

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Формы тромбина: биоинформатический анализ структурных данных

Залевский А.О.¹, Решетников Р.В.²

1 - Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, 2 - Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: aozalevsky@fbb.msu.ru

Разработка нового поколения антикоагулянтов - препаратов, препятствующих свертыванию крови, является необходимым условием борьбы с сердечно-сосудистыми заболеваниями - лидерами по смертности в развитых странах. Широко применяемые сегодня в клинической практике производные гепарина и варфарина обладают широким спектром побочных эффектов.

Тромбин присутствует в организме в двух формах: неактивной "медленной" и активной "быстрой". Однако, несмотря на более чем 350 пространственных структур тромбина в банке PDB, до сих пор не существует четкого понимания отличия этих форм, необходимого для разработки антикоагулянтов, смещающих равновесие в сторону образования медленной формы.

В данной работе были проанализированы находящиеся в открытом доступе 3D структуры тромбина и его предшественника - протромбина. При помощи новой системы оценки сродства пространственных структур, разработанной на основе полноатомного среднеквадратичного отклонения и процедуры кластеризации, объекты были разделены на несколько групп. Группы были охарактеризованы, в каждой группе была выбрана референсная структура.

По итогам кластеризации получен набор групп: наиболее однотипные и многочисленные кластеры соответствуют структурам "быстрого" типа, что свидетельствует о конформационной однородности активной формы. Неактивная форма представляет собой ансамбль конформаций, различающихся между собой и "быстрой" формой подвижностью и положением аминокислотных остатков, входящих в состав функциональных сайтов тромбина.

Выделенные группы и референсные структуры позволяют лучше разобраться в разнообразии представленных в банке PDB структур тромбина и могут быть использованы при разработке новых антикоагулянтов: в широкомасштабном компьютерном скрининге и при анализе результатов моделирования взаимодействия тромбина с различными перспективными ингибиторами, для детального понимания механизмов их работы.