

Сравнение участка связывания НАД⁺ в активном центре белков семейства ПАРП

Научный руководитель – Нилов Дмитрий Константинович

Манасарян Гарри Аргештиевич

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет фундаментальной медицины, Москва, Россия

E-mail: garrim1@mail.ru

Поли(АДФ-рибозо)полимеразы (ПАРП) осуществляют посттрансляционную модификацию белков, перенося остаток АДФ-рибозы от субстрата НАД⁺ на белок-акцептор [4]. ПАРПы выполняют широкий спектр функций и принимают непосредственное участие в жизнеобеспечении раковых клеток. В частности, ПАРП-1 (наиболее изученный представитель семейства ПАРП) участвует в устранении одноцепочечных разрывов цепи ДНК. Здоровая клетка устраняет подобные повреждения двумя способами: с помощью ПАРП или используя путь BRCA. Было показано, что раковые клетки, у которых отсутствует путь BRCA, проявляют высокую чувствительность к ингибированию ПАРП-1 [1].

Семейство ПАРП представлено 16 белками с разнообразными функциями. Поиск как универсальных ингибиторов ПАРП, так и селективных ингибиторов конкретных представителей семейства является перспективным направлением в противоопухолевой терапии. Дизайн ингибиторов ПАРП-1 обычно затрагивает участок связывания НАД⁺ в активном центре. Целью представленного исследования явилось сравнение данного участка у белков ПАРП 1-16 и выявление остатков, важных для селективного связывания потенциальных ингибиторов. Для этого использовались алгоритмы выравнивания структур в программе МАТТ [3] и выравнивания последовательностей в Clustal Omega [5]. Для визуализации полученных результатов были использованы программы Jalview [6] и VMD [2]. В результате выравнивания были выявлены консервативные и переменные остатки, ответственные за взаимодействие с субстратом и потенциальными ингибиторами. Например, в позиции 863 (нумерация для ПАРП-1) практически у всех представителей находится глицин. В позиции 988 может находиться как отрицательно заряженный глутамат, так и гидрофобные остатки, что следует учитывать при дизайне селективных ингибиторов.

Источники и литература

- 1) Helleday T. The underlying mechanism for the PARP and BRCA synthetic lethality: clearing up the misunderstandings // *Mol. Oncol.*, 2011. V. 5. P. 387-393.
- 2) Humphrey W., Dalke A., Schulten K. VMD: visual molecular dynamics // *J. Mol. Graph.*, 1996. V. 14. P. 33-38.
- 3) Menke M., Berger B., Cowen L. Matt: Local Flexibility Aids Protein Multiple Structure Alignment // *PLoS Comput. Biol.*, 2008. V. 4. P. e10.
- 4) Otto H., Reche P. A., Bazan F., Dittmar K., Haag F., Koch-Nolte F. In silico characterization of the family of PARP-like poly(ADP-ribosyl)transferases (pARTs) // *BMC Genomics*, 2005. V. 6. P. 139.
- 5) Sievers F., Higgins D. G. Clustal Omega, accurate alignment of very large numbers of sequences // *Methods Mol. Biol.*, 2014. V. 1079. P. 105-116.

- 6) Waterhouse A. M., Martin D. M. A., Barton G. J., Procter J. B., Clamp M. Jalview Version 2—a multiple sequence alignment editor and analysis workbench // Bioinformatics, 2009. V. 25. P. 1189-1191.