEU-1 с потенциальными пептидами-перехватчиками. В качестве модельных пептидов рассматривали модификации изолированного природного TM2, полученные путем внесения одиночных мутаций в середину трансмембранного сегмента. Возможные димерные конформации предсказывали с помощью программы PREDDIMER, затем проводили оценку стабильности димера в липидном бислое из дипальмитоилфосфатидилхолина путем расчета траекторий молекулярной динамики системы с использованием программного пакета GROMACS. В результате выявили наиболее перспективные варианты последовательности пептида-перехватчика и оценили стабильность формируемых ими комплексов с TM2 NEU-1. Сравнение поведения пептидов с различными точечными мутациями позволило предположить, что замены неполярных аминокислот на полярные незаряженные остатки внутри TM2 сегмента могут потенциально оказывать наибольший эффект на формируемые димерные состояния. Полученные результаты планируется использовать в качестве основы для разработки новой стратегии лечения атеросклероза за счет использования пептидов, модулирующих работу NEU-1 в составе ERC.

Источники и литература

- 1) Maurice P. et al. New Insights into Molecular Organization of Human Neuraminidase-1: Transmembrane Topology and Dimerization Ability // *Sci Rep*. 2016. V. 6. 38363.
- 2) Psachoulia E. et al. Molecular dynamics simulations of the dimerization of transmembrane alpha-helices // *Acc Chem Res*. 2010. V. 43. P. 96.