

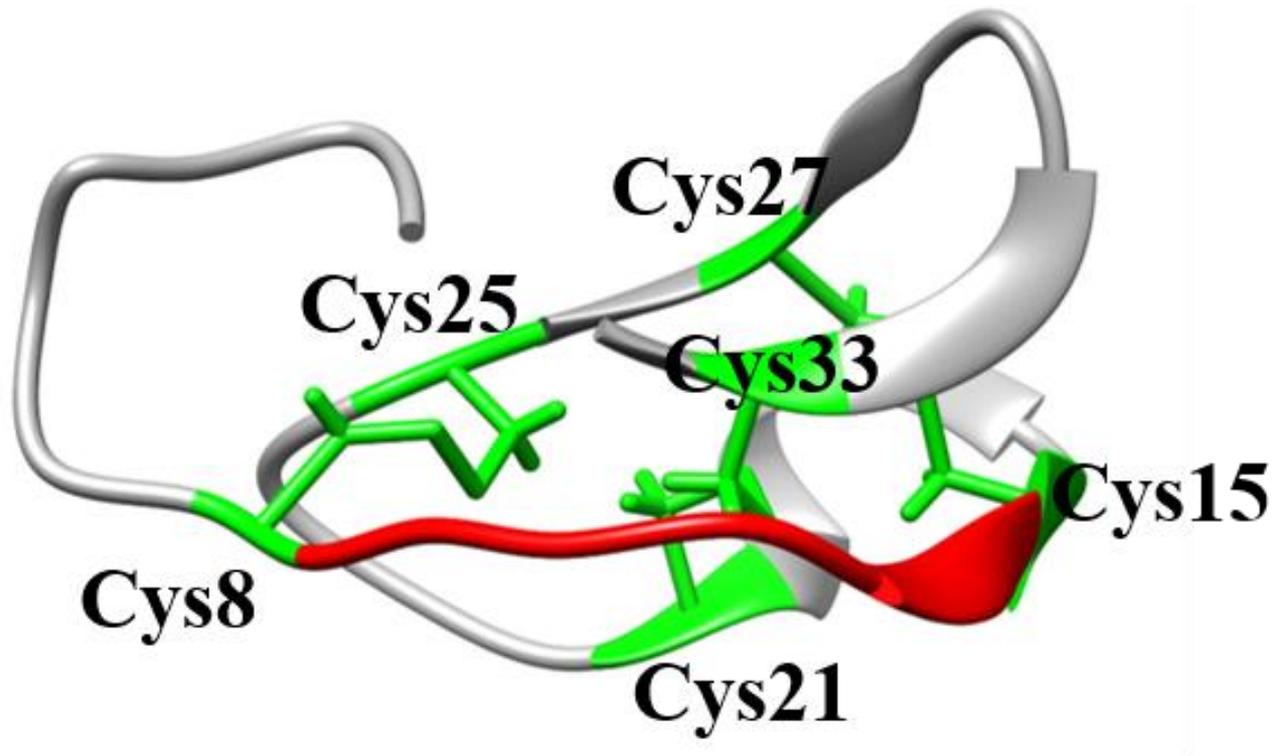
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»
Лаборатория структурной биоинформатики
Лаборатория пептидной инженерии

**МОДЕЛИРОВАНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ
ИНГИБИТОРОВ СЕРИНОВЫХ ПРОТЕАЗ
НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ
ИНГИБИТОРОВ ТРИПСИНА
КНОТТИНОВОГО ТИПА**

Таланова Анастасия Владимировна

Москва 2017

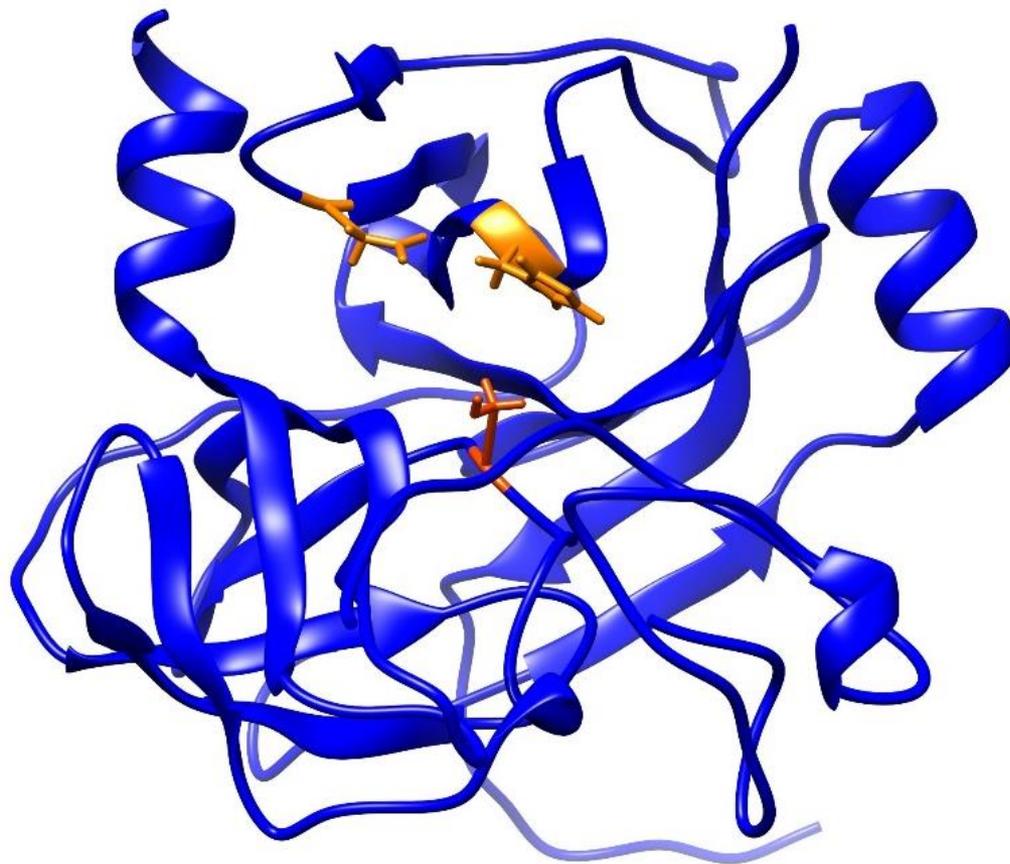
КНОТТИН



МСОТІ-II

Красным обозначена ингибиторная петля кноттина

Протеаза NS3/4A вируса гепатита С (ВГС)

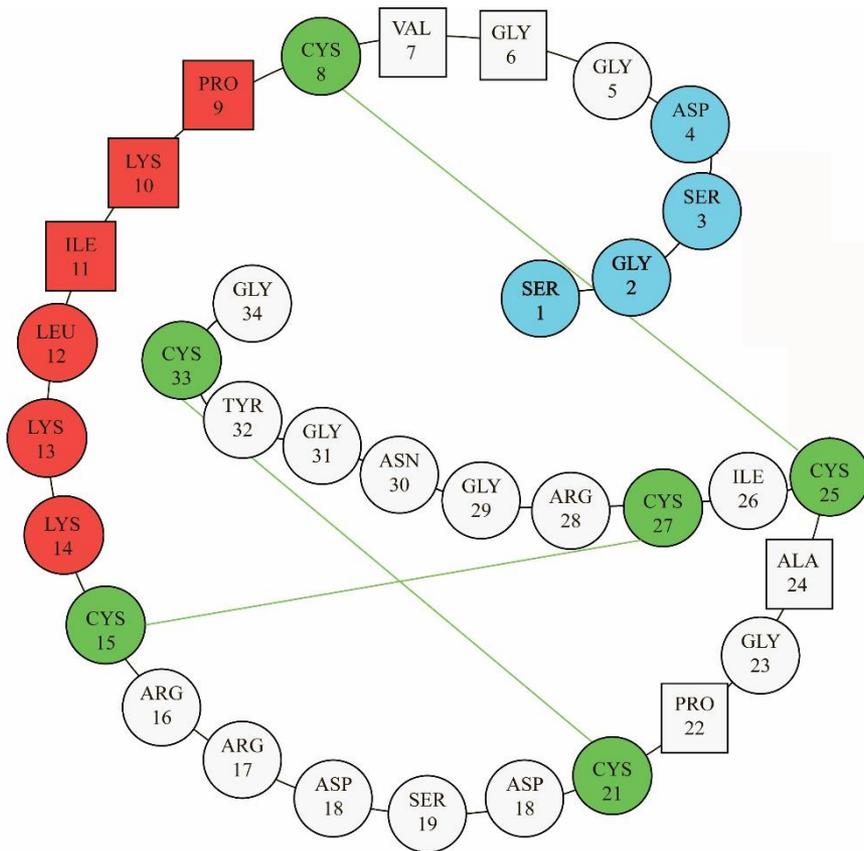


Оранжевым обозначены аминокислотные остатки каталитической триады

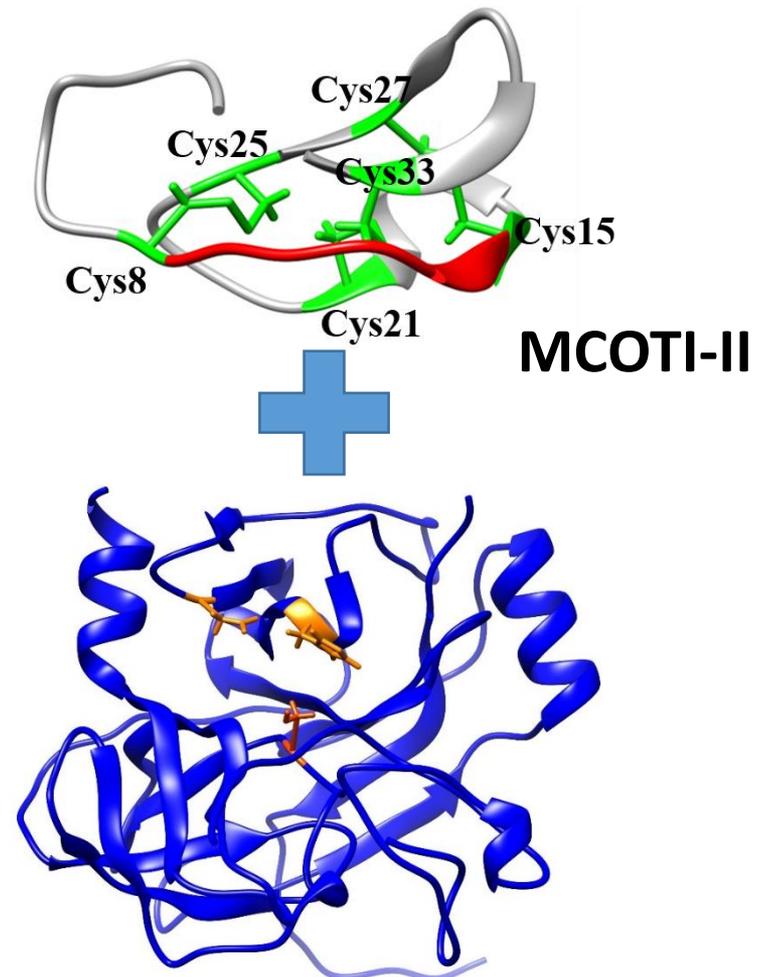
Цель

*компьютерное конструирование ингибиторов
протеазы NS3/4A вируса гепатита С на основе
структуры природного кноттинового
ингибитора MCOTI-II трипсина.*

Модификация MCOTI-II в ингибитор протеазы вируса гепатита С



Красным - аминокислоты ингибиторной петли, **зеленым** – остатки цистеинов, **голубым** – удаленные остатки. Квадратами обозначены аминокислоты, которые были в дальнейшем изменены.



MCOTI-II

Протеаза NS3/4A

Анализ устойчивости комплексов

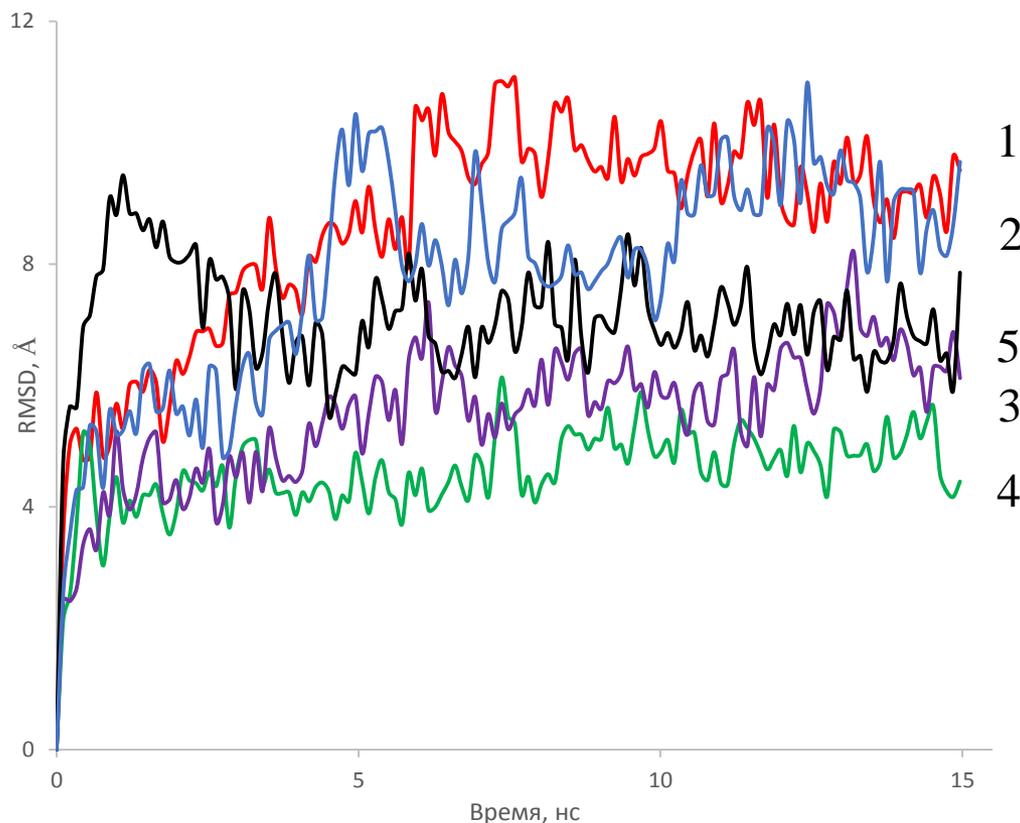


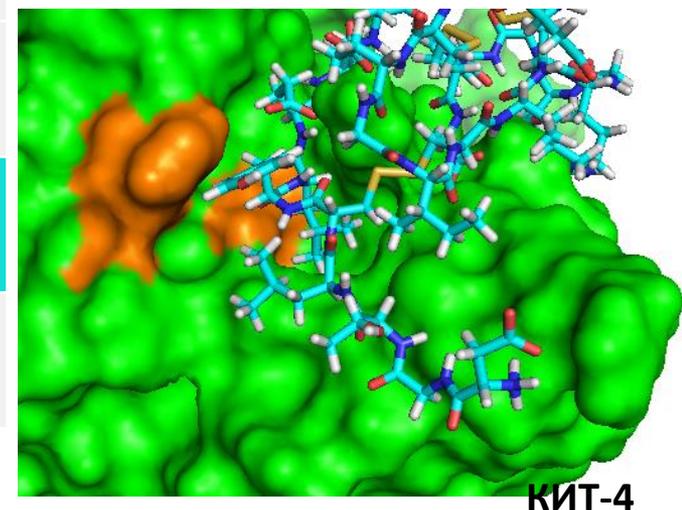
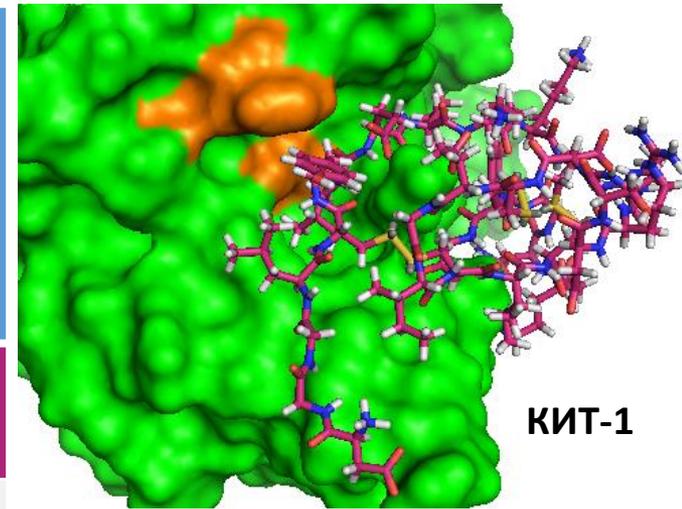
График среднеквадратичного отклонения положения сконструированных ингибиторов. Номер кривой соответствует номеру варианта ингибитора.

1	Название	Аминокислотная последовательность
2	МСОТ-II	SGSDGGVCPKILKKRDRSDCPGACICRGNGYCG
5	КИТ-1	DGGLCYLELKKRDRSDCEGICICRGNGYCG
3	КИТ-2	DGVLCYLELKKRDRSDCEGICICRGNGYCG
4	КИТ-3	DGKLCYLELKKRDRSDCEGICICRGNGYCG
	КИТ-4	DGTLCYLELKKRDRSDCEGICICRGNGYCG
	КИТ-5	GGLCYLELKKRDRSDCEGICICRGNGYCG

Желтым выделены измененные аминокислотные остатки.

Количество водородных связей и энергия связывания комплексов протеазы ВГС с кноттинами

Вариант ингибитора	Среднее количество межмолекулярных водородных связей	Энергия связывания (кКал/моль)
КИТ-1	2,6	-68,2
КИТ-2	4,9	-47,0
КИТ-3	3,8	-29,2
КИТ-4	5,4	-55,0
КИТ-5	5,4	- 51,7



Выводы

1. Сконструированы пять вариантов ингибитора протеазы NS3/4A ВГС на основе структуры кноттина MCOTI-II.
2. По результатам анализа данных, полученных в ходе симулирования молекулярной динамики два варианта ингибитора предложены для синтеза и дальнейшей проверки активности в отношении протеазы.

Благодарю за внимание!