

Практикум 6. Взаимодействия. Субстратная специфичность.

Задание 1. PoseView

В данном задании нужно было с помощью сервиса PoseView получить диаграмму взаимодействий для лиганда главной протеазы SARS-CoV-2 (PDB ID 5RE5) и сравнить диаграмму с той картинкой, которую я получила при выполнении 1 практикума. Рис.1 – изображение с 1 практикума, рис.2 – выдача PoseView.

PoseView показывает водородную связь между лигандом и гистидином 80, который я на изображении с 1 практикума отметила как важный. Также сервис указывает на гидрофобное взаимодействие бензольного кольца лиганда и глицина 79. Я не отметила этот остаток в 1 практикуме, поскольку он не показался мне важным для взаимодействия лиганда с протеазой. Сейчас я соглашусь, что глицин может влиять на стабилизацию лиганда в этом кармане (рис.3). Также я отметила глутамат 55 как потенциально важный остаток, но сейчас я понимаю, что он находится слишком далеко для образования водородной связи с лигандом.

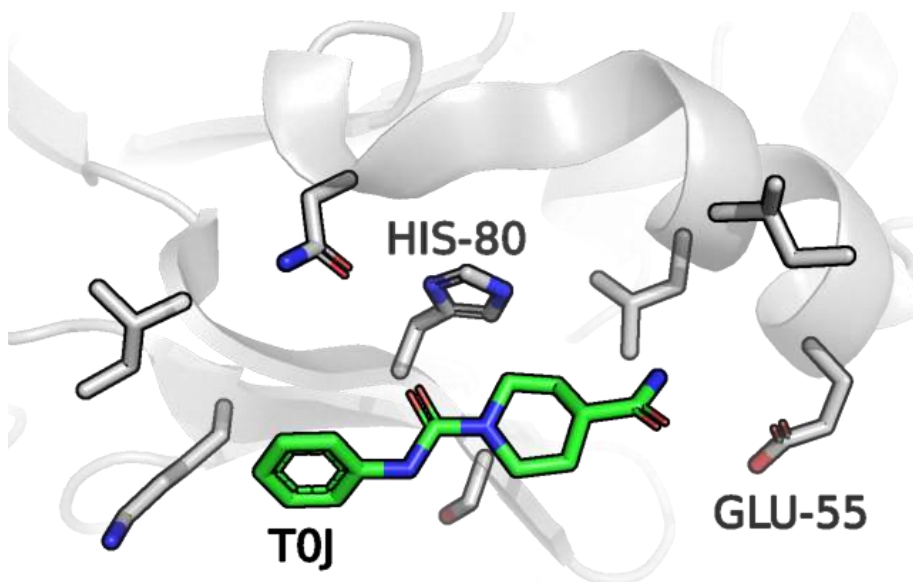


Рис.1. Изображение окружения лиганда T0J в структуре главной протеазой SARS-CoV-2 (PDB ID 5RE5)

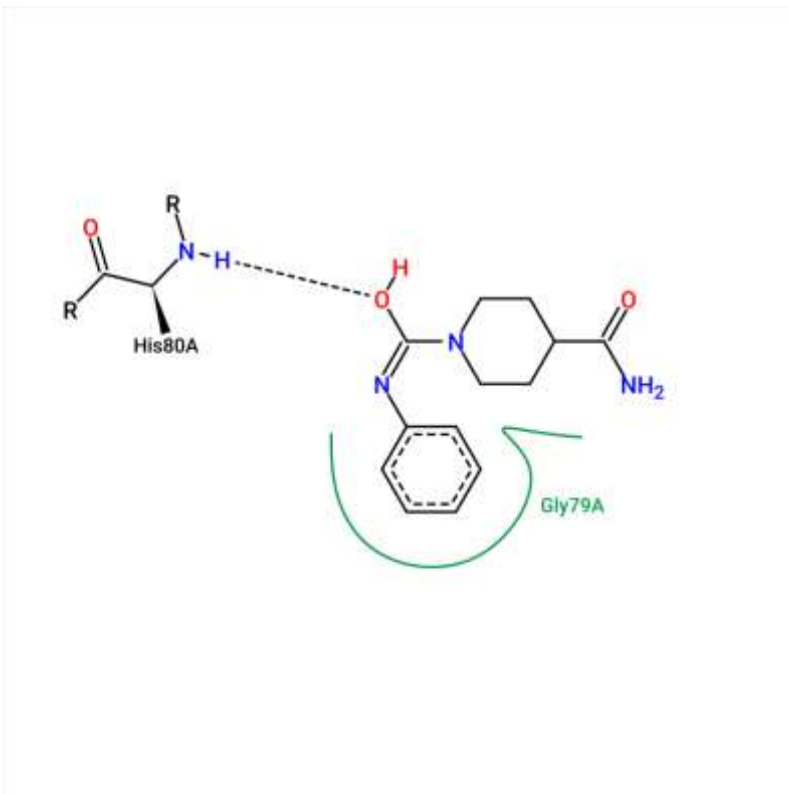


Рис.2. Выдача PoseView.

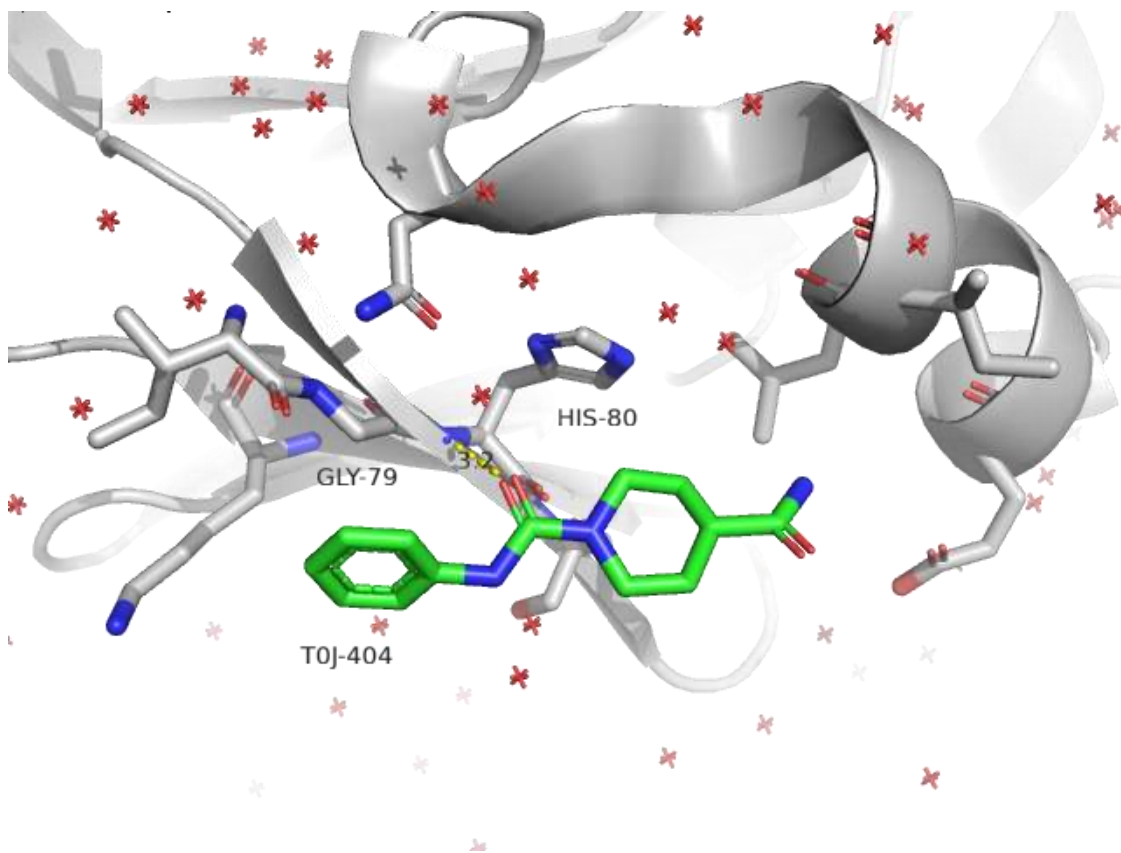


Рис. 3. Окружение лиганда TOJ в структуре главной протеазой SARS-CoV-2, обновленная версия.

Задание 2. Pymol mutagenesis

В данном задании нужно было предположить, какая аминокислота находится в определенном остатке вместо глицина.

Первая структура (# 15)

Вместо глицина в первой структуре подошел бы небольшой остаток, способный образовывать водородные связи со своим микроокружением. Поскольку вблизи находятся аспарагин 28 и тирозин 32, являющиеся донорами водорода, и лизин 30, несущий + заряд, скорее всего, на месте глицина должна стоять отрицательно заряженная аминокислота. Действительно, глутамат и аспартат хорошо вписываются в это место (рис. 4 и 5).

Глутамат может образовывать водородные связи с лизином 30, тирозином 32 и аспарагином 28.

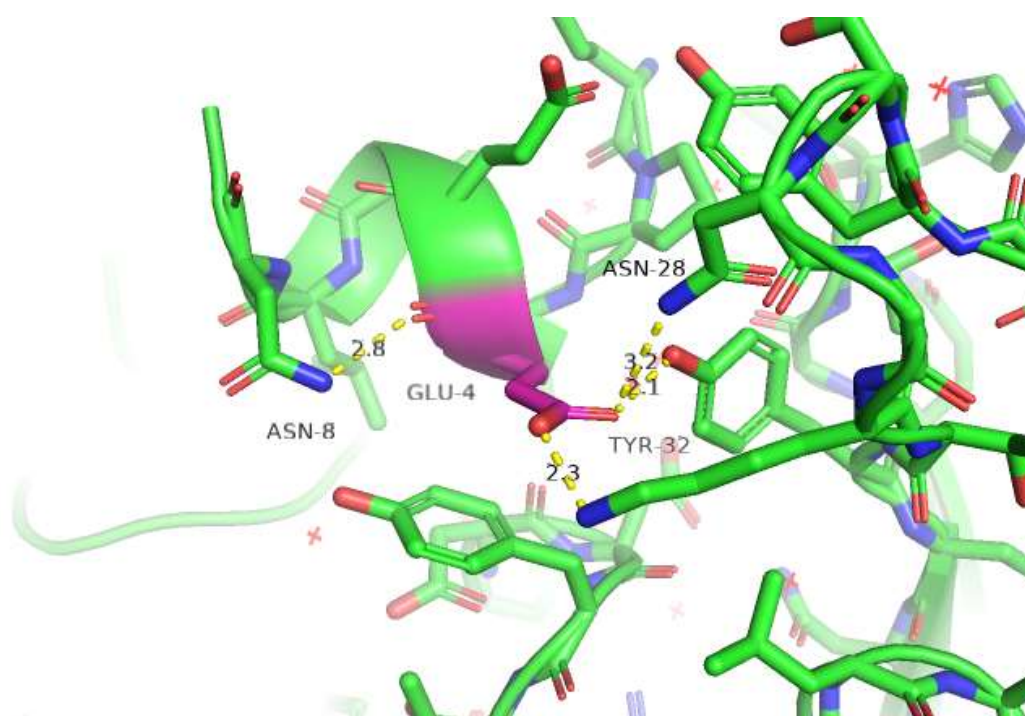


Рис.4. Глутамат на месте предполагаемого остатка.

В случае аспартата могут быть тоже три водородные связи: с тирозином 32, лизином 30 и аспарагином 8. Связь аспартата с аспарагином 8 менее вероятна, чем связь аспарагина 8 с остовом, поэтому аспартат, скорее всего, был бы менее стабильным в этом участке, чем глутамат. Таким образом, я склоняюсь к тому, что на месте неизвестной аминокислоты стоит глутамат.

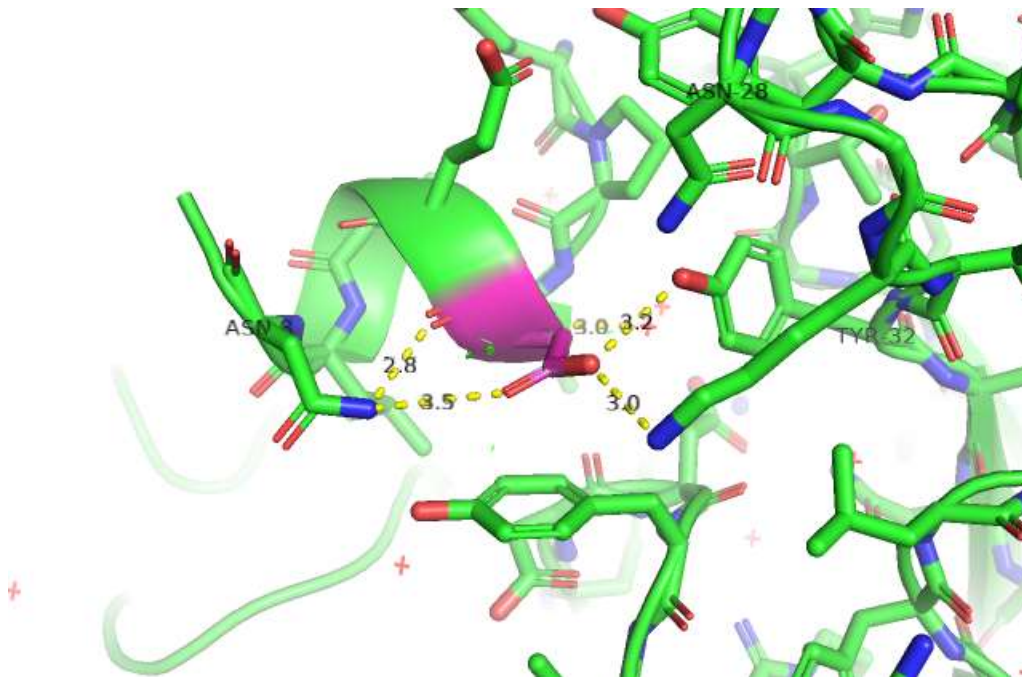


Рис.5. Аспарат на месте предполагаемого остатка.

Вторая структура (# 64)

Рассмотрим, что можно поставить на место глицина во второй структуре. Данный сайт содержит хлорид-ион. Рядом с остовом неизвестной аминокислоты находится лейцин 99 – гидрофобная аминокислота. Скорее всего, аминокислота должна содержать гидрофобный участок. Кроме того, данный сайт представляет из себя ничем не заполненный карман – молекулы воды не подходят близко к иону хлорида, поэтому я думаю, остаток аминокислоты должен быть вытянут в этом кармане. На роль такого остатка хорошо подходят аргинин или лизин (рис. 6 и 7). Своими полярными концами они, кроме того, могут образовывать водородные связи – с серином 95 и водой в случае аргинина и тирозином 100 в случае лизина. Я бы отдала предпочтение аргинину.

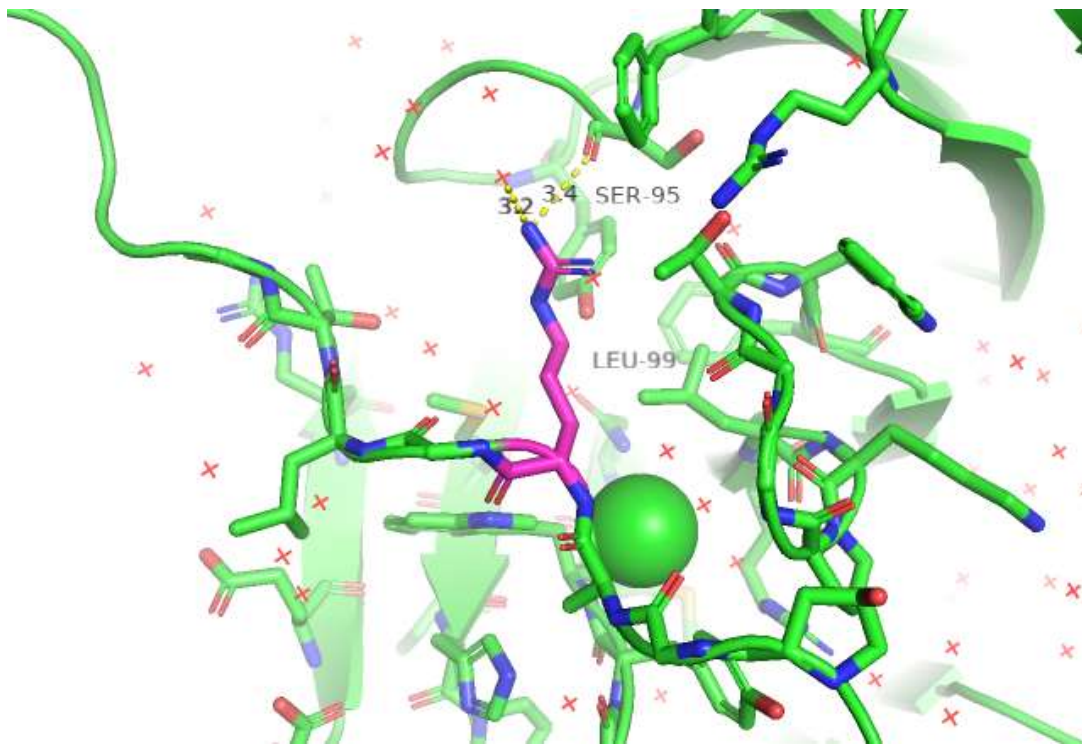


Рис.6. Аргинин на месте предполагаемого остатка.

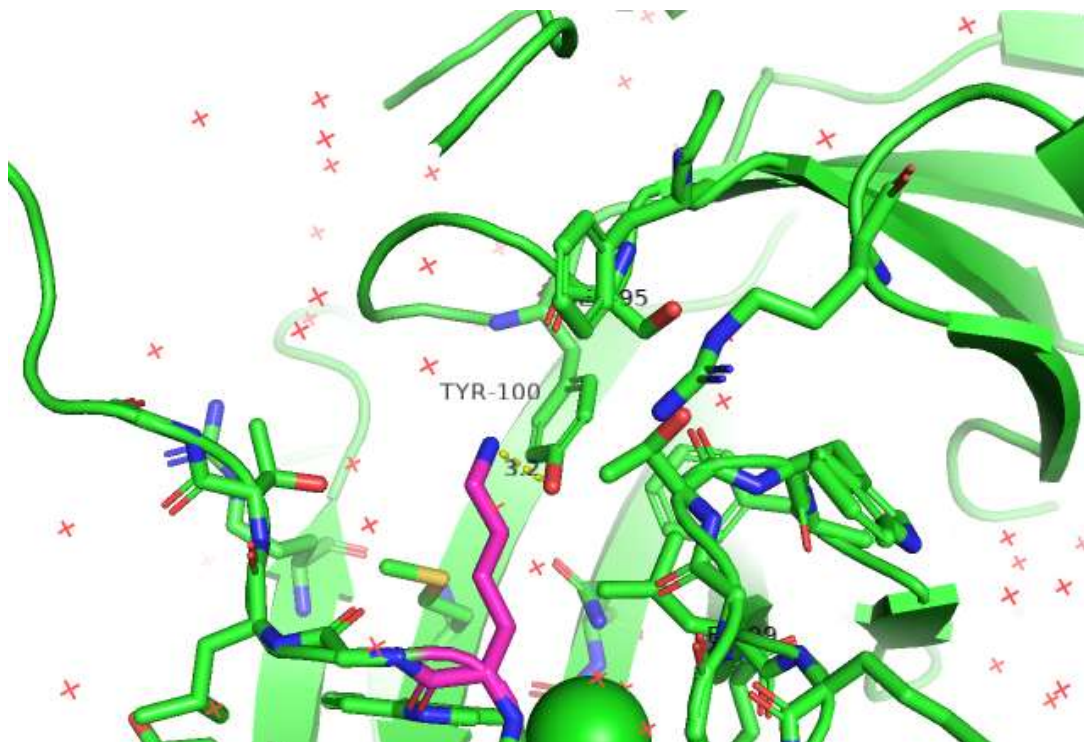


Рис.7. Лизин на месте предполагаемого остатка.