

НОВЫЙ МЕТОД МОДЕЛИРОВАНИЯ ПОВЕРХНОСТИ АКТИВНОГО ЦЕНТРА БЕЛКОВОГО КОМПЛЕКСА ФОЛИКУЛОСТИМУЛИРУЮЩЕГО ГОРМОНА ЧЕЛОВЕКА ЕГО РЕЦЕПТОРОМ

Голубович В.П., Фигловский В.А.

ГНУ «Институт биоорганической химии, НАН Беларуси», 220072, г. Минск, ул. Академика Купревича, д.5 к.2, e-mail: golubovich@iboch.bas-net.by

Взаимодействие макромолекул происходит, как правило, при контакте их поверхностей, поэтому качественный и хотя бы полуколичественный анализ поверхности молекул может оказать существенную помощь в установлении механизма их взаимодействия. Этот анализ может включать в себя следующие элементы: определение атомов и/ или групп атомов аминокислотных остатков, находящихся на поверхности молекулы; построение модели рельефной карты поверхности молекулы и ее проекция на плоскость; а также отображение на карте “кластеров“ геометрически близких друг к другу аминокислотных остатков.

Геометрическое пространство молекулы разбивается на единичные кубы заданного размера. Размер единичного куба находится из компромисса между шириной обнаруживаемых карманов и надежностью определения поверхности. Оптимальным по нашему мнению является куб со стороной в 3Å (единичный куб).

Проводится анализ для всех единичных кубов - атомы каких аминокислотных остатков находятся в нем и какие из 26 ближайших соседних единичных кубов свободны или заняты атомами молекулы. Если данный единичный куб находится на поверхности, то у него должно быть достаточное количество свободных соседей. По заданному критерию - количеству и геометрической ориентации свободных соседей определяются те аминокислотные остатки, которые находятся на поверхности молекулы.

Для построения модели карты поверхности молекулы декартовы координаты атомов отобранных аминокислотных остатков переводятся в полярные координаты - долготу, широту и радиус относительно заданного центра молекулы. Долгота и широта определяют положение атомов в плоской проекции карты поверхности (в градусах от -90 до $+90$ по широте и от -180 до $+180$ по долготе). Радиус используется для построения рельефа. Рельеф может быть цветным или в серой шкале, контурным, построенным методом полиномиальной аппроксимации и интерполяции либо простым наложением колоколообразных поверхностей для каждого атома с учетом или без учета относительных размеров атомов.

В качестве центра молекулы можно использовать геометрический центр, центр тяжести или выбрать удобную точку внутри молекулы в зависимости от симметрии и равномерности расположения атомов молекулы.

Определение “кластеров“ геометрически близких друг к другу аминокислотных остатков проводится следующим образом. Для каждой пары аминокислотных остатков определяется, какое количество атомов одного остатка находится на расстоянии меньше заданного расстояния до любого атома другого остатка. Отношение этого количества атомов к общему количеству атомов остатка в % определяет коэффициент перекрытия (Кпер). По заданному расстоянию (по умолчанию 5Å) и заданному коэффициенту перекрытия (по умолчанию 20%) определяются близкие остатки, которые образуют на карте “кластер“.

В работе исследован активный центр комплекса фоликулостимулирующего гормона человека (FSH) с его рецептором (R) FSH-R с FSH-A и FSH-B, соответственно цепи С, А и В. Координаты получены из базы рентгеноструктурных данных `pdb1xwd.pdb` 'Crystal Structure Of Human Follicle Stimulating Hormone Complexed With Its Receptor'[1].

На первом этапе были определены аминокислотные остатки, находящиеся на поверхности глобул С, А и В, а затем построены карты поверхности в сферической проекции. Далее были определены “кластеры“ взаимодействующих остатков между цепями

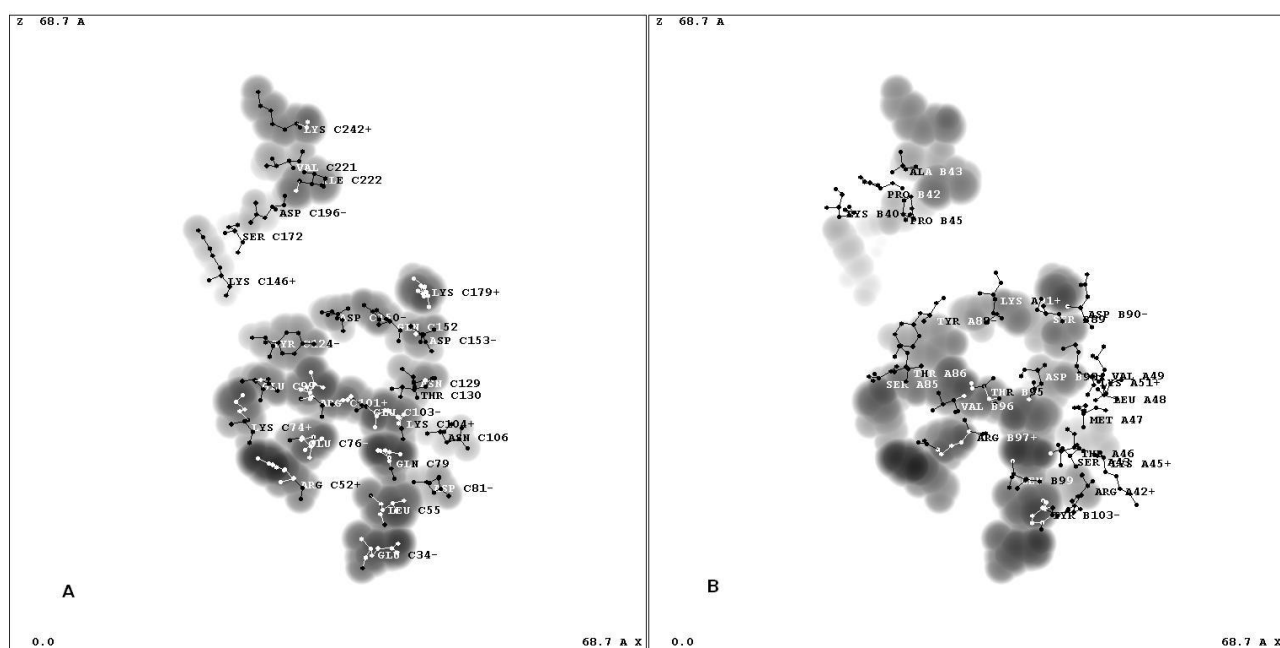
С и А и между цепями С и В. Взаимодействие между цепями А и В не рассматривалось. В таблице 1 приведены коэффициенты перекрытия в % для этих “кластеров” остатков.

Таблица 1 Взаимодействие цепи С с остальными цепями при Кпер= 20%

Контакты	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B		
остатков	ARG	SER	LYS	THR	MET	LEU	VAL	LYS	SER	THR	TYR	LYS	LYS	PRO	ALA	PRO	SER	ASP	ASP	THR	VAL	ARG	LEU	TYR					
Ri, j...<5A %	42	43	45	46	47	48	49	51	85	86	88	91	40	42	43	45	89	90	93	95	96	97	99	103					
C GLU 34																													
C ARG 52																													
C LEU 55	37																												
C LYS 74										22	33																		
C GLU 76																													
C GLN 79		44			88																								
C ASP 81	50		37	62																									
C GLU 99											33	55																	
C ARG 101																													
C GLU 103																													
C LYS 104					77	33														33	22								
C ASN 106			50	75	37	62																							
C TYR 124												66																	
C ASN 129					62	62	37																						
C THR 130						57																							
C LYS 146													33																
C ASP 150												37																	
C GLN 152												33																	
C ASP 153							75	37																					
C SER 172													33																
C LYS 179																		33	33										
C ASP 196														50															
C VAL 221														42															
C ILE 222														25	25	25													
C LYS 242																33													

Эти остатки расположены примерно в одной плоскости, поэтому для этого случая оптимальным представляется не сферическая, а плоская проекция карты поверхности активного центра, которая приведена на рис 1.

Во взаимодействии участвуют достаточно много остатков - 12,12 и 25 из цепей А,В и С соответственно. Не все остатки одинаково важны. В первом приближении важна величина коэффициента перекрытия и с каким количеством остатков из других цепей он контактирует. С этой точки зрения можно выделить остатки - ARG⁵², GLN⁷⁹, ASP⁸¹, LYS¹⁰⁴, ASN¹⁰⁶, TYR¹²⁴, ASN¹²⁹, ASP¹⁹⁶ из цепи С, SER⁴³, THR⁴⁶, MET⁴⁷, LEU⁴⁸, TYR⁸⁸ из - А и PRO⁴², ARG⁹⁷ из - В.



Был проведен перерасчет при большем заданном минимальном коэффициенте перекрытия - 43%. В таблице 2 приведены коэффициенты перекрытия в % для этих “кластеров” остатков.

Таблица 2 Взаимодействие цепи С с остальными цепями при Кпер= 43%

Контакты	A	A	A	A	A	B	B
остатков	SER	THR	MET	LEU	TYR	PRO	ARG
Ri, j...<5A %	43	46	47	48	88	42	97
C ARG 52							54
C GLN 79	44						
C ASP 81		62					
C LYS 104		77					
C ASN 106				62			
C TYR 124					66		
C ASN 129			62	62			
C ASP 196						50	

Обращает на себя внимание, что остатки SER⁴³, THR⁴⁶, LEU⁴⁸ из цепи А и ARG⁹⁷ из цепи В находятся в “карманах” цепи С, в то время как остальные контактируют в плоскости.

1. <http://www.rcsb.org/pdb/explore/explore.do?structureId=2R4R>.

THE NEW METHOD OF MODELING AKTIVES SENTER OF STRUCTURE OF HUMAN FOLLICLE STIMULATING HORMONE COMPLEXED WITH ITS RECEPTOR

Golubovich V.P., *Figlovsky V.A.*

Institute of Bioorganic Chemistry, NAS of Belarus, 220072, Minsk, Kuprevich st, 5 /2, Belarus, e-mail: golubovich@iboch.bas-net.by

A new method for visualization of the interaction of the protein molecules was been develop to search new active compounds.