

Взаимодействия. Субстратная специфичность.

Задание 1. PoseView.

В данном задании велась работа со структурой протеазы Sars-Cov-2 с лигандом, ранее рассмотренная в первом практикуме (PDB ID: 5RE8).

Для проверки рассмотренных ранее связей была использована FlexView с сайта Proteins.Plus. Полученная 2Д диаграмма взаимодействий представлена на рисунке 1.

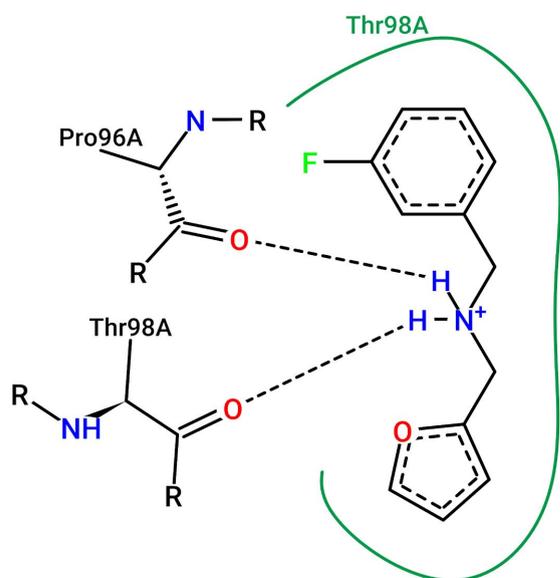


Рис. 1. 2D диаграмма взаимодействий протеазы SARS-CoV-2 с лигандом ToV-404

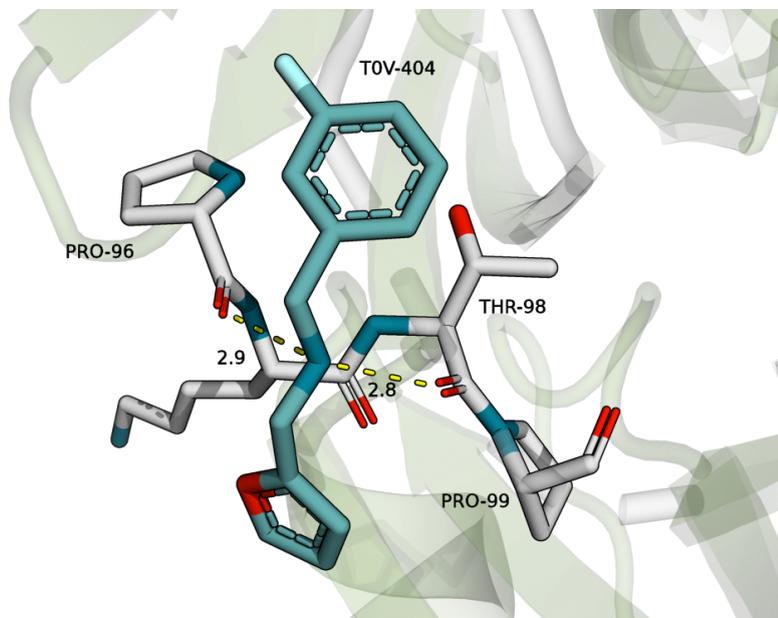


Рис. 2. Взаимодействие протеазы SARS-CoV-2 с лигандом ToV-404 (бирюзовый)

При первом рассмотрении структуры, мне не удалось обнаружить данные водородные связи, что было ошибочно. Тем не менее выявленные программой водородные связи кажутся мне правдоподобными, т.к. соблюдаются все условия присутствия водородной связи между восьмым атомом азота лиганда и кислородными основными атомами как пролина 96, так и треонина 98 (расстояние меньше 3 ангстрем, благоприятный угол).

Задание 2. PyMol mutagenesis.

В данном задании были даны два PDB файла с комплексами антитела и антигена.

Одна аминокислота антигена была заменена на глицин и целью было определить, какая аминокислота могла быть на ее месте в исходной структуре.

Структура 1

При поиске исходной аминокислоты рассматривались различные аминокислоты и их ротамеры. По совокупности факторов, таких как strain и процент представленности в PDB были отобраны два правдоподобных остатка: ARG и LYS.

1. Номер файла: 0018. Измененная АК: GLY-3141, chain P

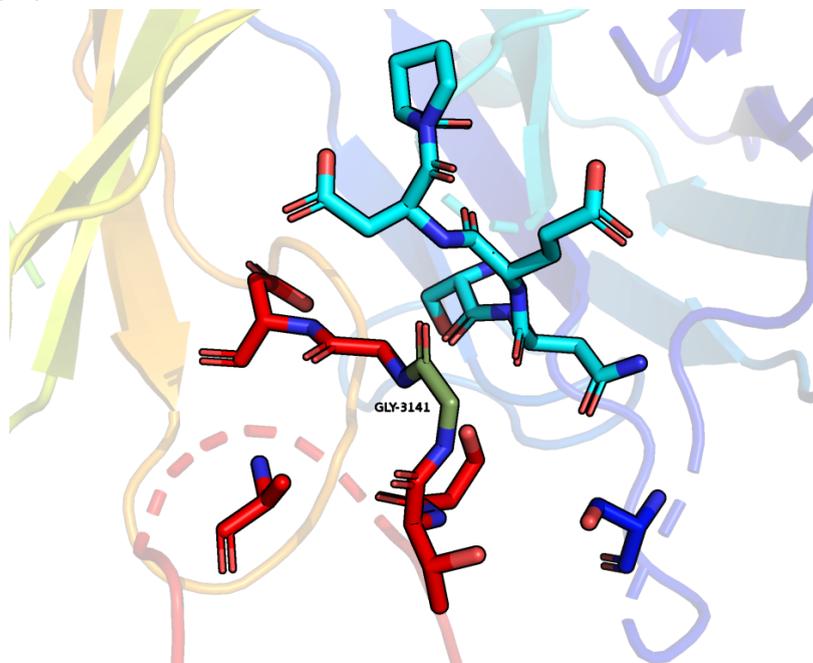


Рис. 3. Измененная АК GLY-3141 и ее окружение в диапазоне 6 ангстрем.

По найденным взаимодействиям обе аминокислоты оказались схожи и было решено рассмотреть их в кармане белка (хотя карманом это назвать сложно, но возможно).

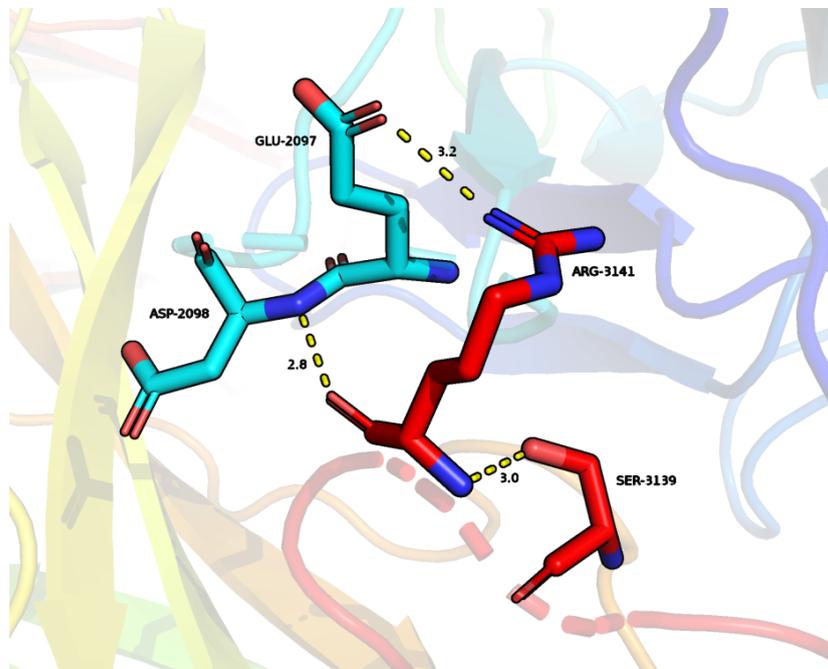


Рис. 4. Взаимодействия возможного варианта исходной АК (аргинин 3141)

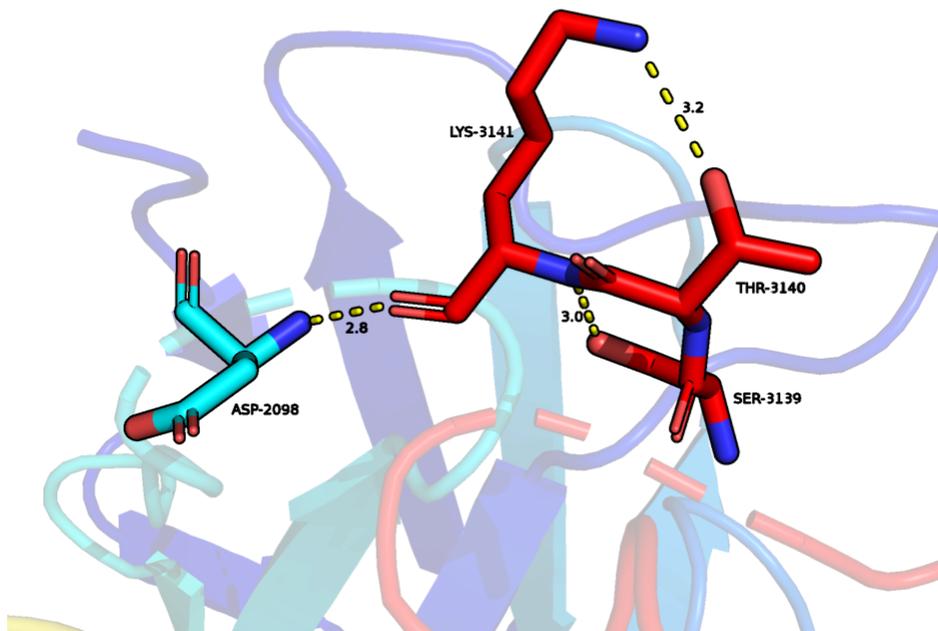


Рис. 5. Взаимодействия возможного варианта исходной АК (лизин 3141)

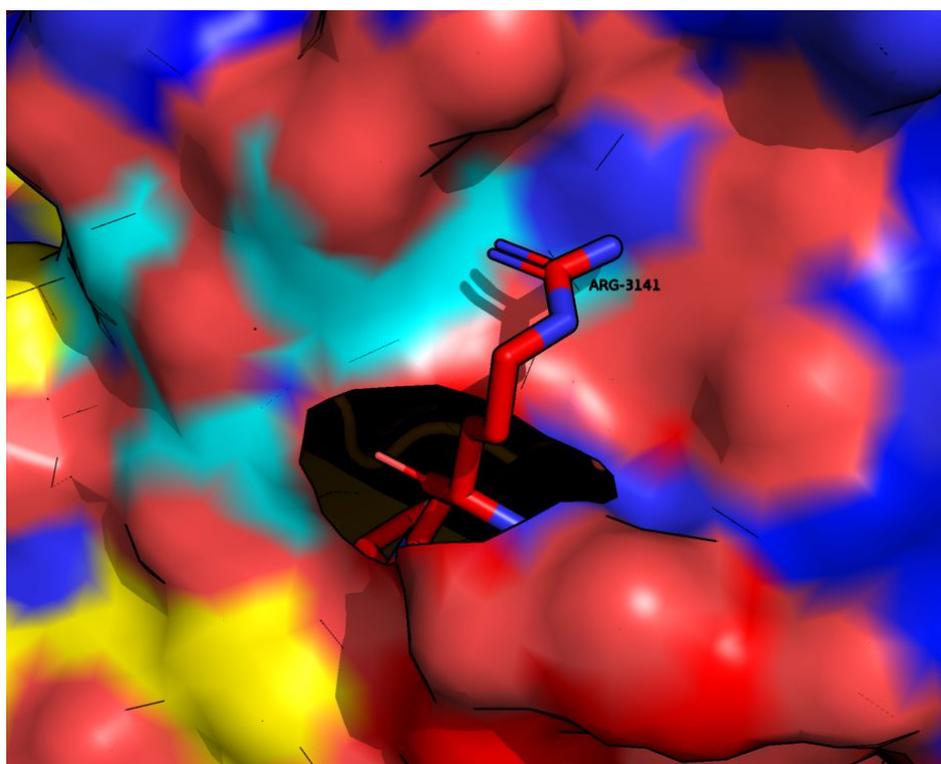


Рис. 6. Возможный вариант исходной АК в белковом кармане (аргинин 3141)

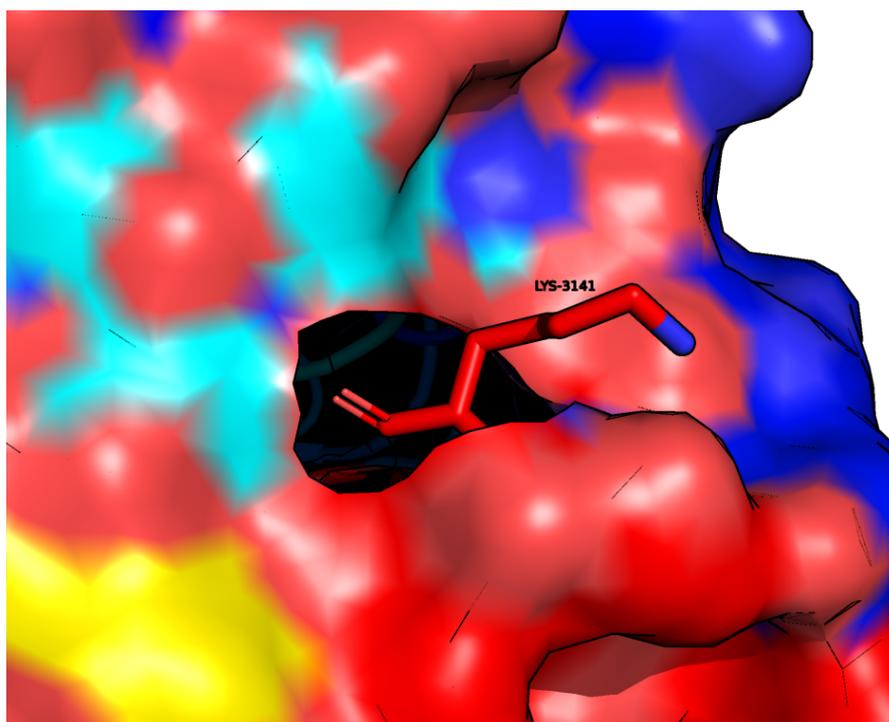


Рис. 7. Возможный вариант исходной АК в белковом кармане (лизин 3141)

По нахождению в кармане ARG явно лучше вписывается в структуру, нежели LYS. Также по совокупности всех факторов исходной аминокислотой был итогово выбран аргинин.

Структура 2

2. Номер файла: 0065. Измененная АК: GLY-20, chain E

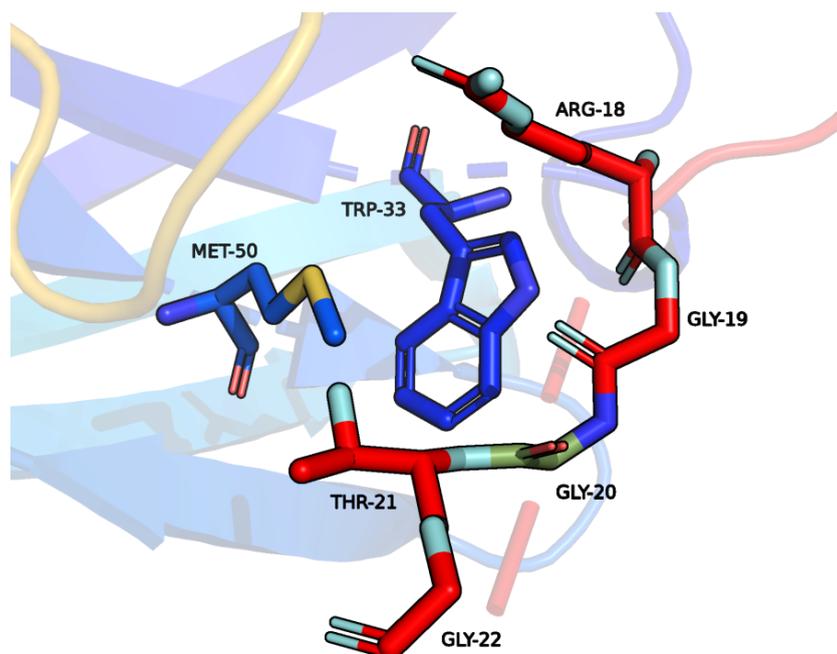


Рис. 8. Измененная АК GLY-20 и ее окружение в диапазоне 6 ангстрем

В данном случае, также как и в первом сначала рассматривались все аминокислоты, а затем по параметру strain и проценту представленности в PDB отсеивались плохо подходящие варианты. По итогу было выбрано три аминокислотных остатка – ASN, ASP и GLN – и рассмотрены их взаимодействия (рисунки 9-11).

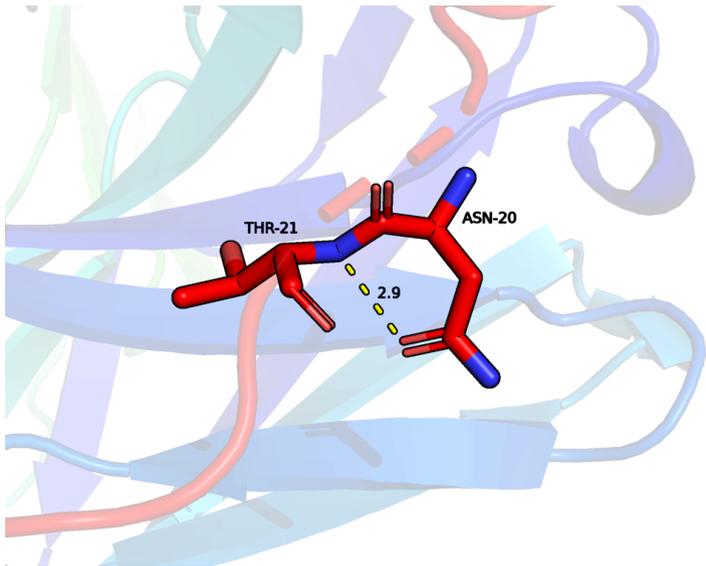


Рис. 9. Взаимодействия возможного варианта исходной АК (аспарагин 20)

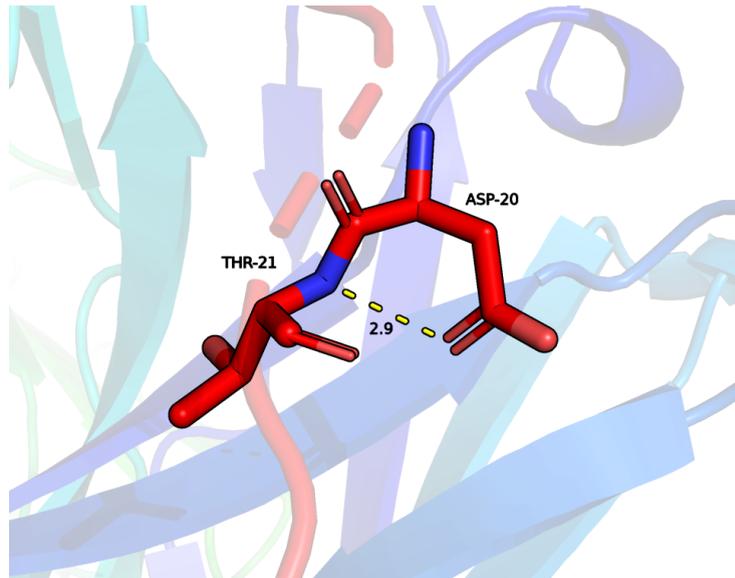


Рис. 10. Взаимодействия возможного варианта исходной АК (аспарагиновая кислота 20)

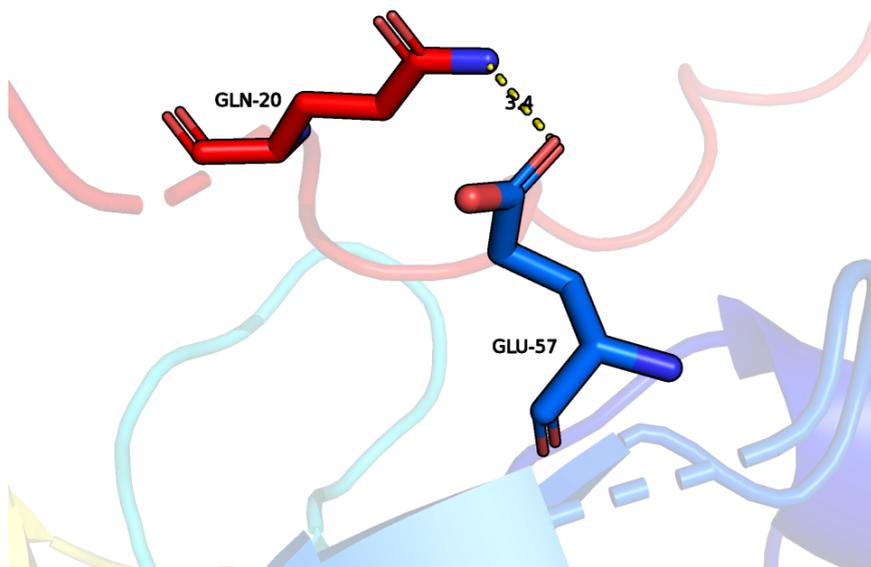


Рис. 11. Взаимодействия возможного варианта исходной АК (глутамин 20)

На данном этапе выделить наиболее подходящую аминокислоту не удалось, поэтому было рассмотрено положение в кармане (рисунки 12-14).

По нахождению в кармане также оказалось сложно определить наиболее подходящую аминокислоты, но по совокупности тестов я считаю что исходной аминокислотой мог бы быть ASN-20.

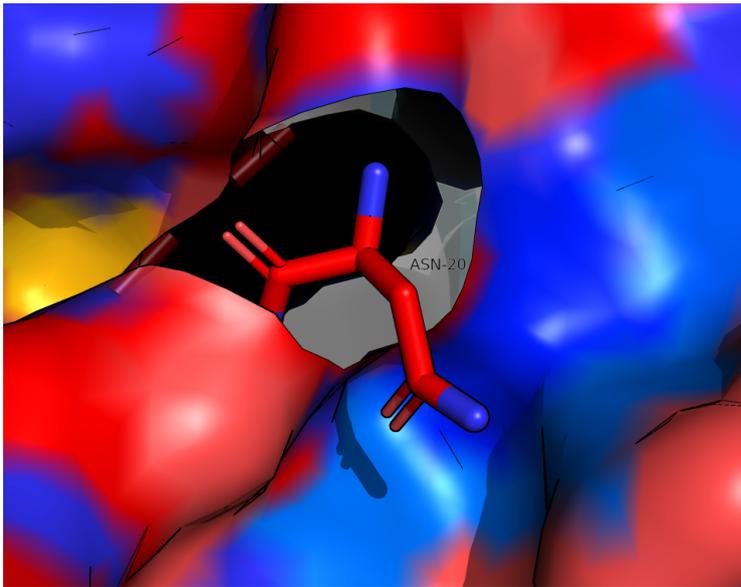


Рис. 12. Возможный вариант исходной АК в белковом кармане (аспарагин 20)

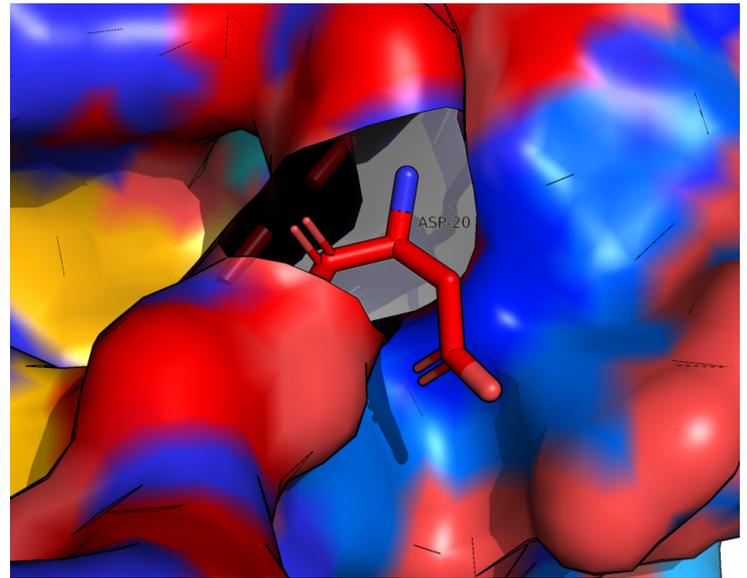


Рис. 13. Возможный вариант исходной АК в белковом кармане (аспарагиновая кислота 20)

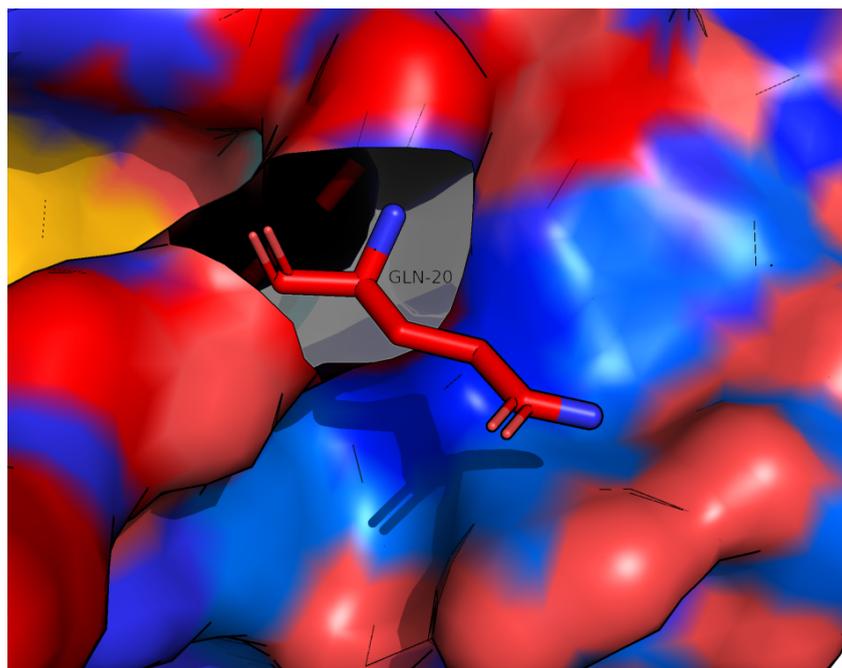


Рис. 14. Возможный вариант исходной АК в белковом кармане (глутамин 20)