

# Особенности олигомеризации пептида из бета-домена гликопротеина вируса Эбола по данным малоуглового рассеяния нейтронов

*Егоров В.В.<sup>1,2</sup>, Горшков А.Н.<sup>2</sup>, Куклин А.И.<sup>3,4</sup>, Муругова Т.Н.<sup>3</sup>, Васин А.В.<sup>2,5</sup>,  
Исаев-Иванов В.В.<sup>1</sup>, Киселев О.И.<sup>2</sup>, Лебедев Д.В.<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> НИЦ Курчатовский институт, ОМРБ ФГБУ ПИЯФ, Гатчина, Россия

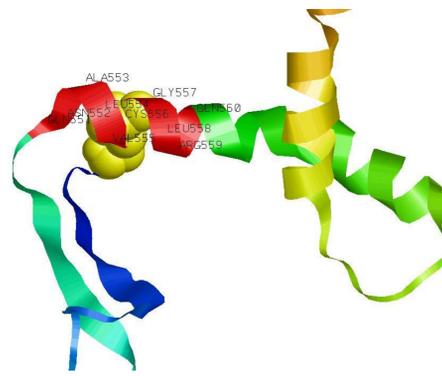
<sup>2</sup> ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Объединенный институт ядерных исследований, Дубна, Россия

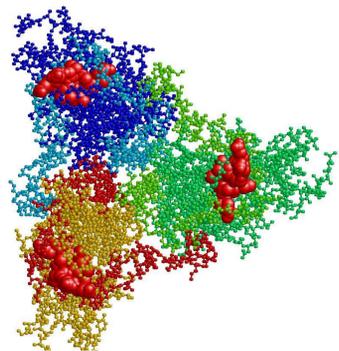
<sup>4</sup> Московский физико-технический институт (государственный университет),  
Научно-образовательный центр «Бионанофизика», Долгопрудный, Россия

<sup>5</sup> Институт прикладной математики и механики Санкт-Петербургского  
государственного политехнического университета, Санкт-Петербург, Россия

Белок GP вируса Эбола — основной структурный белок, играющий ключевую роль в проникновении вируса в клетку. Изучение влияния аминокислотных замен на этот процесс и изучение структуры GP, выделенных из разных штаммов, позволило определить ряд областей, критичных для функционирования белка. Одной из таких областей является участок 551-560, содержащий консервативный остаток цистеина (556), участвующий в формировании пространственной структуры. Данный участок был выбран нами в качестве мишени для поиска низкомолекулярных соединений, способных осуществлять специфическое взаимодействие с белком GP и модулировать окисление консервативного цистеина. Изучение пептидной модели биохимическими методами позволило сделать предположение о роли остатка глутамина в 560 позиции в процессе формирования внутримолекулярной дисульфидной связи. Кроме того, было обнаружено, что участок 551-560 может играть роль в функциональной олигомеризации GP.



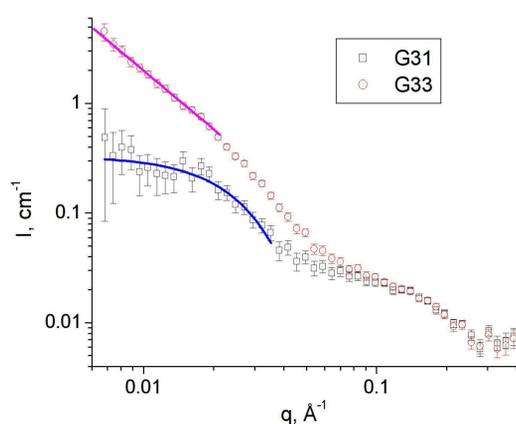
**Рисунок 1.** Положение пептида QNALVCGLRQ в домене белке GP2 вируса Эбола (Судан). Пептид обозначен красным цветом, цистеин – жёлтым. В составе белка пептид находится в составе альфа-спирали (pdb 3EV0, цепь J).



**Рисунок 2.** Положение изучаемого пептида в составе тримера гликопротеина вируса Эбола (Судан)

Для проверки данной гипотезы мы изучили способность к олигомеризации модельного пептида, соответствующего участку 551-560 белка GP вируса Эбола штамма Судан (GenBank YP\_138523.1) и модельного пептида с аминокислотной заменой, соответствующей замене Q560G с помощью просвечивающей электронной микроскопии и малоуглового рассеяния нейтронов. Было показано, что модельный пептид, соответствующий GP склонен к образованию высокомолекулярных нековалентно связанных фибриллоподобных комплексов, в то время как несущий замену пептид значительно менее склонен к полимеризации и в основном образует компактные низкомолекулярные олигомеры.

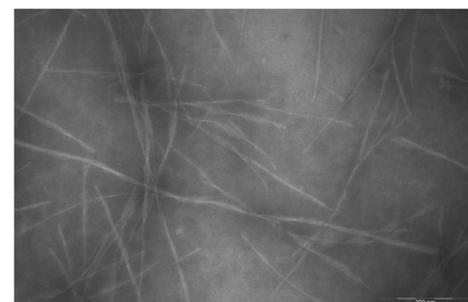
Способность изученного фрагмента гликопротеина к олигомеризации и образованию амилоидоподобных фибрилл и интермедиатов может быть связана с механизмом иммуносупрессивного действия вируса. Воздействие на конформацию фрагмента 551-560 может быть эффективно как для предотвращения сборки активного гликопротеина вируса, так и для изменения его действия на клетки иммунной системы.



**Рисунок 4.** Кривые малоуглового рассеяния нейтронов для растворов пептидов QNALVCGLRG (черные квадраты) и QNALVCGLRQ (красные круги). Модифицированный пептид образует только префибриллярные формы с радиусом гирации  $66 \pm 4 \text{ \AA}$  (синий график), в то время как в случае немодифицированного пептида наблюдается организация этих форм в полимерную цепь (фибриллу). Показатель степенной зависимости (линейный участок кривой, мажента) составляет  $1.78 \pm 0.03 \text{ \AA}$ . Данные получены в буфере, содержащем 36% H<sub>2</sub>O (pH 7.4) при комнатной температуре на спектрометре ЮМО (ОИЯИ, Дубна, Россия).



**Рисунок 3.** Электронные микрофотографии результатов начальной стадии олигомеризации пептида QNALVCGLRQ (слева) и пептида QNALVCGLRG (справа). При длительной инкубации (более 3 месяцев) пептид QNALVCGLRG также, как и QNALVCGLRQ образует амилоидоподобные фибриллы (внизу)



Изученная модельная система может быть использована для скрининга влияния различных низкомолекулярных веществ на функциональные внутри- и межмолекулярные взаимодействия белка GP вируса Эбола, что, принимая во внимание опасность работы с живым вирусом, является важным шагом на пути поиска фармакологических инструментов для борьбы с данным заболеванием.