



Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова:
НИИ физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского,
факультет фундаментальной медицины

Структурная характеристика участка связывания ингибиторов в белках семейства поли(АДФ-рибоза)-полимераз

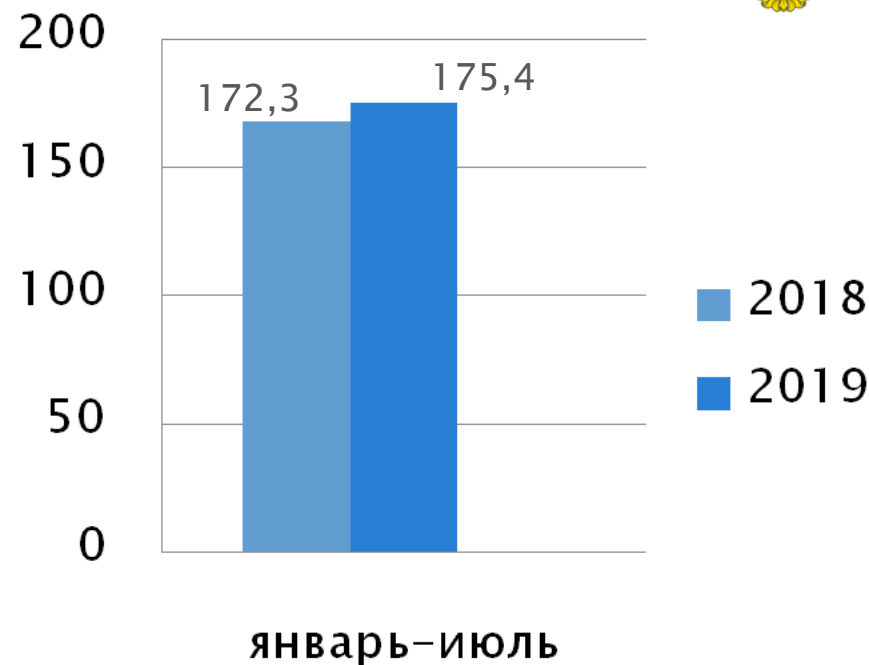
Нилов Д.К., Манасарян Г.А., Швядас В.К.
E-mail: nilovdm@gmail.com

Москва 2020

Актуальность работы

- В России число смертей по причине новообразований составило более 297 тыс. за 2018 г.
- Показатель смертности за январь – июль 2019 г. вырос на 3,1 тыс., по сравнению с тем же периодом 2018 г.
- На сегодняшний день рак является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения.

Сведения о числе умерших по причине новообразований



Актуальность работы

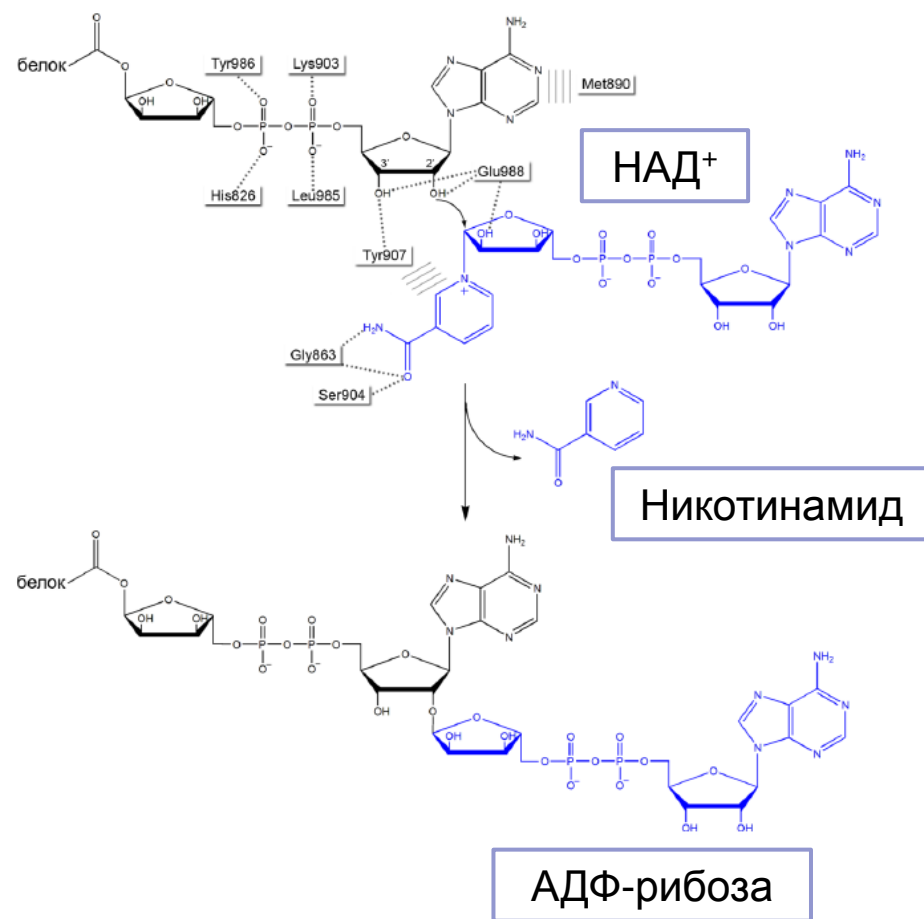
- В России число смертей по причине новообразований составило более 297 тыс. за 2018 г.
- Показатель смертности за январь – июль 2019 г. вырос на 3,1 тыс., по сравнению с тем же периодом 2018 г.
- На сегодняшний день рак является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения.



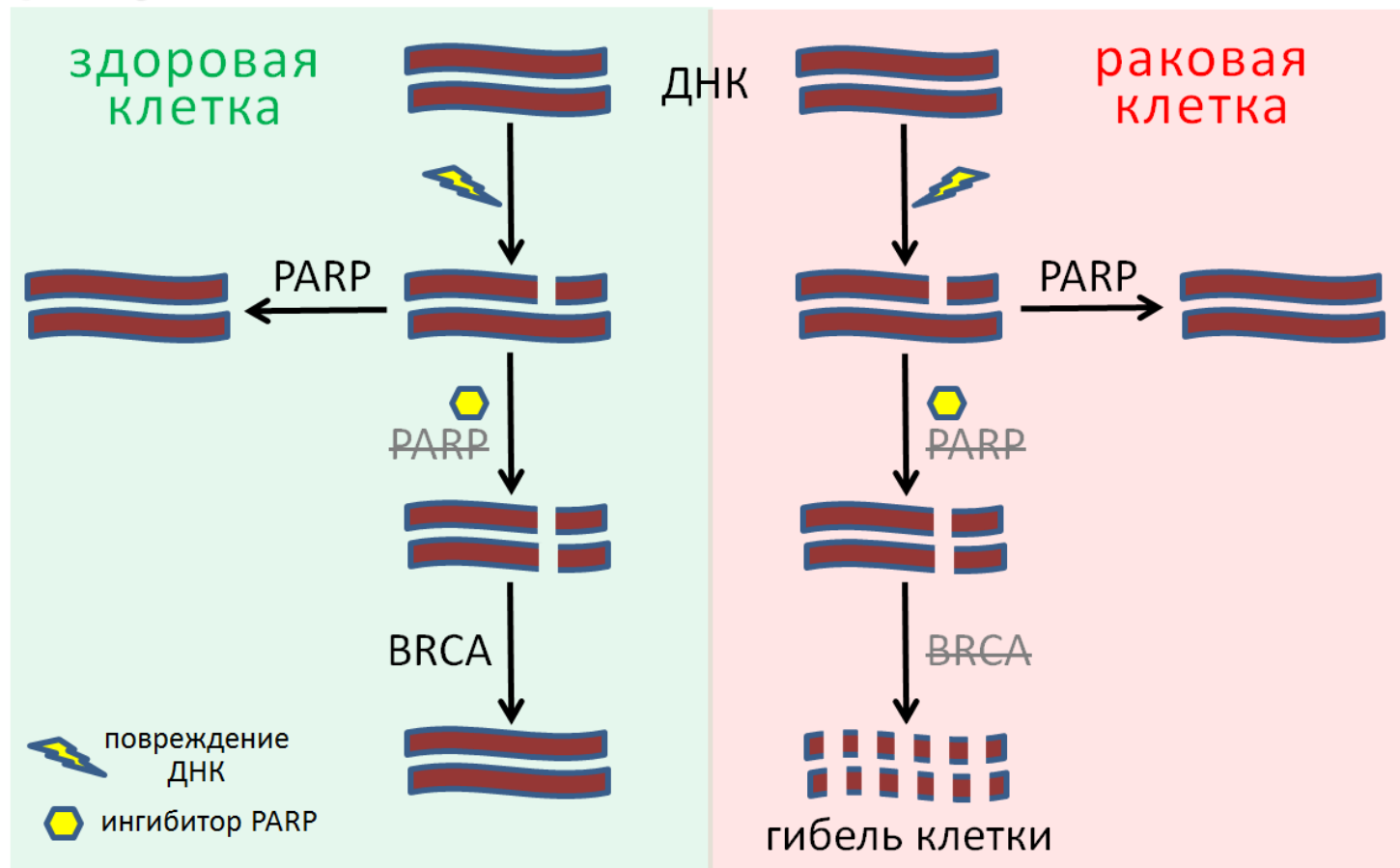
Поли(АДФ-рибозо)полимеразы (ПАРП)

➤ ПАРП – семейство белков, осуществляющих посттрансляционную модификацию путем переноса остатка АДФ-рибозы от субстрата НАД⁺ на белок-акцептор.

➤ Наиболее изученный представитель семейства ПАРП-1 участвует в устранении разрывов цепи ДНК.

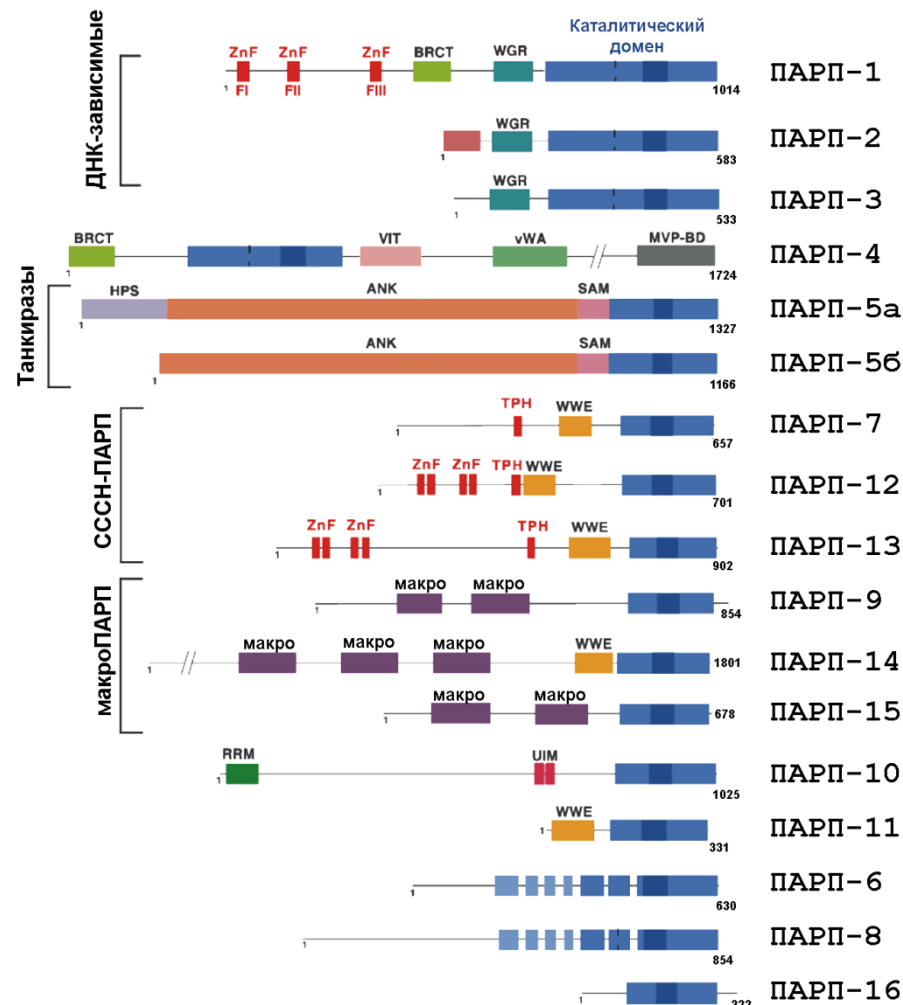


Пример: функция ПАРП-1 в репарации ДНК и ее регуляция



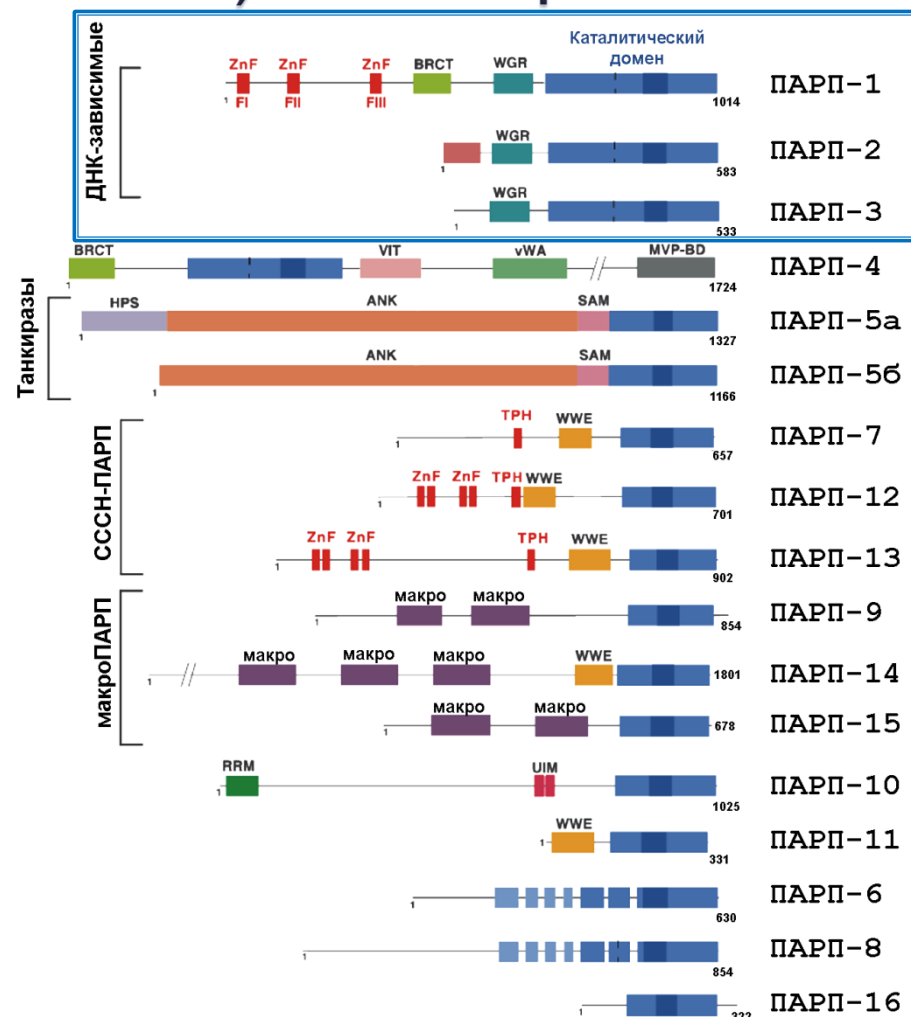
Семейство поли(АДФ-рибозо)полимераз:

- Семейство PARP представлено 17 белками с разнообразными функциями.
- Поиск селективных ингибиторов конкретных представителей семейства PARP является перспективным направлением в противоопухолевой терапии.



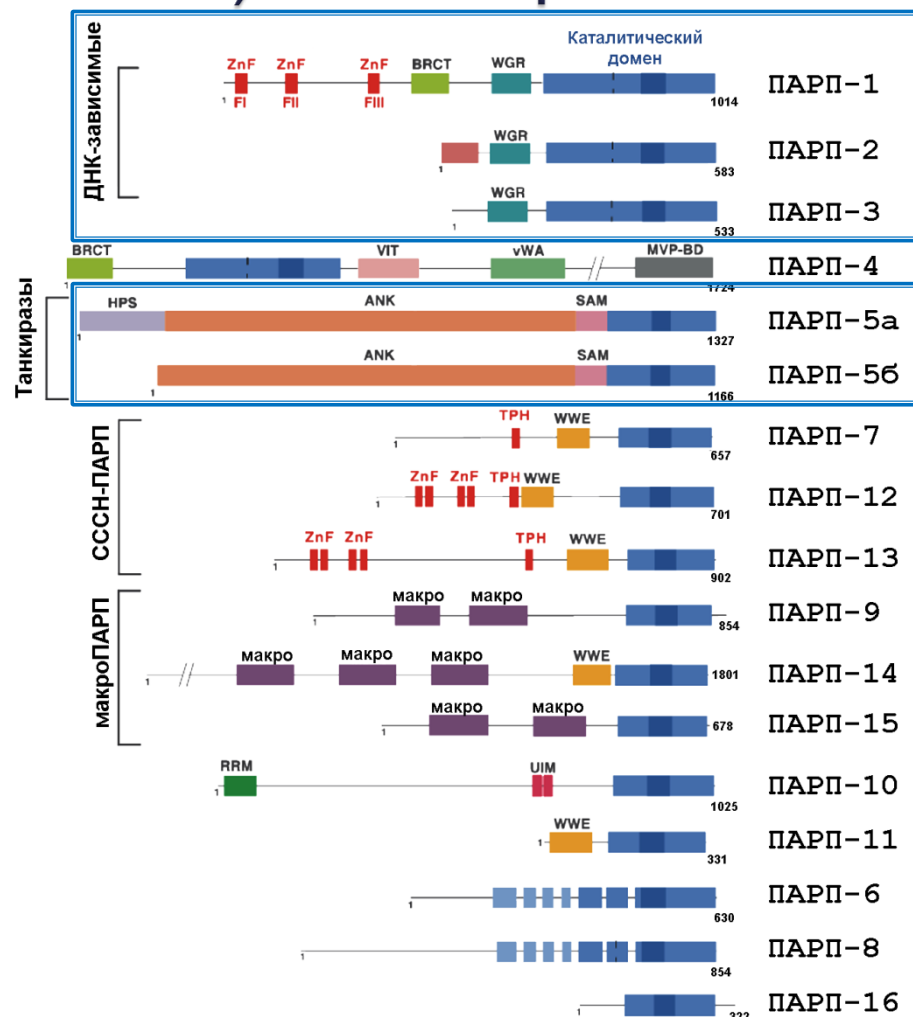
Семейство поли(АДФ-рибозо)полимераз

- Семейство PARP представлено 17 белками с разнообразными функциями.
- Поиск селективных ингибиторов конкретных представителей семейства PARP является перспективным направлением в противоопухолевой терапии.



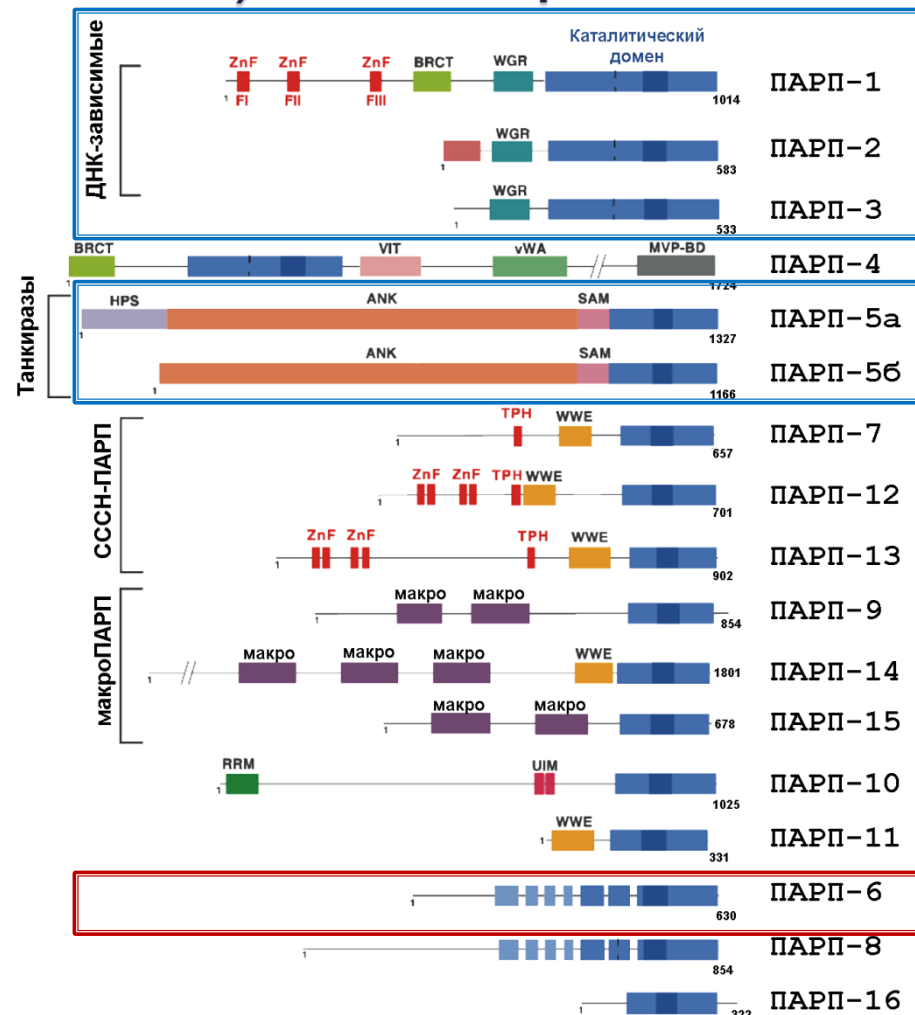
Семейство поли(АДФ-рибозо)полимераз

- Семейство PARP представлено 17 белками с разнообразными функциями.
- Поиск селективных ингибиторов конкретных представителей семейства PARP является перспективным направлением в противоопухолевой терапии.



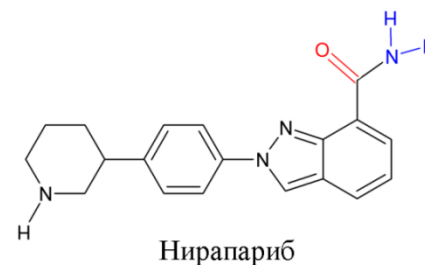
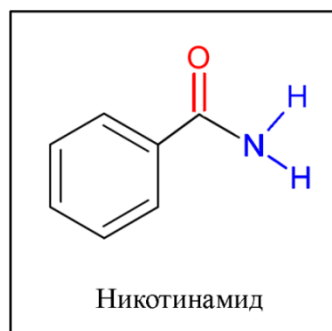
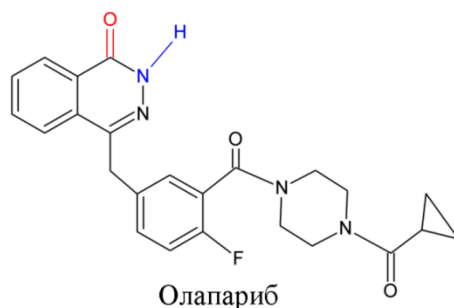
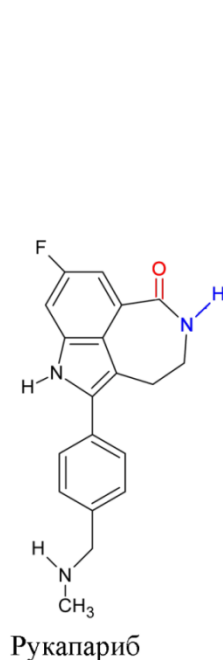
Семейство поли(АДФ-рибозо)полимераз

- Семейство ПАРП представлено 17 белками с разнообразными функциями.
- Поиск селективных ингибиторов конкретных представителей семейства ПАРП является перспективным направлением в противоопухолевой терапии.



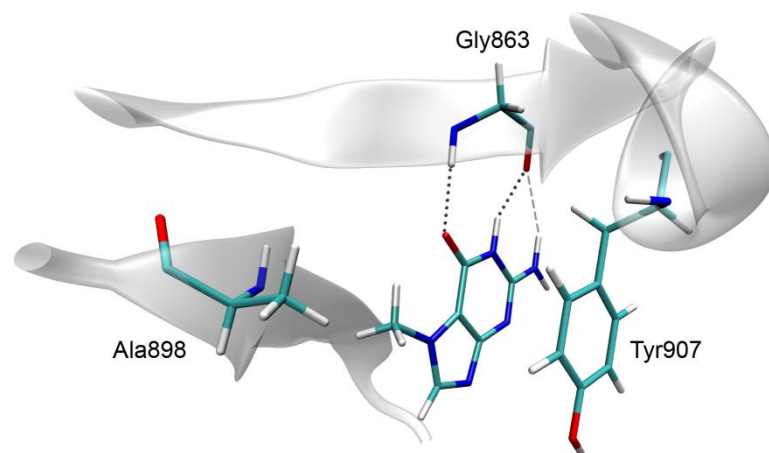
Разработка ингибиторов поли(АДФ-рибозо)полимераз

➤ На сегодняшний день одобрено (FDA, EMA) три ингибитора ПАРП: олапариб, рукапариб и нирапариб.

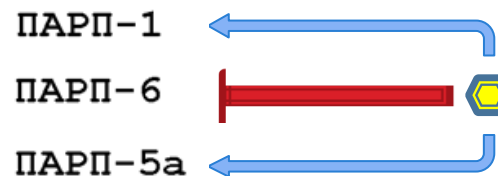


Цель

- ✓ Сравнить участок связывания никотинамидной группы субстрата НАД⁺ у белков ПАРП-1 – ПАРП-16;
- ✓ Выявить остатки, важные для селективного связывания потенциальных ингибиторов.



Связывание ПАРП-1 с 7-МГ



Задачи

1. Построить множественное выравнивание последовательностей ПАРП 1–16 и определить консервативные и переменные позиции в активном центре;
2. Среди набора кристаллических данных выбрать репрезентативные структуры отдельных представителей семейства ПАРП;
3. На основе выравнивания и анализа репрезентативных структур определить особенности устройства активного центра для отдельных представителей семейства ПАРП.

Материалы и методы

База данных последовательностей	Uniprot	
База данных структур	PDB	
Выравнивание последовательностей	Clustal Omega	
Наложение структур	MATT	
Построение филогенетического дерева	Jalview	
Визуализация структур	VMD	
Визуализация выравнивания	Jalview	

Материалы и методы

База данных последовательностей	Uniprot	
База данных структур	PDB	
Выравнивание последовательностей	Clustal Omega	
Наложение структур	MATT	
Построение филогенетического дерева	Jalview	
Визуализация структур	VMD	
Визуализация выравнивания	Jalview	

Материалы и методы

База данных последовательностей	Uniprot	
База данных структур	PDB	
Выравнивание последовательностей	Clustal Omega	
Наложение структур	MATT	
Построение филогенетического дерева	Jalview	
Визуализация структур	VMD	
Визуализация выравнивания	Jalview	

Материалы и методы

Выгрузка доступных трехмерных структур из базы данных

1uk0, 1uk1, 1wok, 2n8a, 2rcw, 2rd6, 3gjlw, 3gn7,
3l3l, 3l3m, 3od8, 3oda, 3odc, 3ode, 4av1, 4dgy,
4gv7, 4hhy, 4hhz, 4l6s, 4opx, 4oqa, 4oqb, 4pjt,
4r5w, 4r6e, 4rv6, 4und, 4uxb, 4xhu, 4zzz, 5a00,
5ds3, 5ha9, 5kpn, 5kpo, 5kpp, 5kpq, 5wrq, 5wry,
5wrz, 5ws0, 5ws1, 5wtc, 6bhv.

Наложение структур

Сравнение структур и поиск конформационных кластеров

Определение наиболее репрезентативной структуры

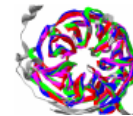
Материалы и методы

Выгрузка доступных трехмерных структур из базы данных

1uk0, 1uk1, 1wok, 2n8a, 2rcw, 2rd6, 3gjw, 3gn7,
3l3l, 3l3m, 3od8, 3oda, 3odc, 3ode, 4av1, 4dgy,
4gv7, 4hhy, 4hhz, 4l6s, 4opx, 4oqa, 4oqb, 4pjt,
4r5w, 4r6e, 4rv6, 4und, 4uxb, 4xhu, 4zzz, 5a00,
5ds3, 5ha9, 5kpn, 5kpo, 5kpp, 5kpq, 5wrq, 5wry,
5wrz, 5ws0, 5ws1, 5wtc, 6bhv.

Наложение структур

Multiple Alignment with Translations and Twists



Сравнение структур и поиск конформационных кластеров

Определение наиболее репрезентативной структуры

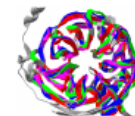
Материалы и методы

Выгрузка доступных трехмерных структур из базы данных

1uk0, 1uk1, 1wok, 2n8a, 2rcw, 2rd6, 3gjjw, 3gn7, 3l3l, 3l3m, 3od8, 3oda, 3odc, 3ode, 4av1, 4dgy, 4gv7, 4hhy, 4hhz, 4l6s, 4opx, 4oqa, 4oqb, 4pjt, 4r5w, 4r6e, 4rv6, 4und, 4uxb, 4xhu, 4zzz, 5a00, 5ds3, 5ha9, 5kpn, 5kpo, 5kpp, 5kpq, 5wrq, 5wry, 5wrz, 5ws0, 5ws1, 5wtc, 6bhv.

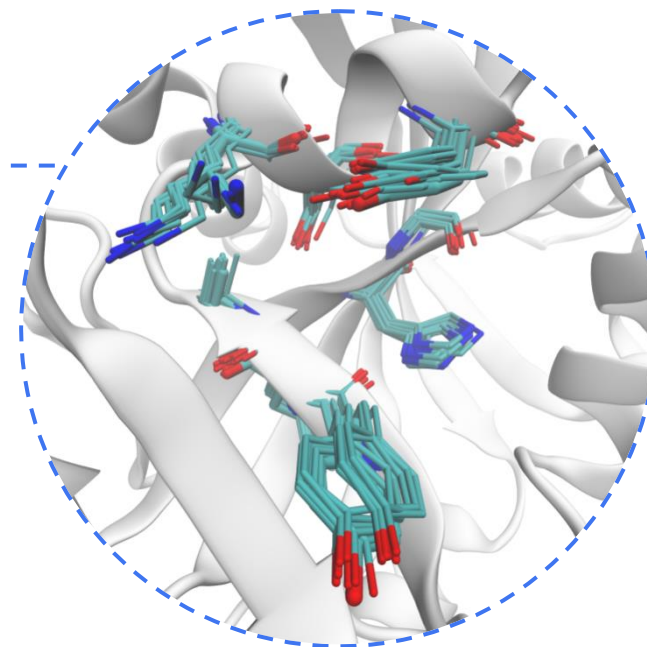
Наложение структур

Multiple Alignment with Translations and Twists



Сравнение структур и поиск конформационных кластеров

Определение наиболее репрезентативной структуры



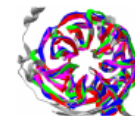
Материалы и методы

Выгрузка доступных трехмерных структур из базы данных

1uk0, 1uk1, 1wok, 2n8a, 2rcw, 2rd6, 3gjl, 3gn7,
3l3l, 3l3m, 3od8, 3oda, 3odc, 3ode, 4av1, 4dgy,
4gv7, 4hhy, 4hhz, 4l6s, 4opx, 4oqa, 4oqb, 4pjt,
4r5w, 4r6e, 4rv6, 4und, 4uxb, 4xhu, 4zzz, 5a00,
5ds3, 5ha9, 5kpn, 5kpo, 5kpp, 5kpq, 5wrq, 5wry,
5wrz, 5ws0, 5ws1, 5wtc, 6bhv.

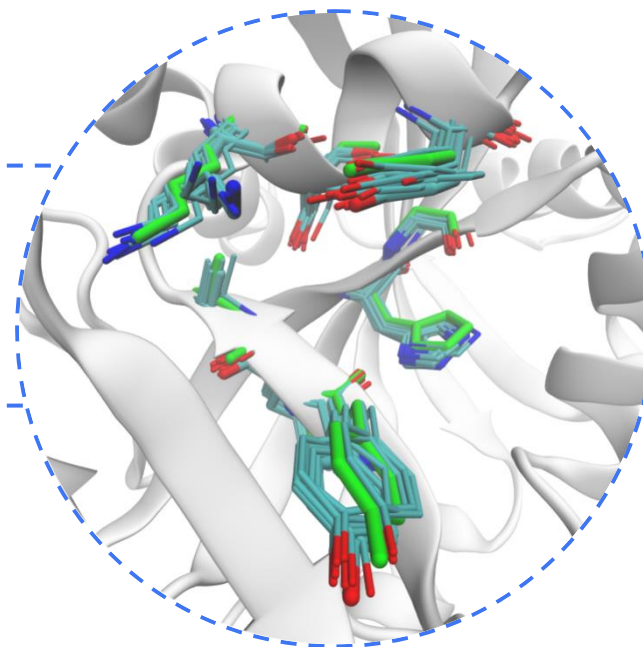
Наложение структур

Multiple Alignment with Translations and Twists

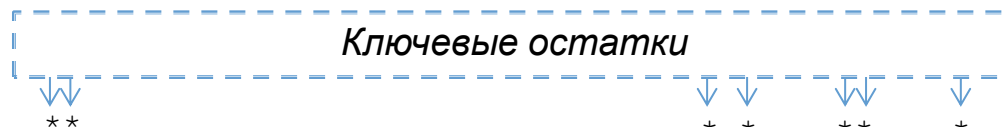


Сравнение структур и поиск конформационных кластеров

Определение наиболее репрезентативной структуры



Результаты выравнивания последовательностей

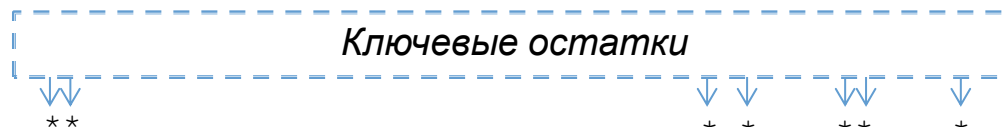


ПАРП-1	860	LW H GSRTT N FAG I	872	...	892	G K G I YFAD M V S K S AN-- Y	907
ПАРП-2	426	LW H GS R MS N WVG I	438	...	458	G K G I YFAD M S S K S AN-- Y	473
ПАРП-3	382	LW H GT N MAV V AA I	394	...	410	G K G I YFA S EN S K S AG-- Y	425
ПАРП-4	436	L L HGS P VQ N IVG I	448	...	473	G S G I YFSD S L S T S IK-- Y	488
ПАРП-5a	1182	L F HGS P FI N --A I	1192	...	1209	G A G I YFA E NS S K S NQ-- Y	1224
ПАРП-5б	1029	L F HGS P FI N --A I	1039	...	1056	G A G I YFA E NS S K S NQ-- Y	1071
ПАРП-6	426	A F HGS H IE N W H S I	438	...	459	G K G I Y L S P IS S I S FG-- Y	474
ПАРП-7	530	L F HGT S QDV V DG I	542	...	560	G Q G S YFA K K A S Y SHN-- F	575
ПАРП-8	695	A F HGS H IE N W H S I	707	...	728	G S G I Y L S P MS S I S FG-- Y	743
ПАРП-9	703	L F Q Q V P Y Q FC N V V	715	...	733	G A G I Y F T K N L K N LA E K A K	750
ПАРП-10	885	L Y HGT T APAV P D I	897	...	915	G K G V YFAR R AS L SVQDR Y	932
ПАРП-11	202	L F HGT S SE F VEA I	214	...	232	G K G T YFAR D AAY S SR-- F	247
ПАРП-12	562	L F HGT S AIF V DA I	574	...	592	G K G S YFAR D AAY S HH-- Y	607
ПАРП-13	785	L F YAT S RAY V ES I	797	...	815	G K G I YFA K DAI Y SHK-- Y	830
ПАРП-14	1599	L F HGT D AG S V P H V	1611	...	1629	G K G T YFA V NANY S AND T Y	1646
ПАРП-15	535	L F HGT D AD S V P Y V	547	...	565	G K G T YFA V DAS Y SA K D T Y	582
ПАРП-16	150	A F HGS R LE N F H S I	162	...	178	G E G T Y L TSD L SLALI-- Y	193

H — консервативный остаток

A — полуконсервативный остаток

Результаты выравнивания последовательностей

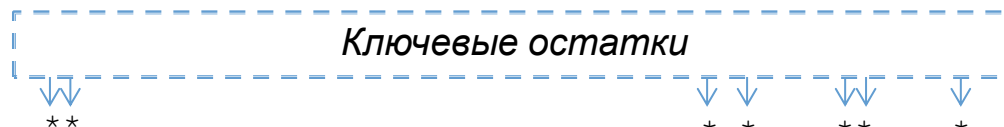


ПАРП-1	860	LW H GSRTTN F AGI	872	...	892	GKGIYFADMVSKSAN--Y	907
ПАРП-2	426	LW H GSRMSNWVGI	438	...	458	GKGIYFADMSSKSAN--Y	473
ПАРП-3	382	LW H GTNMAVVAAT	394	...	410	GKGIYFASENSKSAG--Y	425
ПАРП-4	436	LL H GSVPQNI V GI	448	...	473	GS G GIYFSDSLSTSIK--Y	488
ПАРП-5a	1182	LF H GS P FIN--AI	1192	...	1209	GAGIYFAENS S KS N Q--Y	1224
ПАРП-5б	1029	LF H GS P FN--AI	1039	...	1056	GAGIYFAENS S KS N Q--Y	1071
ПАРП-6	426	AF H GS H IEN N W H SI	438	...	459	GKGIYLSPISSIS S FG--Y	474
ПАРП-7	530	LF H GT S QDV V DGI	542	...	560	GQGSYFAKKASY S HN--F	575
ПАРП-8	695	AF H GS H IEN N W H SI	707	...	728	GS G GIYLS P MS S IS S FG--Y	743
ПАРП-9	703	LF Q QVPYQFCNVV	715	...	733	GAGIYFTKNLKNLA E KAK	750
ПАРП-10	885	LY H GT T APAV P DI	897	...	915	GKGVYFARRASLS V QDRY	932
ПАРП-11	202	LF H GT S SEF V EA I	214	...	232	GKGT Y FARDAAY S SR--F	247
ПАРП-12	562	LF H GT S AI F VDA I	574	...	592	GKGSYFARDAAY S HH--Y	607
ПАРП-13	785	LFYAT S RAY V ES I	797	...	815	GKGIYFAKDAIY S HK--Y	830
ПАРП-14	1599	LF H GT D AG S V P HV	1611	...	1629	GKGT Y FAVNANY S ANDTY	1646
ПАРП-15	535	LF H GT D AD S V P YV	547	...	565	GKGT Y FAVDAS Y SAKDTY	582
ПАРП-16	150	AF H GS R LEN F HS I	162	...	178	GE G TYLTSDLS L ALI--Y	193

H — консервативный остаток

A — полуконсервативный остаток

Результаты выравнивания последовательностей

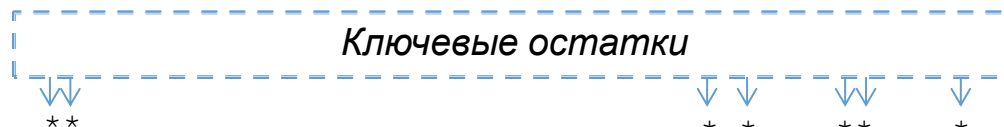


ПАРП-1	860	LW H GSRTT N FAG I	872	...	892	G K G I YFAD M V S K S AN-- Y	907
ПАРП-2	426	LW H GS R MS N WVG I	438	...	458	G K G I YFAD M S S K S AN-- Y	473
ПАРП-3	382	LW H G T NMA V AA I	394	...	410	G K G I YFA S EN S K S AG-- Y	425
ПАРП-4	436	L L H GS P VQ N IVG I	448	...	473	G S G I YFSD S L S T S IK-- Y	488
ПАРП-5a	1182	L F H GS P FI N --A I	1192	...	1209	G A G I YFA E NS S K S NQ-- Y	1224
ПАРП-5б	1029	L F H GS P FI N --A I	1039	...	1056	G A G I YFA E NS S K S NQ-- Y	1071
ПАРП-6	426	A F H GS H IE N W H S I	438	...	459	G K G I Y L S P IS S I S FG-- Y	474
ПАРП-7	530	L F H G T SQDV V DG I	542	...	560	G Q G S YFA K K A S Y SHN-- F	575
ПАРП-8	695	A F H GS H IE N W H S I	707	...	728	G S G I Y L S P MS S I S FG-- Y	743
ПАРП-9	703	L F Q Q V PYQ F C N V V	715	...	733	G A G I Y F T K N L K N L A E K A K	750
ПАРП-10	885	L Y H G T TAP A V P D I	897	...	915	G K G V YFA R R A S L S V QDR Y	932
ПАРП-11	202	L F H G T SSE F VEA I	214	...	232	G K G T YFA R DA A Y S SR-- F	247
ПАРП-12	562	L F H G T SA I F V DA I	574	...	592	G K G S YFA R DA A Y S HH-- Y	607
ПАРП-13	785	L F Y A TS R AY V ES I	797	...	815	G K G I YFA K DA I Y S HK-- Y	830
ПАРП-14	1599	L F H G T DAG S V P H V	1611	...	1629	G K G T YFA V N A N Y S AND T Y	1646
ПАРП-15	535	L F H G T DAD S V P Y V	547	...	565	G K G T YFA V D A S Y SA K D T Y	582
ПАРП-16	150	A F H GS R LE N F H S I	162	...	178	G E G T Y L TSD L SL A L I -- Y	193

H — консервативный остаток

A — полуконсервативный остаток

Результаты выравнивания последовательностей



ПАРП-1	860	LW H GSRTT N FAG I	872	...	892	G K G I YFAD M V S K S AN-- Y	907
ПАРП-2	426	LW H GS R MS N WVG I	438	...	458	G K G I YFAD M S S K S AN-- Y	473
ПАРП-3	382	LW H GT N MAV V AA I	394	...	410	G K G I YFA S EN S K S AG-- Y	425
ПАРП-4	436	L L H GS P VQ N IVG I	448	...	473	G S G I YF S DSL S T S IK-- Y	488
ПАРП-5a	1182	L F H GS P FI N --A I	1192	...	1209	G A G I YFA E NS S K S NQ-- Y	1224
ПАРП-5б	1029	L F H GS P FI N --A I	1039	...	1056	G A G I YFA E NS S K S NQ-- Y	1071
ПАРП-6	426	A F H GS H IE N W H S I	438	...	459	G K G I Y L S P I S S I S FG-- Y	474
ПАРП-7	530	L F H GT S QDV V DG I	542	...	560	G Q G S YFA K K A S Y SH N -- F	575
ПАРП-8	695	A F H GS H IE N W H S I	707	...	728	G S G I Y L S P M S S I S FG-- Y	743
ПАРП-9	703	L F Q Q V P YQ F C N V V	715	...	733	G A G I Y F T K N L K N L A E K A K	750
ПАРП-10	885	L Y H GT T AP A V P D I	897	...	915	G K G V YFA R R A S L S V Q D R Y	932
ПАРП-11	202	L F H GT S SE F VEA I	214	...	232	G K G T YFA R DA A Y S SR-- F	247
ПАРП-12	562	L F H GT S A I F V DA I	574	...	592	G K G S YFA R DA A Y S HH-- Y	607
ПАРП-13	785	L F Y A T S RAY V ES I	797	...	815	G K G I YFA K DA I Y S HK-- Y	830
ПАРП-14	1599	L F H GT D AG S V P H V	1611	...	1629	G K G T YFA V N A N Y S AN D T Y	1646
ПАРП-15	535	L F H GT D AD S V P Y V	547	...	565	G K G T YFA V D A S Y SA K D T Y	582
ПАРП-16	150	A F H GS R LE N F H S I	162	...	178	G E G T Y L T S D L S L A L I-- Y	193

H — консервативный остаток

A — полуконсервативный остаток

Отбор репрезентативных структур из белковой базы данных PDB

ПАРП	Обнаруженные PDB структуры
ПАРП-1	1uk0, 1uk1, 1wok, 2n8a, 2rcw, 2rd6, 3gjjw, 3gn7, 3l3l, 3l3m, 3od8, 3oda, 3odc, 3ode, 4av1, 4dqy, 4gv7, 4hhy, 4hhz, 4l6s, 4opx, 4oqa, 4oqb, 4pjt, 4r5w, 4r6e, 4rv6, 4und, 4uxb, 4xhu, 4zzz, 5a00, 5ds3, 5ha9, 5kpn, 5kpo, 5kpp, 5kpq, 5wrq, 5wry, 5wrz, 5ws0, 5ws1, 5wtc, 6bhv
ПАРП-2	3kcz, 3kjd, 4pju, 4tvj, 4zzx, 4zzy, 5d5k, 5dsy
ПАРП-3	4gv2, 4gv4, 4l7n, 4gv0, 4l70, 4l6z, 4l7o, 3c4h, 4l7l, 4l7r, 3fhb, 4l7p, 3c49, 3ce0, 4l7u
ПАРП-5a (ТНК-1)	5ece, 5ety, 5ebt, 4w6e, 4w5s, 4uw1, 4uuh, 4u6a, 4tos, 4tor, 4oa7, 4n4v, 4n3r, 4mt9, 4msk, 4msg, 4li7, 4li8, 4li6, 4krs, 4k4f, 4k4e, 4i9i, 4dvi, 3uh4, 3uh2, 3udd, 2rf5
ПАРП-5b (ТНК-2)	3kr7, 3kr8, 3mhj, 3mhk, 3p0n, 3p0p, 3p0q, 3u9h, 3u9y, 3ua9, 3w51, 4avu, 4avw, 4bfp, 4bj9, 4bjb, 4bjc, 4bs4, 4bu3, 4bu5, 4bu6, 4bu7, 4bu8, 4bu9, 4bua, 4bud, 4bue, 4buf, 4bui, 4bus, 4but, 4buu, 4buv, 4buw, 4bux, 4buy, 4hki, 4hkk, 4hkn, 4hl5, 4hlf, 4hlg, 4hlh, 4hlk, 4hlm, 4hnh, 4hyf, 4iue, 4j1z, 4j21, 4j22, 4j3l, 4j3m, 4kzl, 4kzq, 4kzu, 4l09, 4l0b, 4l0i, 4l0s, 4l0t, 4l0v, 4l10, 4l2f, 4l2g, 4l2k, 4l31, 4l32, 4l33, 4l34, 4m7b, 4pml, 4pnl, 4pnm, 4pnn, 4pnq, 4pnr, 4pns, 4pnt, 4tju, 4tjw, 4tjy, 4tk0, 4tk5, 4tkf, 4tkg, 4tki, 4ufu, 4ufy, 4uhg, 4ui3, 4ui4, 4ui5, 4ui6, 4ui7, 4ui8, 4uul, 4uun, 4uvo, 4uup, 4uvs, 4uvt, 4uvu, 4uvv, 4uvw, 4uvx, 4uvy, 4uvz, 4ux4, 4w5i, 5adq, 5adr, 5ads, 5adt, 5aeh, 5aku, 5akw, 5al1, 5al2, 5al3, 5al4, 5al5, 5c5p, 5c5q, 5c5r, 5dcz, 5fpf, 5fpg, 5nob, 5nsp, 5nsx, 5nt0, 5nt4, 5nut, 5nvc, 5nve, 5nvf, 5nvh, 5nwd, 5nwg, 5nxe
ПАРП-10	3hkv, 5lx6
ПАРП-12	2pqf
ПАРП-13	4x52, 2x5y
ПАРП-14	5nqe, 5v7w, 5v7t, 5lpx, 5lyh, 4py4, 4f1l, 4f1q, 3smi, 3smj, 3se2, 3goy
ПАРП-15	3blj, 3gey, 4f0e
ПАРП-16	4f0d

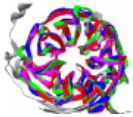
Отбор репрезентативных структур из белковой базы данных PDB

ПАРП	Обнаруженные PDB структуры
ПАРП-1	1uk0, 1uk1, 1wok, 2n8a , 2rcw, 2rd6, 3gjjw, 3gn7, 3l3l, 3l3m, 3ed8, 3eda, 3ede, 3ede , 4av1, 4dgy, 4gv7 , 4hhy, 4hhz, 4l6s, 4opx, 4oqa, 4oqb , 4pjt, 4r5w, 4r6e, 4rv6, 4und, 4uxb, 4xhu, 4zzz, 5a00, 5ds3, 5ha9, 5kpn, 5kpo, 5kpp, 5kpq, 5wrq, 5wry, 5wrz, 5ws0, 5ws1, 5wtc, 6bhv
ПАРП-2	3kcz, 3kjd, 4piv, 4tvj, 4zzx, 4zzy, 5d5k, 5dsy
ПАРП-3	4gv2, 4gv4, 4l7n, 4gv0, 4l70, 4l6z, 4l7o, 3c4h, 4l7l, 4l7r, 3fhb, 4l7p, 3c49, 3ce0, 4l7u
ПАРП-5a (ТНК-1)	5ece, 5ety, 5ebt , 4w6e, 4w5s, 4uw1, 4uuh, 4u6a, 4tes, 4tor, 4ea7 , 4n4v, 4n3r , 4mt9, 4msk, 4msg, 4li7, 4li8, 4li6 , 4krs, 4k4f, 4k4e, 4i9i, 4dvi, 3uh4, 3uh2 , 3udd, 2rf5
ПАРП-5b (ТНК-2)	3kr7, 3kr8, 3mhj, 3mhk , 3p0n, 3p0p, 3p0q, 3u9h, 3u9y, 3ua9 , 3w51, 4avu, 4avw, 4bfp, 4bj9, 4bjb, 4bjc , 4bs4, 4bu3, 4bu5, 4bu6, 4bu7, 4bu8, 4bu9, 4bua, 4bud, 4bue, 4buf, 4bui, 4bus, 4but, 4buu, 4buv, 4buw, 4bux, 4buy, 4hki, 4hkk, 4hkn, 4hl5, 4hlf, 4hlg, 4hlh, 4hlk, 4hlm, 4hmf, 4iue, 4j1z, 4j21, 4j22, 4j3l, 4j3m, 4kzl, 4kzq, 4kzu, 4l09, 4l0b, 4l0i, 4l0s, 4l0t, 4l0v , 4l10, 4l2f, 4l2g , 4l2k, 4l31, 4l32, 4l33, 4l34, 4m7b, 4pml, 4pnl, 4pnm, 4pnn, 4pnq, 4pnr, 4pns, 4pnt, 4tju, 4tjw, 4tjy, 4tk0, 4tk5, 4tkf, 4tkg, 4tki, 4ufu, 4ufy, 4uhg, 4ui3, 4ui4, 4ui5, 4ui6, 4ui7, 4ui8, 4uul, 4uun, 4uvo, 4uup, 4uvs, 4uvt, 4uvu, 4uvv, 4uvw, 4uvx, 4uvy, 4uvz, 4ux4, 4w5i, 5adq, 5adr, 5ads, 5adt, 5ach, 5aku , 5akw, 5al1, 5al2, 5al3, 5al4, 5al5, 5c5p, 5c5q, 5c5r, 5dcz, 5fip, 5fpg, 5nob , 5nsp, 5nsx, 5nt0, 5nt4, 5nut, 5nvc, 5nve, 5nvf, 5nvh, 5nwd, 5nwg, 5nxe
ПАРП-10	3hkv, 5lx6
ПАРП-12	2pqf
ПАРП-13	4x52, 2x5y
ПАРП-14	5nqe, 5v7w , 5v7t, 5lpx, 5lyh, 4py4, 4f1l, 4f1q, 3smi , 3smj, 3se2, 3gey
ПАРП-15	3blj, 3gey, 4f0e
ПАРП-16	4f0d

Отбор репрезентативных структур из белковой базы данных PDB

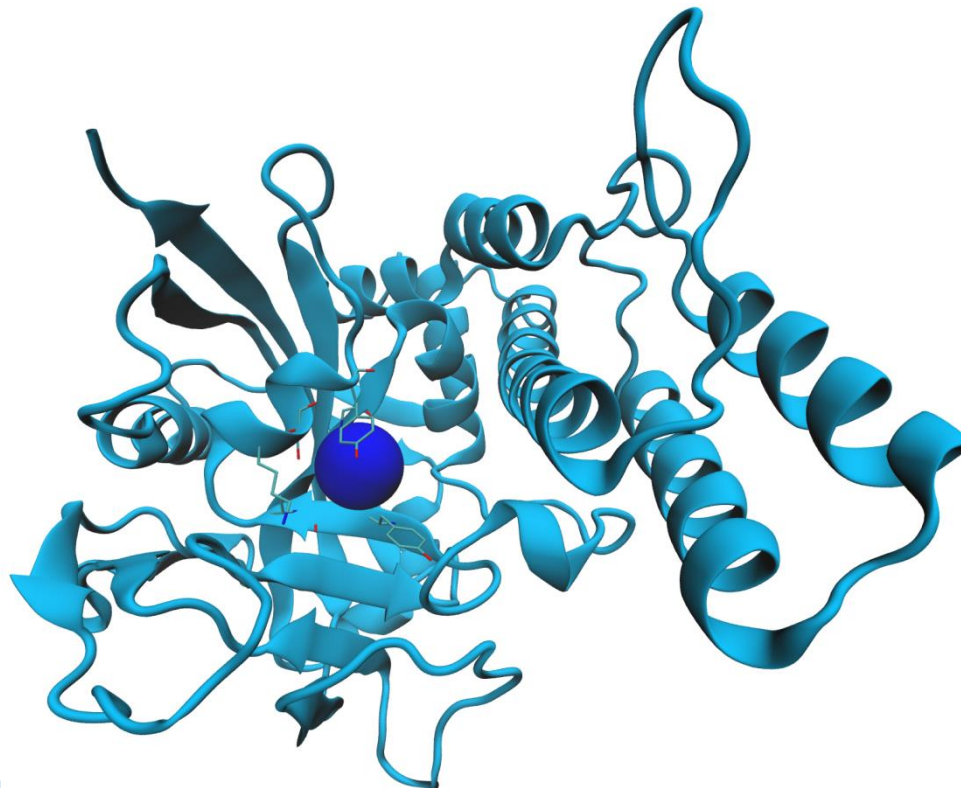
ПАРП	Обнаруженные PDB структуры
ПАРП-1	1uk0, 1uk1, 1wok, 2n8a , 2rcw, 2rd6, 3gjjw, 3gn7, 3l3l, 3l3m, 3ed8, 3eda, 3ede, 3ede , 4av1, 4dgy, 4gv7 , 4hhy, 4hhz, 4l6s, 4opx, 4oqa, 4oqb , 4pjt, 4r5w, 4r6e, 4rv6, 4und, 4uxb, 4xhu, <u>4zzz</u> , 5a00, 5ds3, 5ha9, 5kpn, 5kpo, 5kpp, 5kpq, 5wrq, 5wry, 5wrz, 5ws0, 5ws1, 5wtc, 6bhv
ПАРП-2	3kcz, 3kjd, 4piv, 4tvj, <u>4zzx</u> , 4zzy, 5d5k, 5dsy
ПАРП-3	<u>4qv2</u> , 4gv4, 4l7n, 4gv0, 4l70, 4l6z, 4l7o, 3c4h, 4l7l, 4l7r, 3fhh, 4l7p, 3c49, 3ce0, 4l7u
ПАРП-5a (ТНК-1)	5ece, 5ety, 5ebt , <u>4w6e</u> , 4w5s, 4uw1, 4uuh, 4u6a, 4tes, 4ter, 4ea7 , 4n4v, 4n3r , 4mt9, 4msk, <u>4msg</u> , 4li7, 4li8, 4li6 , 4krs, 4k4f, 4k4e, 4i9i, 4dvi, 3uh4, 3uh2, 3udd, 2rf5
ПАРП-5b (ТНК-2)	3kr7, 3kr8, 3mhj, 3mhk , 3p0n, 3p0p, 3p0q, 3u9h, 3u9y, 3ua9 , 3w51, 4avu, 4avw, 4bfp, 4bj9, 4bjb, 4bjc , 4bs4, 4bu3, 4bu5, 4bu6, 4bu7, 4bu8, 4bu9, 4bua, 4bud, 4bue, 4buf, 4bui, 4bus, 4but, 4buu, 4buv, 4buw, 4bux, 4buy, 4hki, 4hkk, 4hkn, 4hl5, 4hlf, 4hlg, 4hlh, 4hlk, 4hlm, 4hnh, 4hyf , 4iue, 4j1z, 4j21, 4j22, 4j3l, 4j3m, 4kzl, 4kzq, 4kzu, 4l09, 4l0b, 4l0i, 4l0s, 4l0t, 4l0v , 4l10, 4l2f, 4l2g , 4l2k, 4l31, 4l32, 4l33, 4l34, 4m7b, 4pml, 4pnl, 4pnm, 4pnn, 4pnq, 4pnr, 4pns, 4pnt, 4tju, 4tjw, 4tjy, 4tk0, 4tk5, 4tkf, 4tkg, 4tki, 4ufu, 4ufy, 4uhg, 4ui3, 4ui4, 4ui5, 4ui6, 4ui7, 4ui8, 4uul, 4uun, 4uvo, 4uvs, 4uvt, 4uvu, 4uvv, 4uvw, 4uvx, 4uvy, 4uvz, 4ux4, 4w5i, 5adq, 5adr, 5ads, 5adt, 5ach, 5aku , 5akw, 5al1, 5al2, 5al3, 5al4, 5al5, 5c5p, 5c5q, 5c5r, 5dcz, 5fpi, 5fpg, 5nob , 5nsp, 5nsx, 5nt0, 5nt4, 5nut, 5nvc, 5nve, 5nvf, 5nvh, 5nwd, <u>5nwg</u> , 5nxe
ПАРП-10	3hkv, <u>5lx6</u>
ПАРП-12	<u>2paf</u>
ПАРП-13	4x52, <u>2x5v</u>
ПАРП-14	5nqe, 5v7w , 5v7t, 5lpx, 5lyh, 4py4, 4f1l, 4f1q, 3smi , <u>3smj</u> , 3se2, 3gey
ПАРП-15	3blj, 3gey, <u>4f0e</u>
ПАРП-16	<u>4f0d</u>

Результаты наложения структур

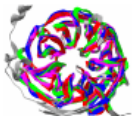


ПАРП	Функция	Замены
ПАРП-1	Распознает одно- и двунитевые разрывы цепи ДНК	Референсная структура

RCSB **PDB**
PROTEIN DATA BANK

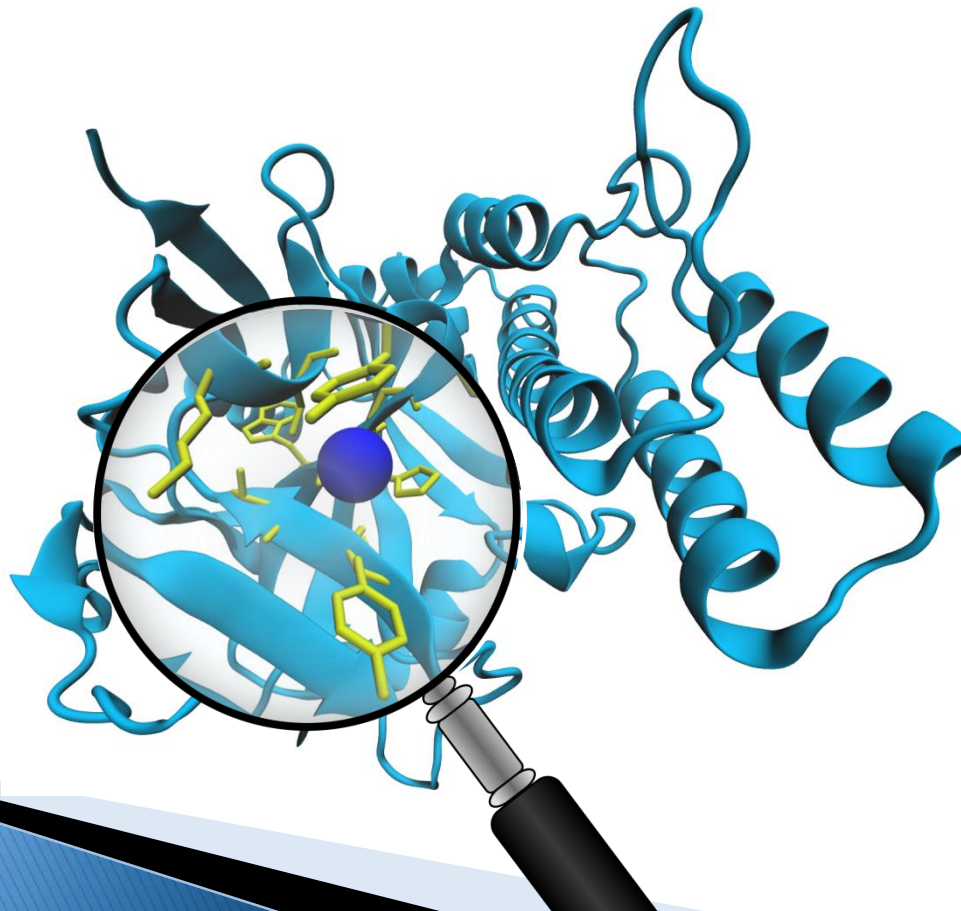


Результаты наложения структур

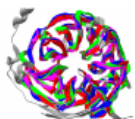


ПАРП	Функция	Замены
ПАРП-1	Распознает одно- и двунитевые разрывы цепи ДНК	Референсная структура

RCSB **PDB**
PROTEIN DATA BANK

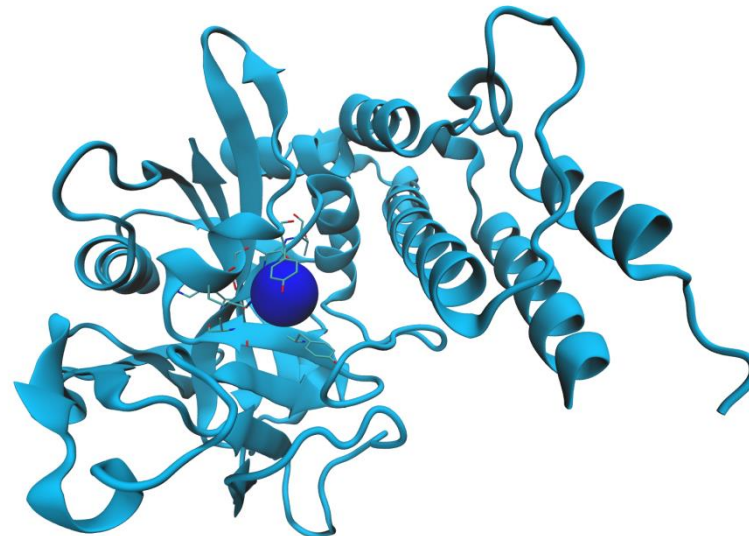
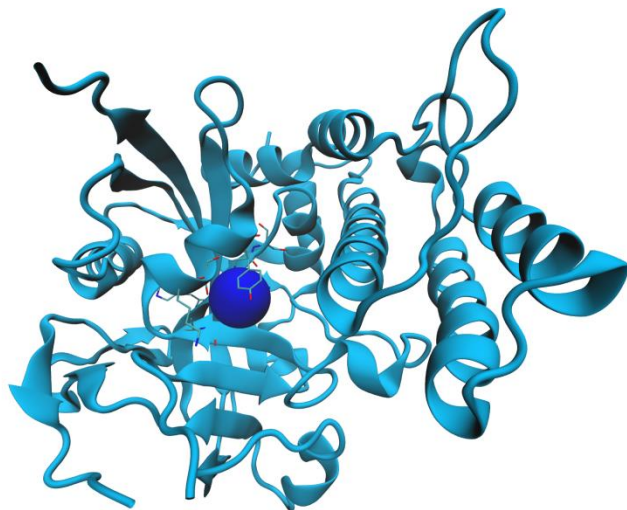


Результаты наложения структур

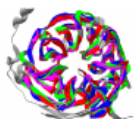


ПАРП	Функция	Замены
ПАРП-2	Распознает одно- и двунитевые разрывы цепи ДНК	-
ПАРП-3	Распознает двунитевые разрывы цепи ДНК	-

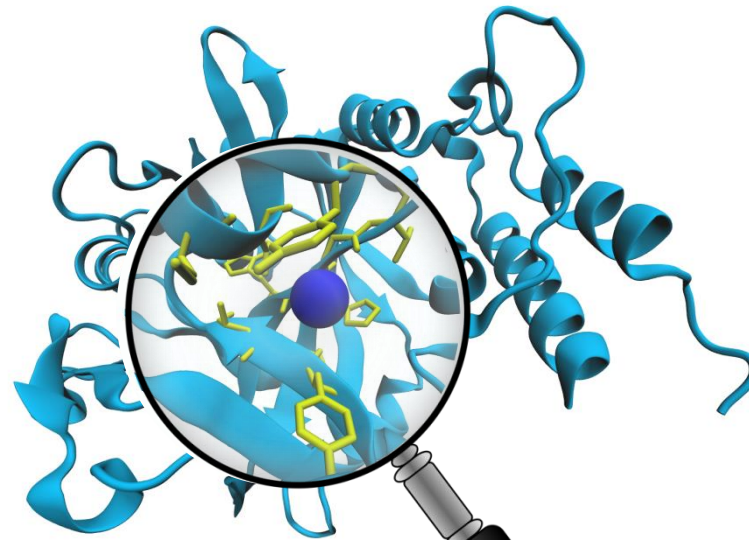
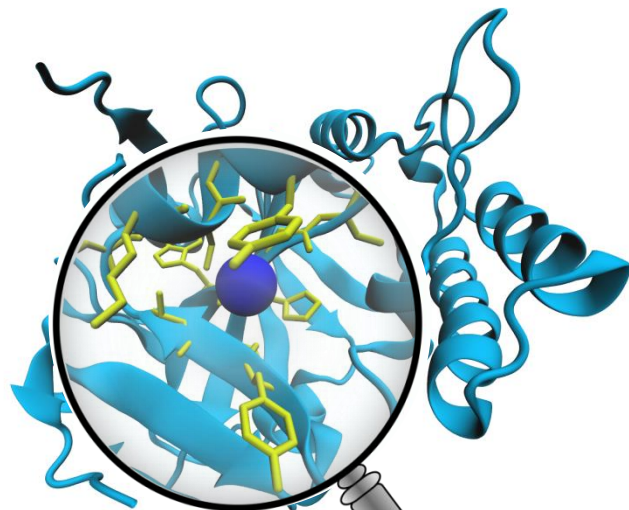
RCSB **PDB**
PROTEIN DATA BANK



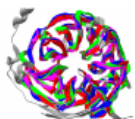
Результаты наложения структур



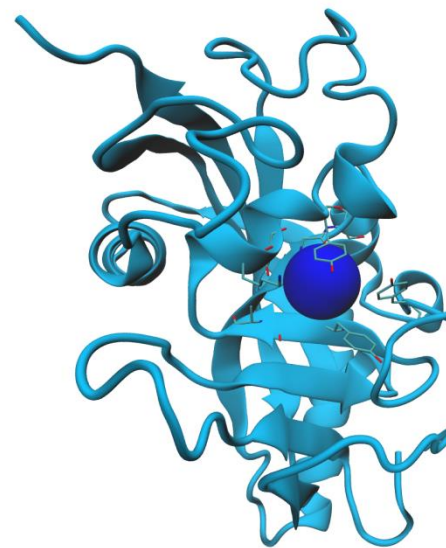
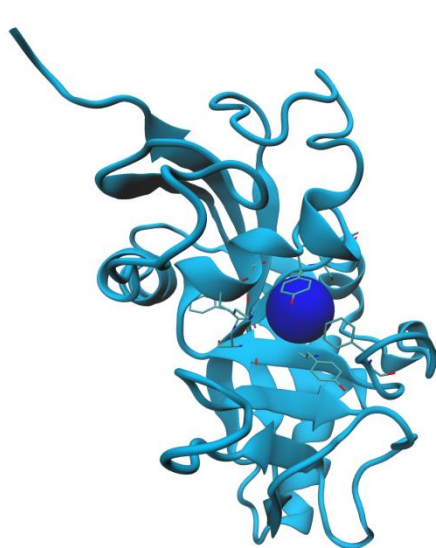
ПАРП	Функция	Замены
ПАРП-2	Распознает одно- и двунитевые разрывы цепи ДНК	-
ПАРП-3	Распознает двунитевые разрывы цепи ДНК	-



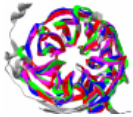
Результаты наложения структур



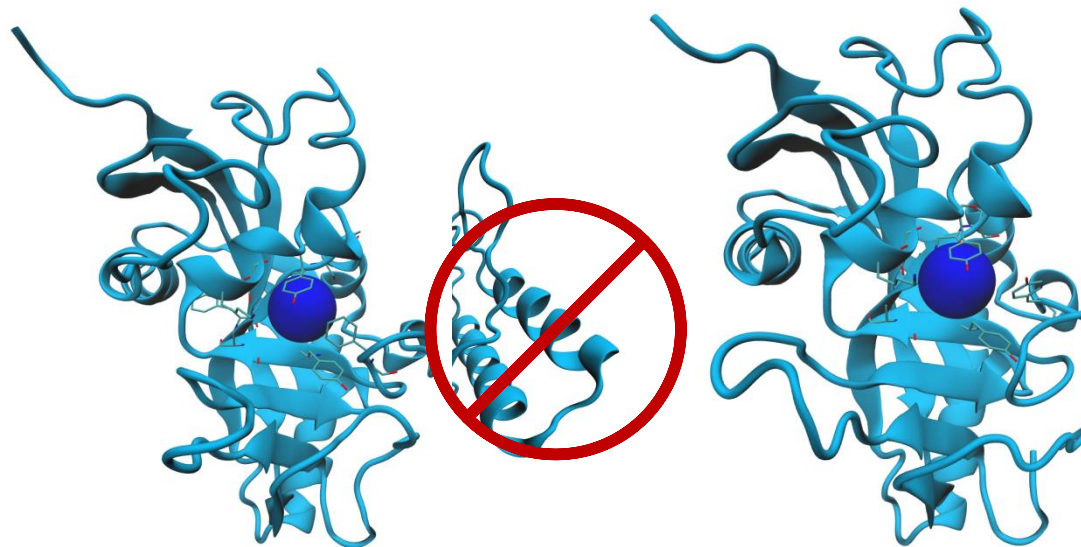
ПАРП	Функция	Замены
ТНК-1	Участвует в Wnt сигнальном пути	Замен нет +петля 1196-1211
ТНК-2	Участвует в Wnt сигнальном пути	Замен нет +петля 1044-1058



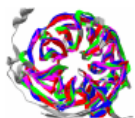
Результаты наложения структур



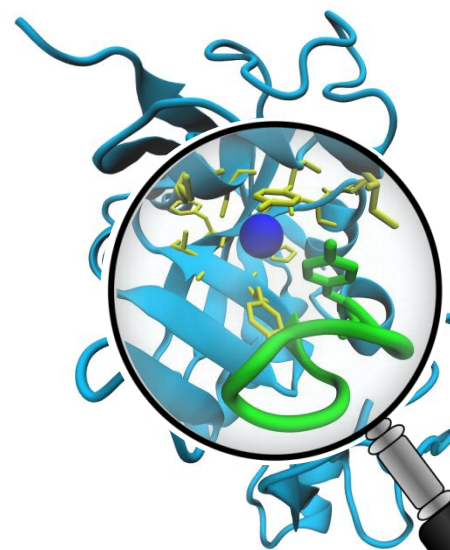
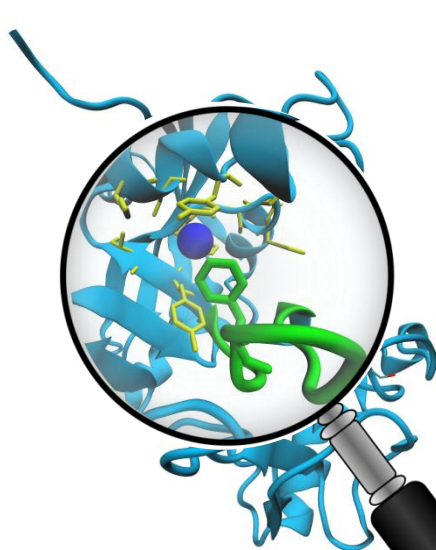
ПАРП	Функция	Замены
ТНК-1	Участвует в Wnt сигнальном пути	Замен нет +петля 1196-1211
ТНК-2	Участвует в Wnt сигнальном пути	Замен нет +петля 1044-1058



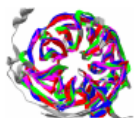
Результаты наложения структур



ПАРП	Функция	Замены
ТНК-1	Участвует в Wnt сигнальном пути	Замен нет +петля 1196-1211
ТНК-2	Участвует в Wnt сигнальном пути	Замен нет +петля 1044-1058

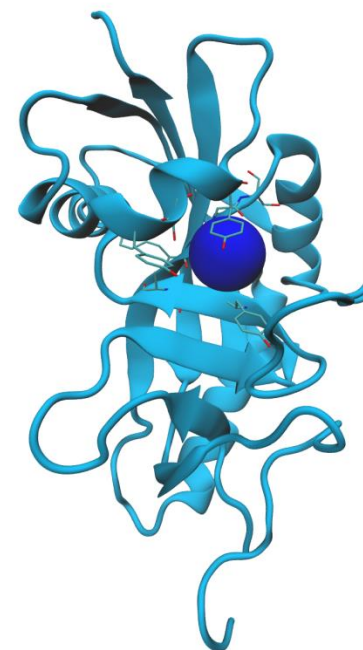
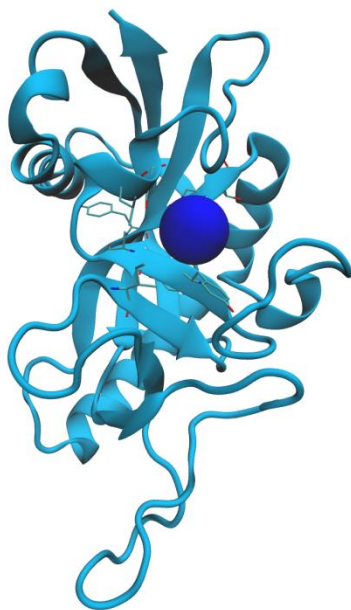


Результаты наложения структур

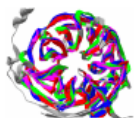


ПАРП	Функция	Замены
ПАРП-10	Ингибирует Аврору А	Lys903Leu
ПАРП-12	Препятствует репликации Вируса Зика	Lys903Tyr

RCSB
PDB
PROTEIN DATA BANK

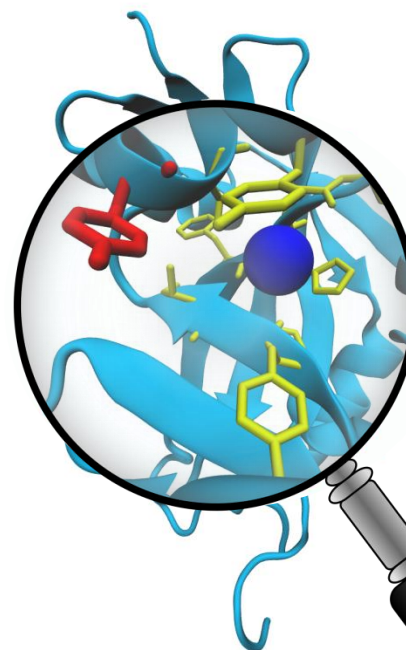
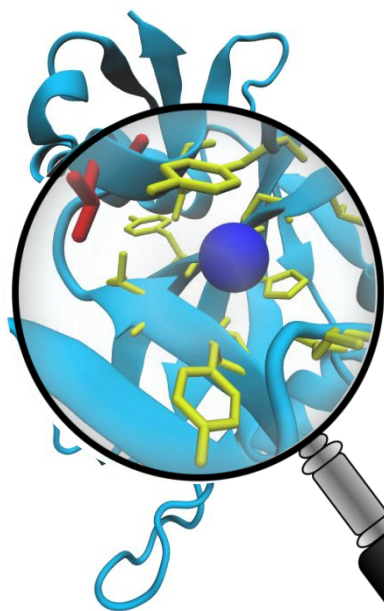


Результаты наложения структур

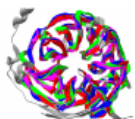


ПАРП	Функция	Замены
ПАРП-10	Ингибирует Аврору А	Lys903Leu
ПАРП-12	Препятствует репликации Вируса Зика	Lys903Tyr

RCSB **PDB**
PROTEIN DATA BANK

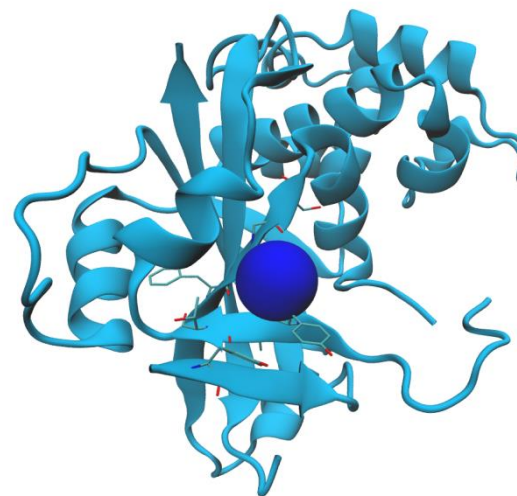
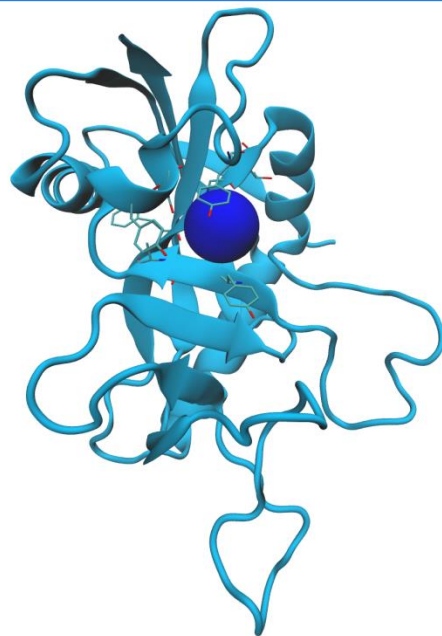


Результаты наложения структур

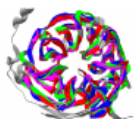


ПАРП	Функция	Замены
ПАРП-14	Функция малоизучена	Lys903Tyr
ПАРП-16	Функция малоизучена	Ala898Thr, Lys903Leu, Ser904Ala

RCSB
PDB
PROTEIN DATA BANK



Результаты наложения структур

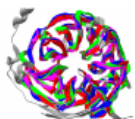


ПАРП	Функция	Замены
ПАРП-14	Функция малоизучена	Lys903Tyr
ПАРП-16	Функция малоизучена	Ala898Thr, Lys903Leu, Ser904Ala

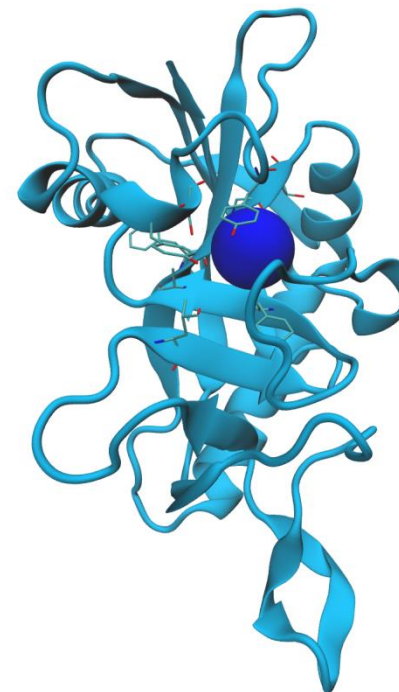
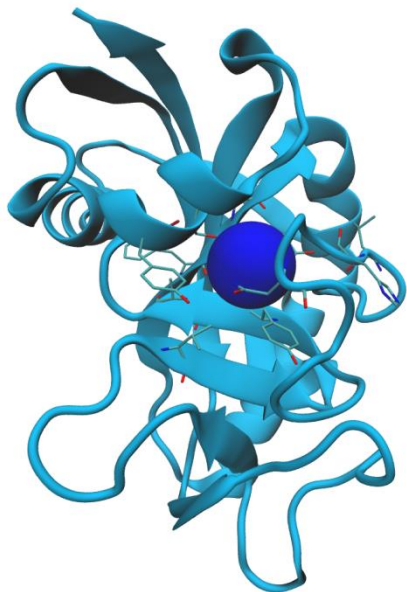
RCSB
PDB
PROTEIN DATA BANK



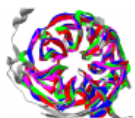
Результаты наложения структур



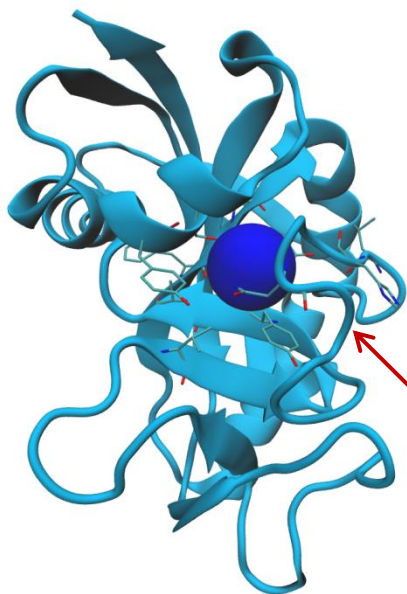
ПАРП	Функция	Замены
ПАРП-13	АДФ-рибозилирует вирусную РНК	His862Tyr, Gly863Ala, Lys903Tyr +петля 803-817
ПАРП-15	Функция малоизучена	Lys903Tyr +петля 551-567



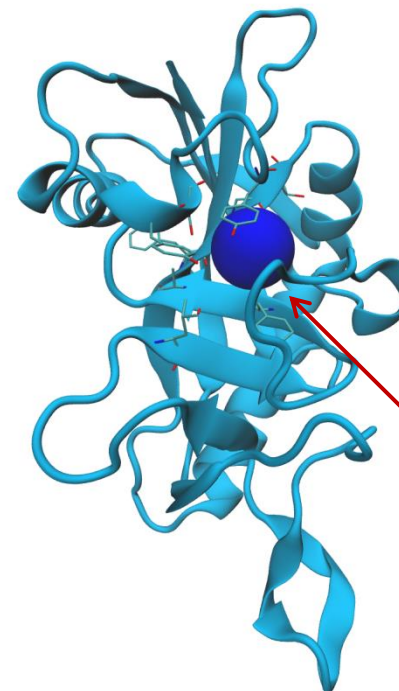
Результаты наложения структур



ПАРП	Функция	Замены
ПАРП-13	АДФ-рибозилирует вирусную РНК	His862Tyr, Gly863Ala, Lys903Tyr +петля 803-817
ПАРП-15	Функция малоизучена	Lys903Tyr +петля 551-567

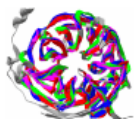


петля

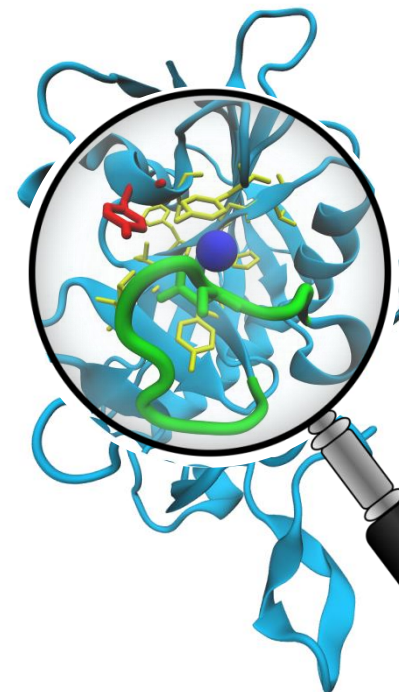
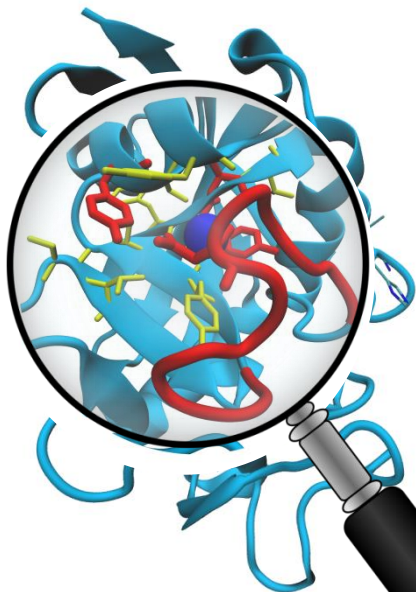


петля

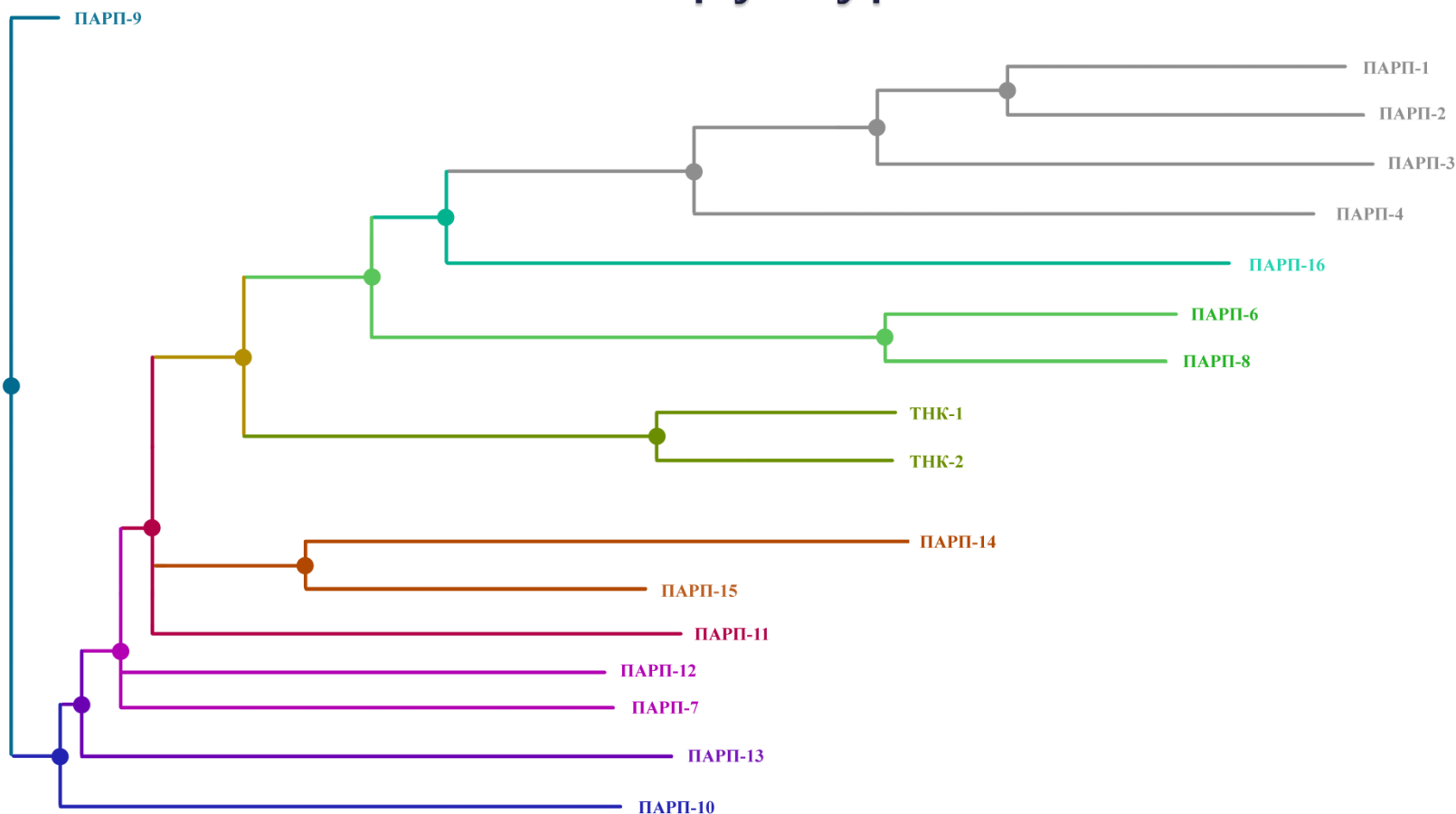
Результаты наложения структур



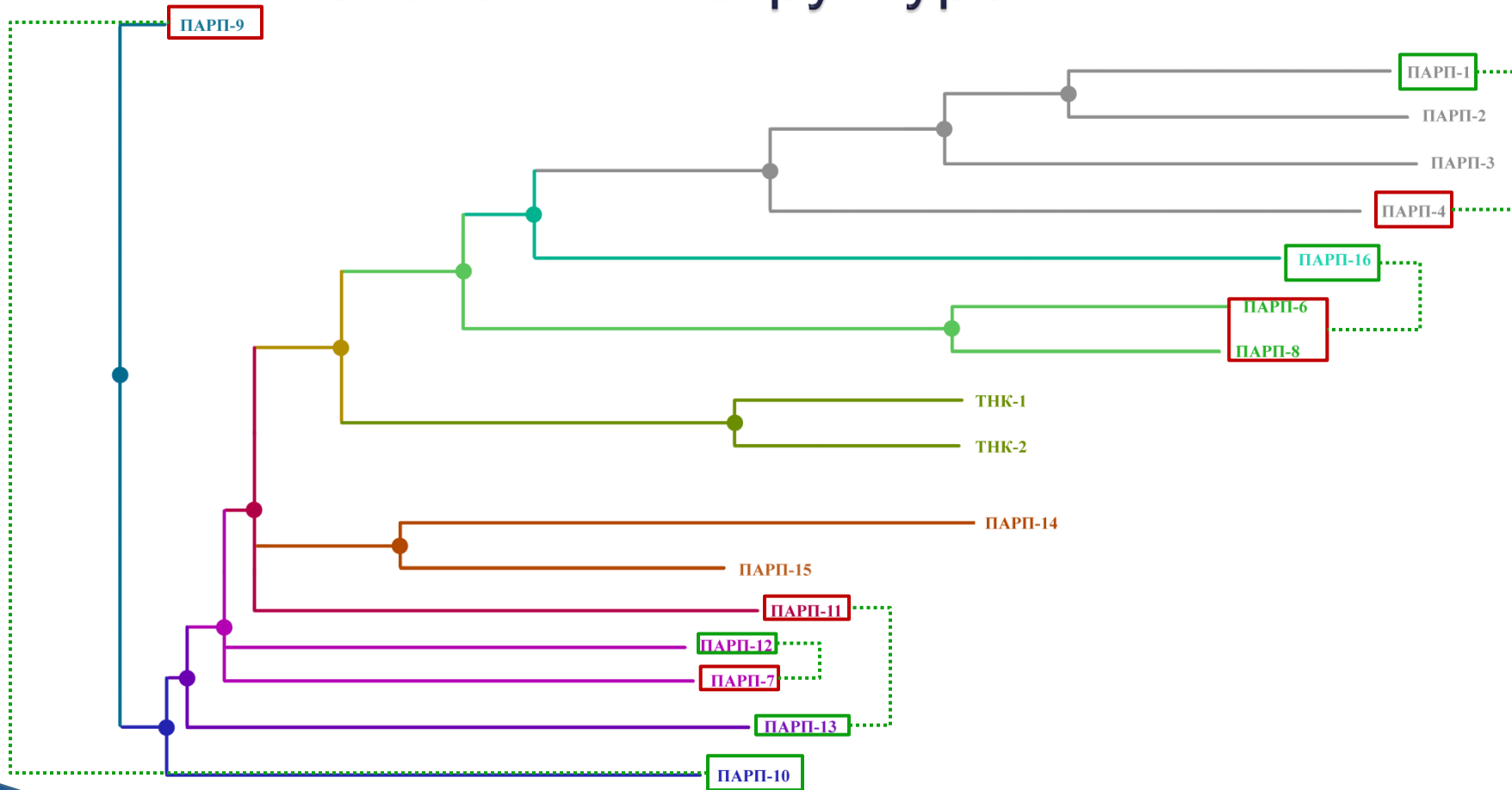
ПАРП	Функция	Замены
ПАРП-13	АДФ-рибозилирует вирусную РНК	His862Tyr, Gly863Ala, Lys903Tyr +петля 803-817
ПАРП-15	Функция малоизучена	Lys903Tyr +петля 551-567



Определение ближайших гомологов для белков ПАРП с неизвестной структурой:



Определение ближайших ГОМОЛОГОВ для белков ПАРП с **неизвестной** структурой:



Выводы

1. С помощью множественного выравнивания последовательностей и структурного анализа ПАРП-1 – ПАРП-16 выявлены консервативные и переменные остатки участка связывания никотинамидной группы субстрата НАД⁺ в активном центре.
2. Наибольшая консервативность наблюдается в случае остатков Gly863, His862 и Tyr896 (нумерация для ПАРП-1). Различий в строении активных центров ПАРП-1, 2 и 3 не обнаружено.
3. Переменными являются остатки Ala898, Tyr907 (полуконсервативные) и Lys903 (неконсервативный). Замена Lys903 на гидрофобные остатки у ПАРП-4, 6–8, 10–16 может благоприятствовать связыванию более липофильных ингибиторов.
4. В структурах некоторых представителей ПАРП так называемая d-петля может принимать участие в формировании активного центра. Конформация d-петли у ПАРП-5 и ПАРП-15 может обуславливать дополнительные взаимодействия с ингибиторами, а в ПАРП-13 –препятствовать связыванию ингибиторов.

Спасибо за внимание!