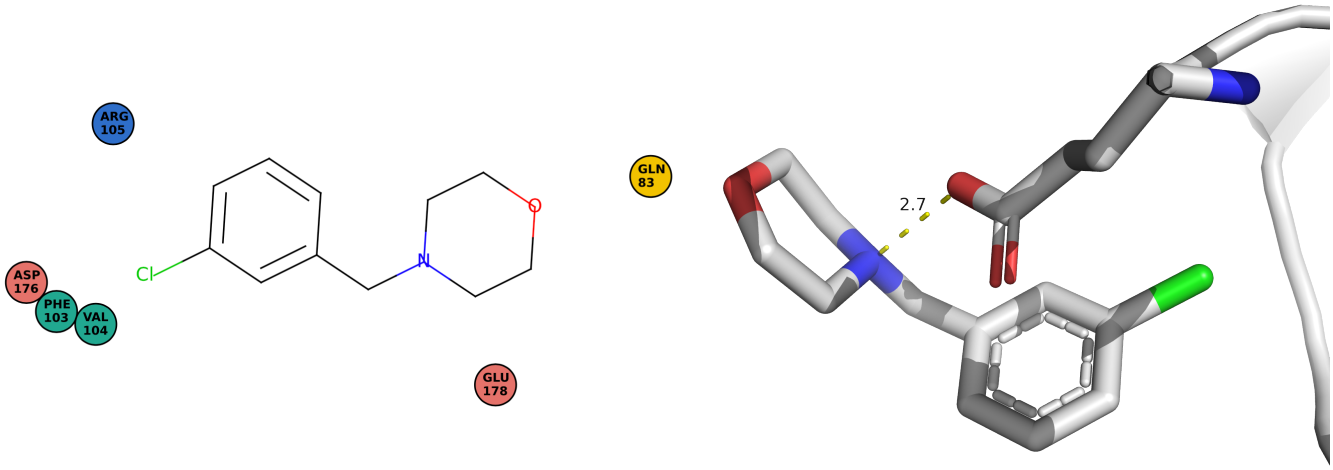
Задание 1

В этом задании я сравнивал свои предположения о связи гиганта с белком из первого практикума с выдачей программы PlexView. В первом практикуме я предположил, что лиганд может образовывать водородную связь только с GLU-178 белка, так как глутаминовая кислота будет депротонирована, а лиганд протонирован. Как видно на рисунке, программа посчитала что лиганд не образует водородные связи с соседними остатками вовсе.

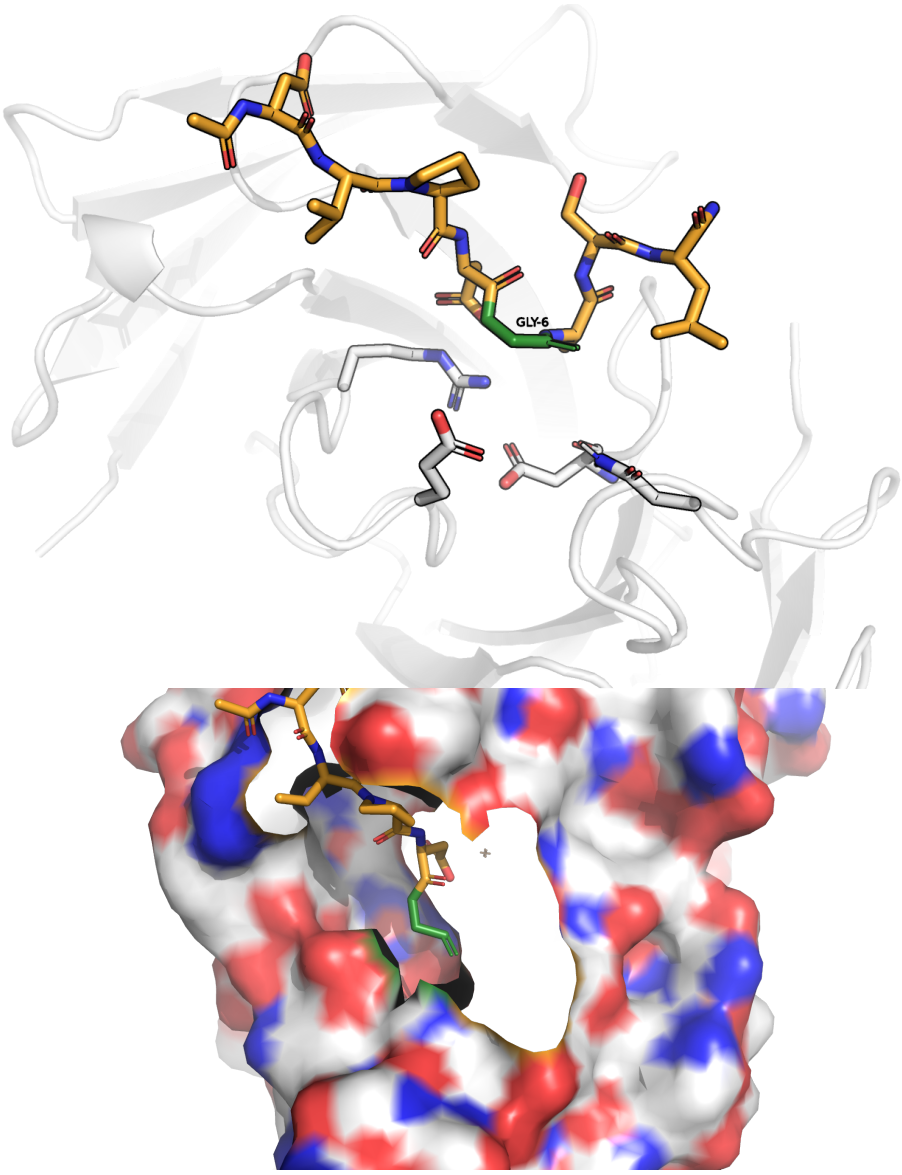
Главная протеаза SARS-CoV-2 относится к семейству цистеиновых протез и работает в кислой среде (pH 5 - 5.5). pKa глутаминовой кислоты = 4.3, а значит в нативных условиях эта глутаминовая кислота была бы непротонированной и не смогла бы образовать водородную связь как донор. Однако у атома азота в лиганде pKa = 7.4 (исходил из pKa похожего соединения N-methylmorpholine, так как для гиганта информации не нашел), а значит он в этих условиях должен быть протонированным и образовывать водородную связь с глутаминовой кислотой. Этой водородной связи почему-то не оказалось выдаче PlexView, хотя мне кажется что она должна присутствовать



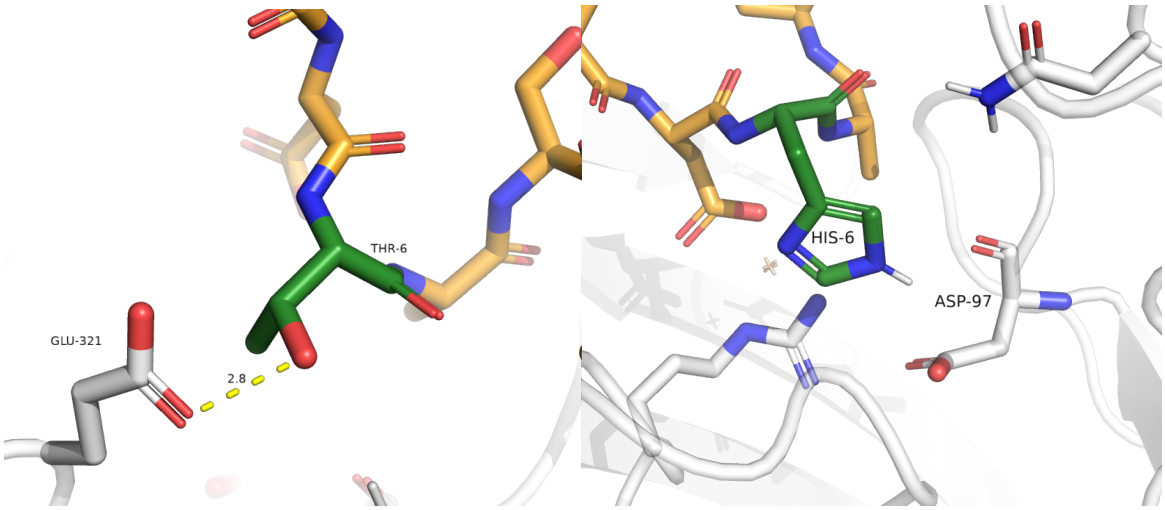
Задание 2

0028 resi 6 chain P

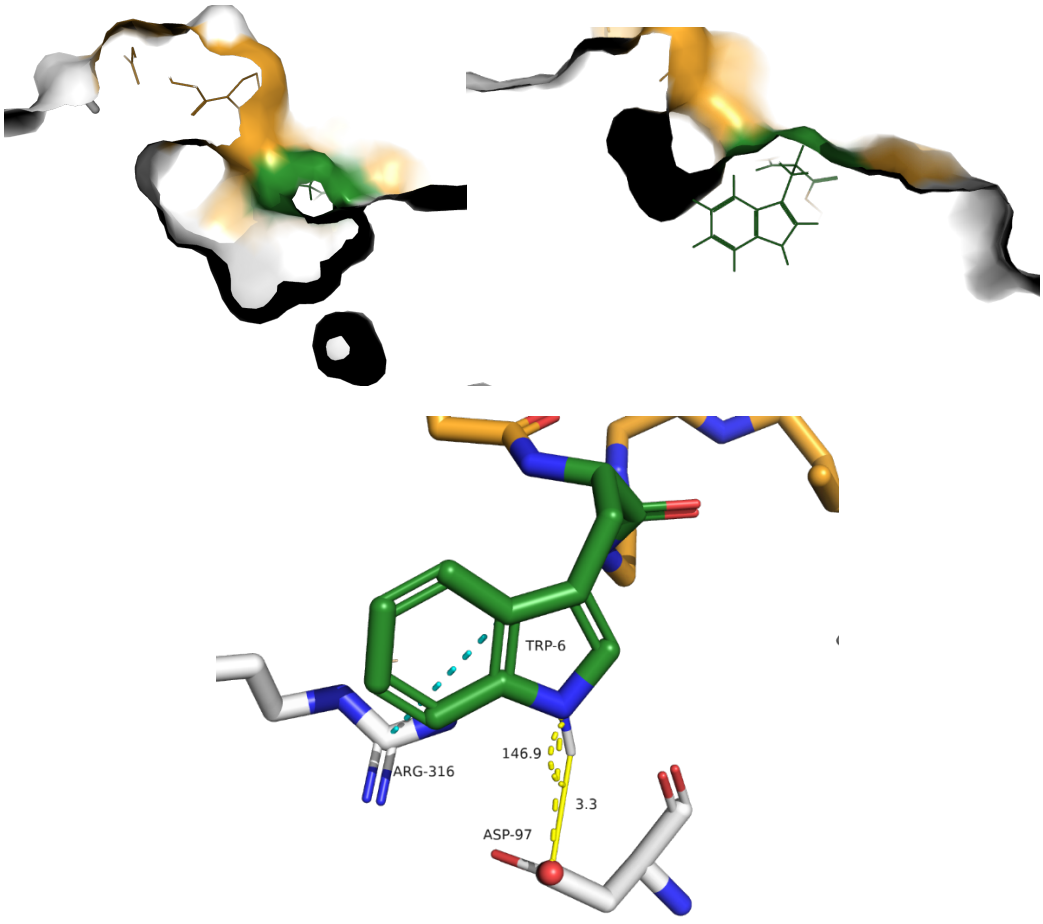
В этом задании я попытался угадать какая аминокислота была в оригинальной структуре (0028) на месте глицина. На рисунке показана измененная аминокислота (зеленый) и ее окружение (белок — белый, пептид — оранжевый). В глаза сразу бросается глутаминовая кислота прямо напротив исследуемого остатка, а также две заряженных ак под ним. А если включить отображение поверхности, то можно заметить полость, в которую ,видимо, и должен подходить боковой радикал.



Так как антитело должно связываться с пептидом достаточно сильно, я сразу отбросил варианты замены на неполярные ак, которые просто подходили бы по форме и не образовывали бы дополнительных взаимодействий. Для начала я решил попробовать самый простой вариант и заменить глицин на треонин или серин. И хотя они и образовывали хорошую водородную связь (желтая линия) с глутаминовой кислотой в некоторых конформациях, эти конформации были не самыми распространенными (около 8-9%). Далее я попробовал подставить гистидин, и несмотря на большую представленность этого ротамера (34%) и невысокий strain (11.66) я решил, что этот вариант малоправдоподобен так как этот гистидин не образует хороших водородных связей.

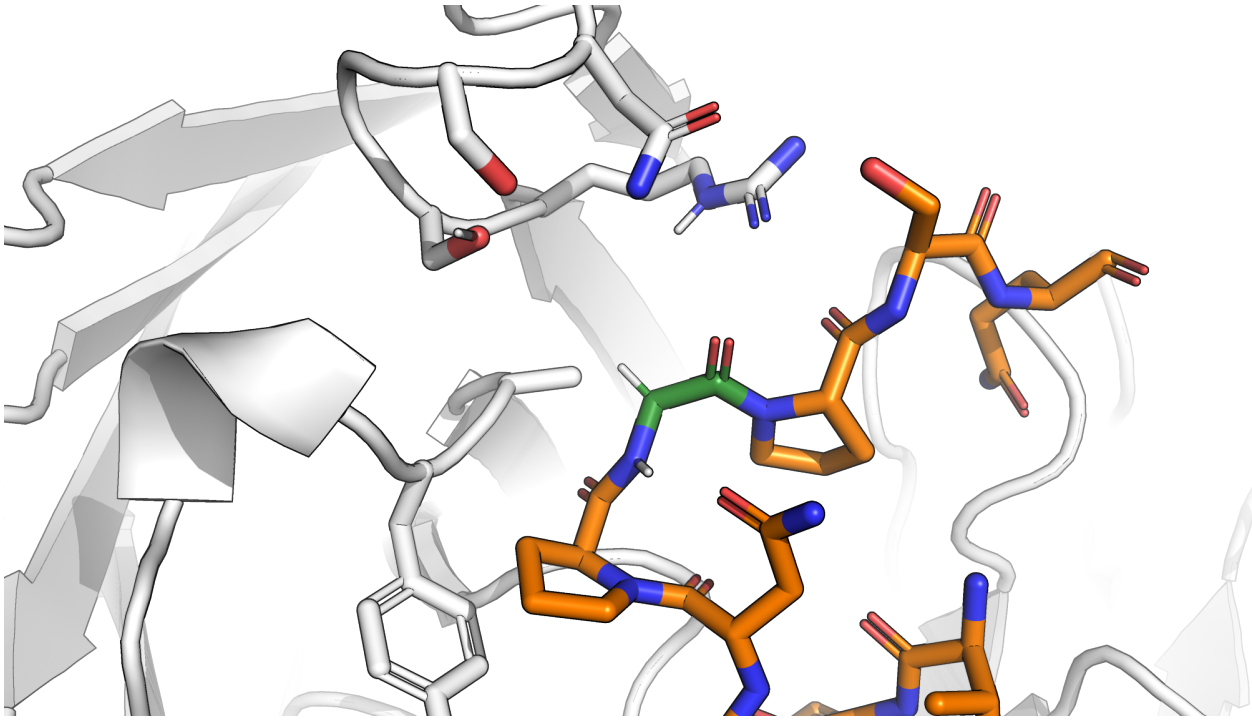


Наконец я заменил глицин на триптофан. Это довольно редкая ак но в случае с антителом это будет даже лучше так как повысит специфичность распознавания пептида. Триптофан очень хорошо подходит по форме (strain=11.38) при этом находится в третьей по распространенности конформации из 9 (13%). К тому же он образует хорошую водородную связь с аспарагином и пи-стекинг с аргинином (голубая линия) и подходит по форме полости. Таким образом, я считаю что именно триптофан был заменен на глицин.

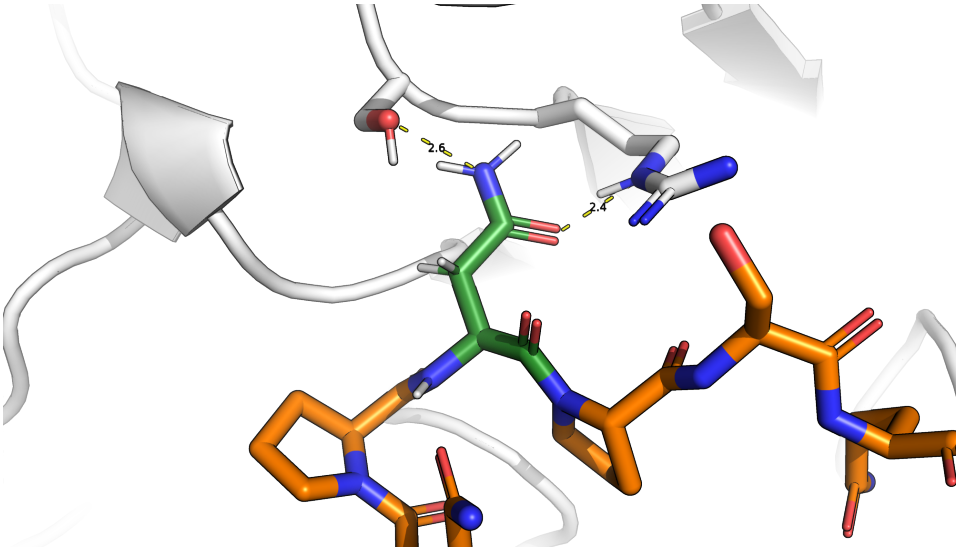
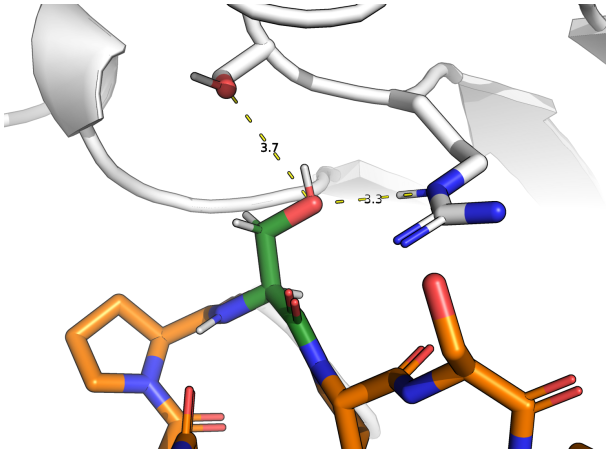
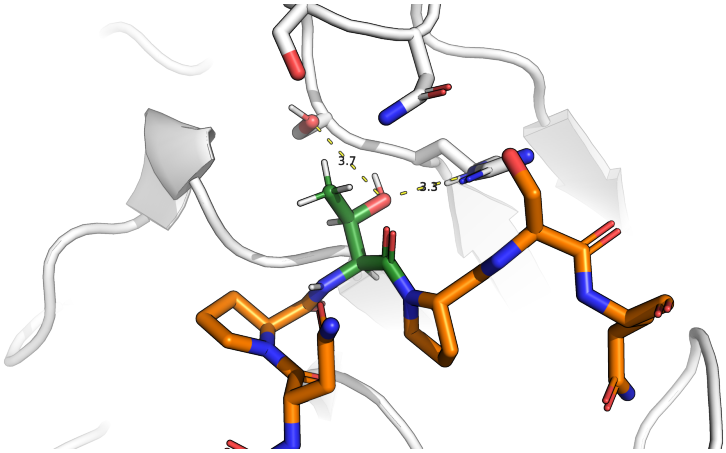


0074 resi 47 chain P

Следующей структурой была 0074. Здесь все оказалось проще — карман был небольшим и состоял из полярных аминокислот, а значит нужно было подобрать маленькую полярную ак



Сначала я подумал, что это может быть аспарагин, и он подходил с относительно неплохим значением strain(30) и в довольно частой конформации (30%), но он образовывал плохие водородные связи с аспарарагином и серином, поэтому я решил искать дальше



Далее хорошо подошел серин (Strain = 16, 95%) и треонин (strain = 23, 43%). Несмотря на то, что серин создает меньше помех для окружения судя по strain, я считаю что эти аминокислоты могут в равной степени там находиться, так как треонин на мой взгляд не сильно мешает своей -CH3 группой окружению. Однако если надо выбрать только одну ак я выберу серин, так как дополнительная -CH3 группа в случае этой структуры не дает какой-то дополнительной специфичности так как смотрит на поверхность.