

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Структурные характеристики сайтов регуляторного протеолиза

Белушкин Александр Александрович

Студент

*Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия*

E-mail: alexb177@rambler.ru

Протеолиз - каталитическое расщепление пептидных связей - является одной из наиболее важных посттрансляционных модификаций. Регуляторный протеолиз, отличающийся ограниченным числом гидролизующих пептидных связей, изменяет каталитическую активность субстрата активируя или ингибируя его функцию. Протеолитическая регуляция играет важную роль во многих биологических процессах в организме человека, включая апоптоз, иммунный ответ, регуляцию нервной и эндокринной систем. Множество патологий в организме человека, такие как воспалительные и аутоиммунные реакции, развитие раковых опухолей, напрямую связаны с нарушениями в процессах регуляторного протеолиза [3]. Однако механизмы регуляторного протеолиза до сих пор остаются недостаточно изученными. Экспериментальные методы исследования регуляторного протеолиза остаются достаточно трудоемкими, в то же время, в связи с бурным развитием вычислительных инструментов и методик, особую важность приобретают биоинформатические методы исследования. <?xml:namespace prefix = o ns = "urn:schemas-microsoft-com:office:office" />

В данной работе изучались структурные свойства участков белков, подверженных регуляторному протеолизу. Появление базы данных документированных протеолитических событий CutDB [1] дало возможность применения статистических методов для изучения структурных свойств сайтов протеолиза. В недавнем исследовании такого рода, выполненном для субстратов с разрешенными трехмерными структурами, было проанализировано более 200 событий регуляторного протеолиза [2]. Наше исследование расширяет анализ структурных параметров на протеолитические субстраты с известной полипептидной последовательностью. Предсказание структурных характеристик на основе белковой последовательности позволило на порядок (более чем в 10 раз) увеличить количество анализируемых протеолитических событий. В работе изучались корреляции наличия сайтов протеолиза и основных структурных характеристик участков полипептидной цепи субстратов – доступности к растворителю, вторичной структуры, и др. Предсказание структурных свойств субстратов было выполнено с использованием 9-ти современных биоинформатических пакетов. Было показано, что основным параметром, определяющим структурные предпочтения участков белка к протеолизу, является доступность полипептидной цепи к растворителю. В противовес традиционным представлениям, различные типы вторичной структуры субстрата, имели незначительную корреляцию с наличием протеолитических сайтов. Полученные результаты могут быть успешно использованы для разработки биоинформатических методов предсказания сайтов протеолиза и субстратов протеаз.

Литература

1. Igarashi Y. et al., CutDB: a proteolytic event database. *Nucleic Acids Res.* 2007, 35:D546-9.
2. Kazanov M.D. et al., Structural determinants of limited proteolysis. *J Proteome Res.* 2011;10:3642-51.
3. Lopez-Otin, C.; Bond, J. S. Proteases: multifunctional enzymes in life and disease. *J. Biol. Chem.* 2008, 283, 30433–37.