



Российско-Армянский Университет
Институт Биомедицины и Фармации
Лаборатория структурной биоинформатики РАУ



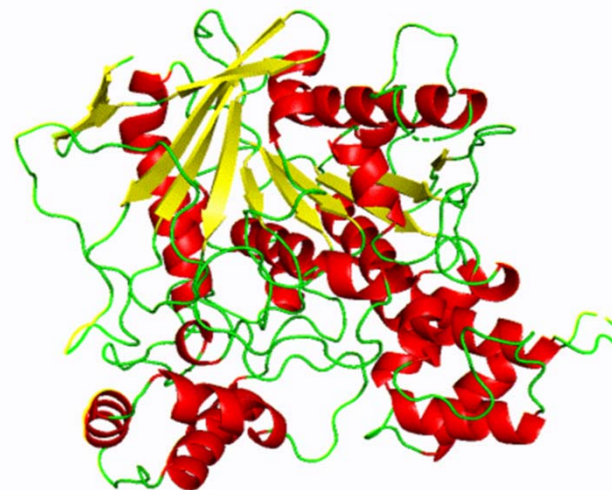
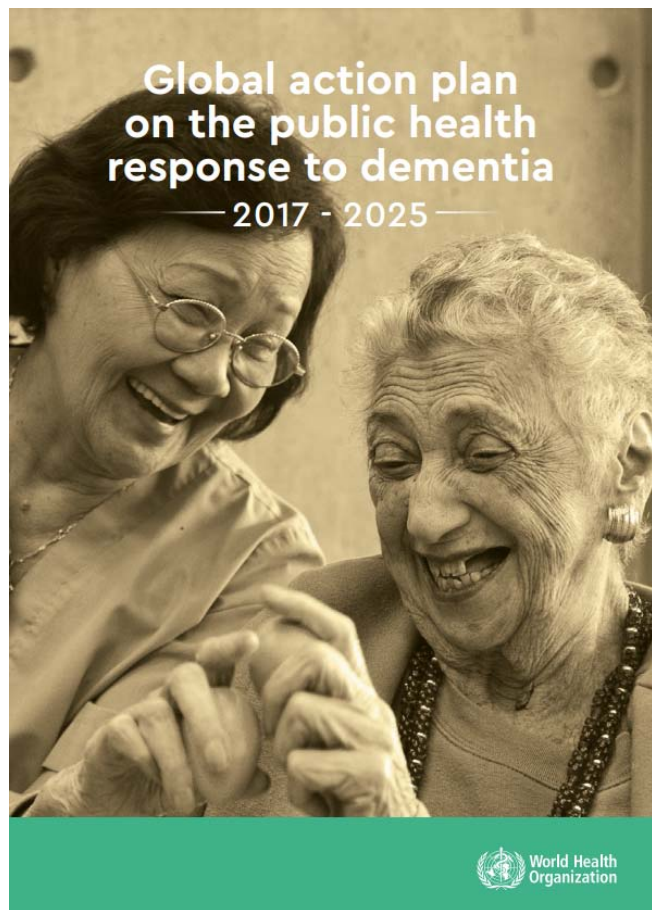
**Тема «ИССЛЕДОВАНИЕ СТРУКТУРНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ АЦЕТИЛХОЛИНЭСТЕРАЗЫ
МЕТОДАМИ БИОИНФОРМАТИКИ»**

Докладчик: Камарян Виктор Самвелович



24 марта 2021г. , Краснодар, Россия

По данным ВОЗ у 60 млн. человек на планете диагностировано болезнь Альцгеймера и по прогнозам в ближайшее десятилетие эта цифра умножится в трое

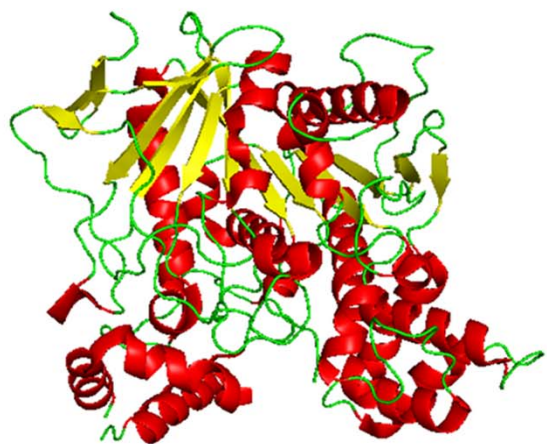


PDB ID: 4PQE

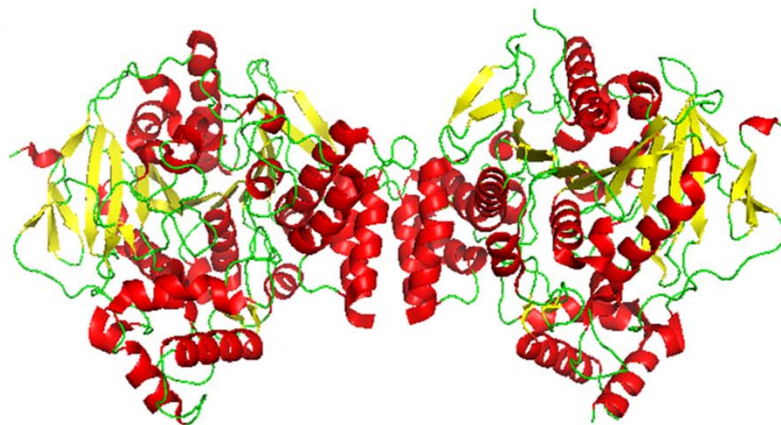
```
FAEPPMGPRRFLPPEPKQPWSGVVDATTFQSVCYQYVDTLYPGFEGTEMWNPNRELEDCLYLNVTWTPYPRPTSPTPVLVWIYGG  
GFYSGASSLDVYDGRFLVQAERTVLVSMNYRVGAFGFLALPGSREAPGNVGLLDQRLALQWVQENVAAFGGDPTSVTLFGESAG  
AASVGMHLLSPPSRGLFHRAVLQSGAPNGPWATVGMGEARRRATQLAHLVGCPPGGTGGNDTELVACLRTRPAQVLVNHWEWHV  
LPQESVFRFSFVPVVDGDFLSDTPEALINAGDFHGLQVLVGVVKDEGSYFLVYGAPGFSKDNESLISRAEFLAGVRVGVQPQVSDLAA  
EAVVLHYTDWLHPEDPARLREALSDVVDHNVCPVAQLAGRLAAQGARVYAYVFEHRASLTSWPLWLMGVPHGYEIEFIFGIPLD  
PSRNYTAEKIFAQRLMRYWANFARTGDPNEPRDPKAPQWPPYTAGAQQYVSLDLRPLEVRRGLRAQACAFWNRFLPKLLSAT
```

Рис.1: 3D модель и аминокислотная последовательность мономера Ацетилхолинэстеразы

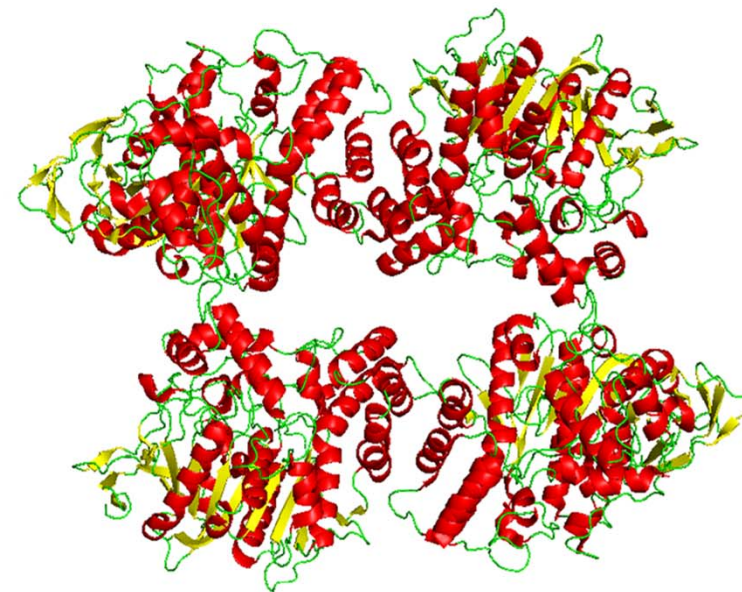
Изоформы АХЭ



$AChE_R$



$AChE_H$



$AChE_T$

$AChE_R$ -растворимый мономер, участвующий в регуляции нервного сигнала в мозге.

$AChE_H$ -присутствует большей частью в эмбриональных тканях и на поверхности эритроцитов;

$AChE_T$ - основная форма играющая важную роль в нервно-мышечном взаимодействии;

В литературе представлены данные о разновидности изоформы АХЭ_Т - **изоформа 4**, которая имеет проапоптотическую роль в нервных клетках.

OPEN

ARTICLE

Citation: Cell Discovery (2015) 1, 15002; doi:10.1038/celldisc.2015.2
© 2015 SBS, CAS All rights reserved 2056-5968/15
www.nature.com/celldisc



A novel role for synaptic acetylcholinesterase as an apoptotic deoxyribonuclease

Aiyi Du^{1*}, Jing Xie^{1*}, Kaijie Guo¹, Lei Yang¹, Yihan Wan¹, Qi OuYang², Xuejin Zhang¹, Xin Niu¹, Lu Lu¹, Jun Wu¹, Xuejun Zhang¹

¹The State Key Laboratory of Cell Biology, Institute of Biochemistry and Cell Biology, Shanghai Institutes for Biological Sciences, Chinese Academy of Sciences, Shanghai, China; ²Department of Pathology, School of Basic Medical Sciences, Fudan University, Shanghai, China

In addition to terminating neurotransmission by hydrolyzing acetylcholine, synaptic acetylcholinesterase (AChE_S) has been found to have a pro-apoptotic role. However, the underlying mechanism has rarely been investigated. Here, we report a nuclear translocation-dependent role for AChE_S as an apoptotic deoxyribonuclease (DNase). AChE_S polypeptide binds to and cleaves naked DNA at physiological pH in a Ca²⁺-Mg²⁺-dependent manner. It also cleaves chromosomal DNA both in pre-fixed and in apoptotic cells. In the presence of a pan-caspase inhibitor, the cleavage still occurred after nuclear translocation of AChE_S, implying that AChE_S-DNase acts in a CAD- and EndoG-independent manner. AChE gene knockout impairs apoptotic DNA cleavage; this impairment is rescued by overexpression of the wild-type but not (aa 32–138)-deleted AChE_S. Furthermore, in comparison with the nuclear-localized wild-type AChE_S, (aa 32–138)-deleted AChE_S loses the capacity to initiate apoptosis. These observations confirm that AChE_S mediates apoptosis via its DNase activity.

Keywords: synaptic acetylcholinesterase; nuclear translocation; DNA-binding protein; DNA cleavage; deoxyribonuclease; apoptosis

Cell Discovery (2015) 1, 15002; doi:10.1038/celldisc.2015.2; published online 28 April 2015



Структура
изоформы 4



Du, A., Xie, J., Guo, K., Yang, L., Wan, Y., OuYang, Q., ... & Zhang, X. (2015). A novel role for synaptic acetylcholinesterase as an apoptotic deoxyribonuclease. *Cell discovery*, 1(1), 1-17.

UniProtKB 2021_01 results

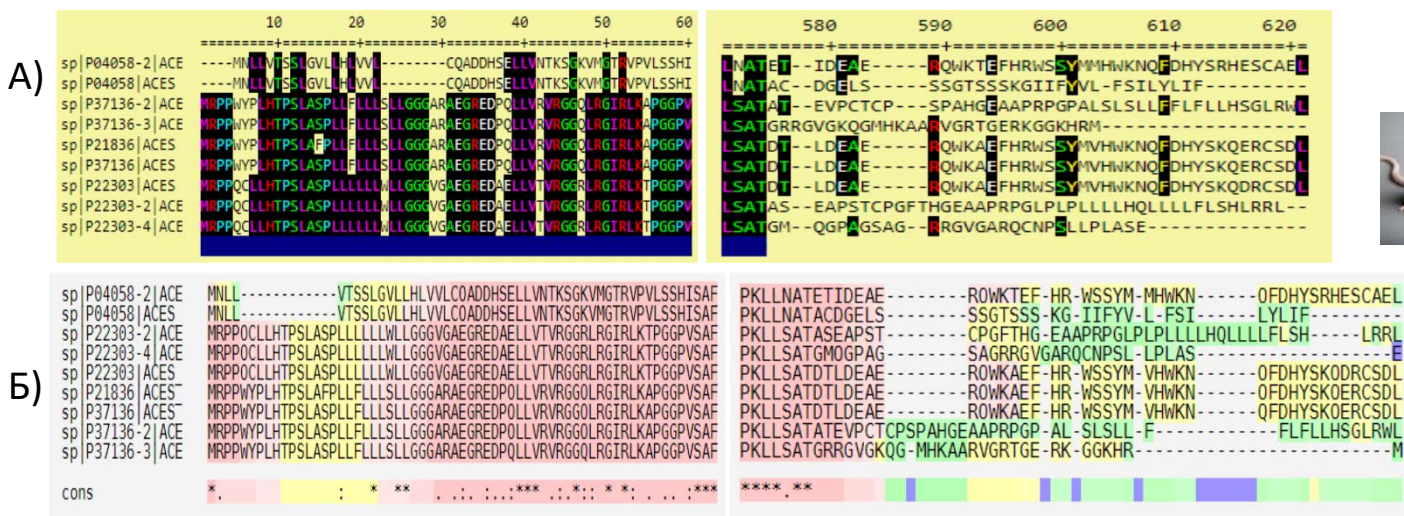
UniProtKB consists of two sections:

- Reviewed (Swiss-Prot) - Manually annotated**
Records with information extracted from literature and curator-evaluated computational analysis.
- Unreviewed (TrEMBL) - Computationally analyzed**
Records that await full manual annotation.

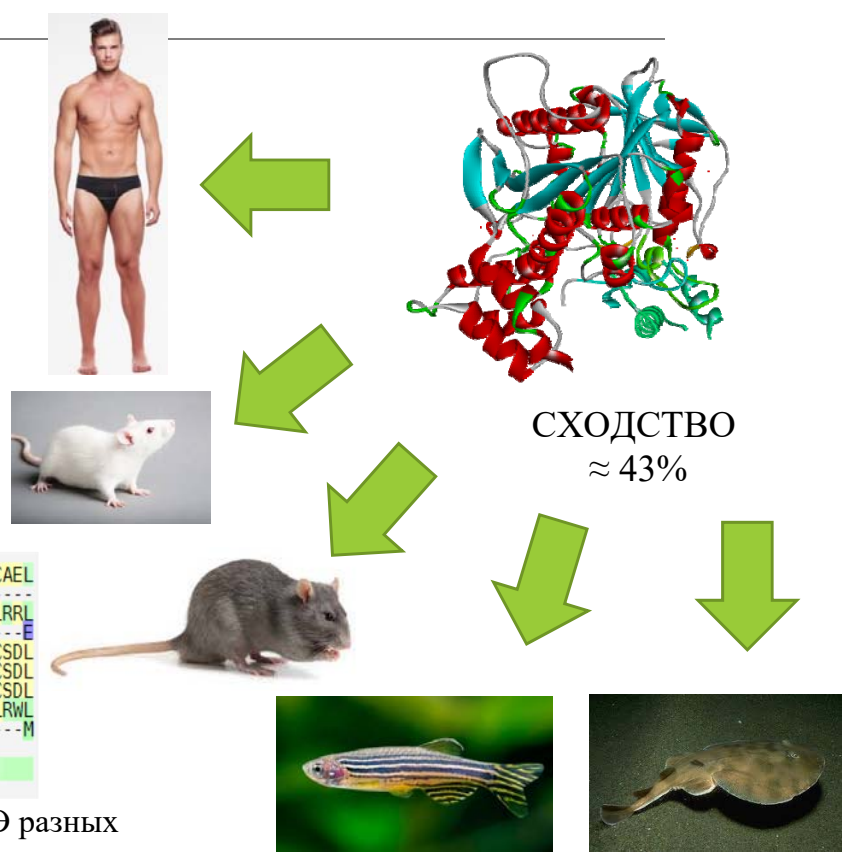
The UniProt Knowledgebase (UniProtKB) is the central hub for the collection of function consistent and rich annotation. In addition to capturing the core data mandatory for sequence, protein name or description, taxonomic data and citation information), as

Filter by: BLAST Align Download Add to basket Columns

| Entry | Entry name | Protein names | Gene names | Organism | |
|---|------------|---------------|----------------------|----------|---|
| 5 result(s) selected. (Clear Selection) | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> | P22303 | ACES_HUMAN | Acetylcholinesterase | ACHE | Homo sapiens (Human) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | P21836 | ACES_MOUSE | Acetylcholinesterase | Ache | Mus musculus (Mouse) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | P37136 | ACES_RAT | Acetylcholinesterase | Ache | Rattus norvegicus (Rat) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | Q9DDE3 | ACES_DANRE | Acetylcholinesterase | ache | Danio rerio (Zebrafish) (Brachydanio rerio) |
| <input checked="" type="checkbox"/> | P07692 | ACES_TORMA | Acetylcholinesterase | ache | Torpedo marmorata (Marbled electric ray) |



Результаты Множественного выравнивания последовательностей АХЭ разных организмов



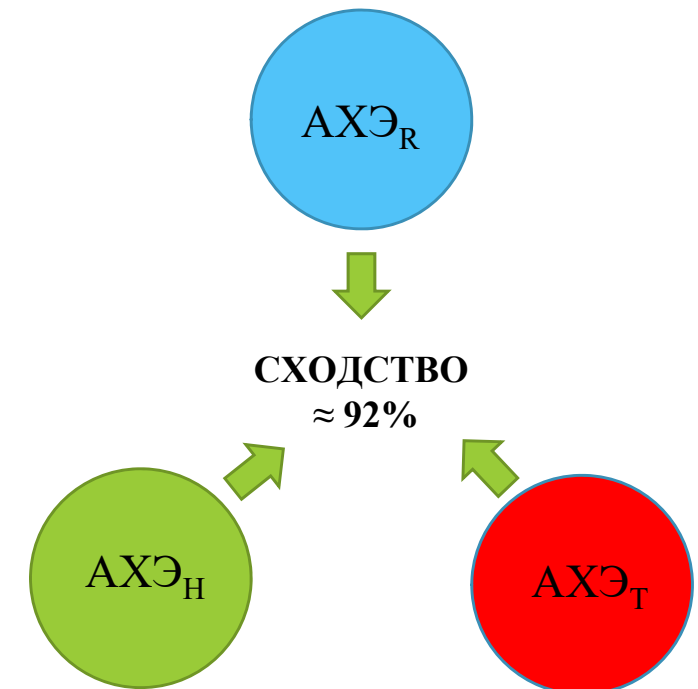
Результаты сравнительного анализа последовательностей аминокислотных остатков изоформ АХЭ разных организмов, полученные платформами А)Gblocks 0.91b Results, Б) PSI-Coffee alignment result

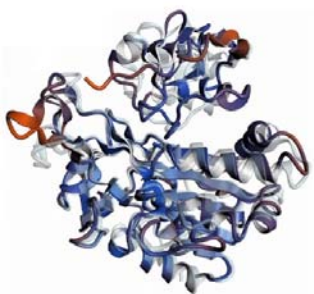
Результаты множественного выравнивания последовательностей изоформ АХЭ человека

| | |
|---------------------|---|
| Job identifier | A201904288471C63D39733769F8E060B506551E1200AFBFD (jobs are stored for 7 days) |
| Running time | 49.6 seconds |
| Identical positions | 574 |
| Identity | 91.693% |
| Similar positions | 3 |
| Program | CLUSTALO |

[BLAST](#) [Align](#) [Download](#)

| <input type="checkbox"/> | Entry | Entry name | Protein names | Organism |
|--------------------------|----------|------------|--|----------------------|
| <input type="checkbox"/> | P22303 | ACES_HUMAN | Acetylcholinesterase | Homo sapiens (Human) |
| <input type="checkbox"/> | p22303-2 | ACES_HUMAN | Isoform H of Acetylcholinesterase | Homo sapiens (Human) |
| <input type="checkbox"/> | p22303-4 | ACES_HUMAN | Isoform R of Acetylcholinesterase | Homo sapiens (Human) |





SWISS-MODEL

HOMOLOGY MODELLING OF PROTEIN STRUCTURES AND COMPLEXES

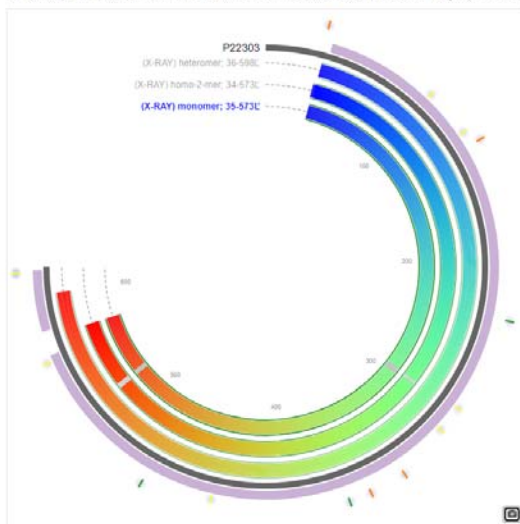
Восстановление полной третичной структуры мономера изоформы 4

Базовая структура для генерации шаблонов

P22303 (ACES_HUMAN) *Homo sapiens* (Human)

Acetylcholinesterase ★ UniProtKB^{id} InterPro^{id} STRING^{id} Interactive Modelling

614 aa; Sequence (Fasta) ; (Isoform 2; Isoform 4; Isoform 3;) Identical sequences: *Pan troglodytes* A0A2J8Q6T1



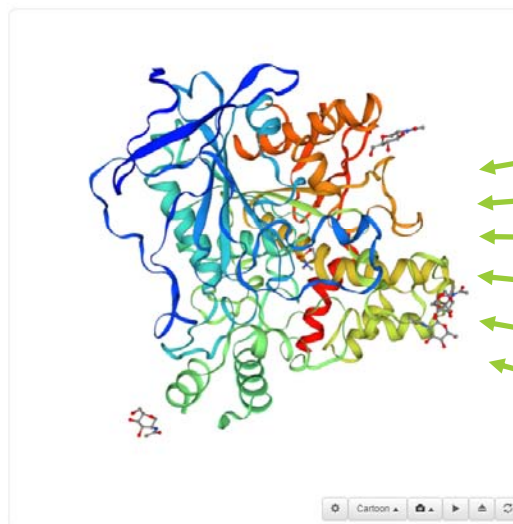
X-ray Diffraction, 2.63Å

6WLV "Crystal Structure of Recombinant Human Acetylcholinesterase Inhibited by GA"
Released: 2021-02-17
Coordinates: [↓](#)

1 x Oligosaccharide
2 x 2-acetamido-2-deoxy-beta-D-glucopyranose
1 x ethoxy-(N)-[N]-dimethyl-phosphonamidic acid
RCSB^{id} PDBe^{id} PDBj^{id} PDBsum^{id}

Sequence Features

Active site Disulfide bond Natural variant
InterPro [+ Add](#)



PDB ID:

2cek;

3lii;

5hf8;

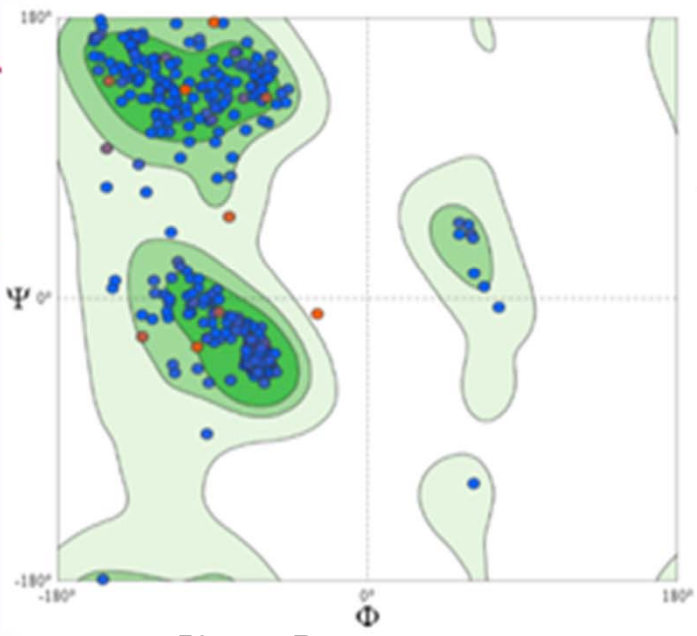
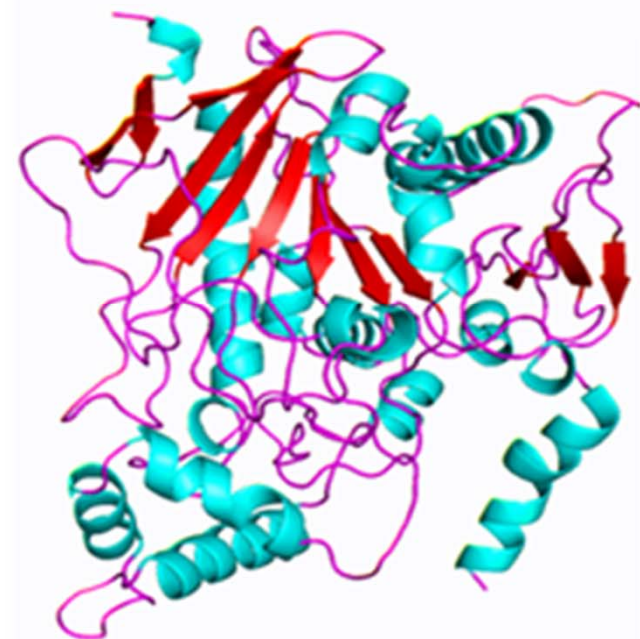
4pqe;

4m0e;

1q83

....+30

Полученные результаты 3D модели АХЭ_T изоформы 4



Карта Рамачандрана

полученная оценка корректности 96.44%;
количество выбросов 0.22%,

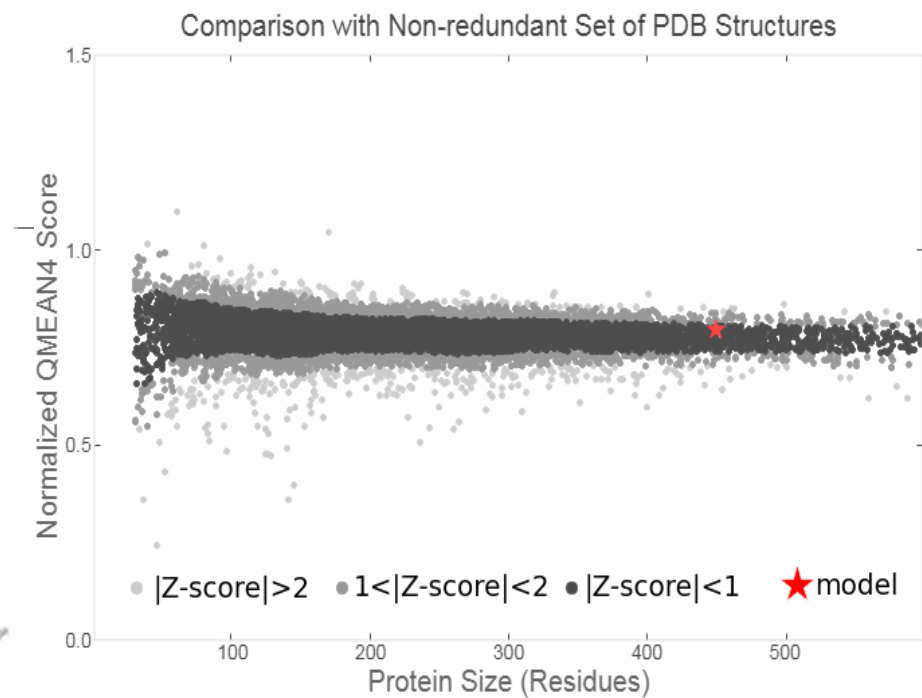


диаграмма качества полученной модели
(Z-score < 1).

Полученная оценка качества глобальной модели (**GMQE= 0,82**),

О стабильной структуре свидетельствует также энергетическое значение качества модели (**QMEAN=0,80**).

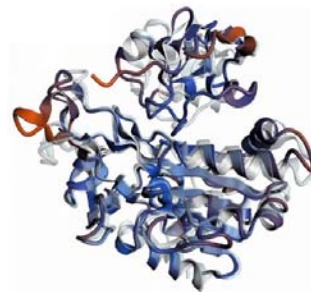
Материалы и методы

Базы данных

- WWW.RCSB.org
- www.uniprot.org

Программы и модули

- PSI-Coffee alignment
- Clustal Omega
- Gblocks 0.91b
- SWISS-MODEL



SWISS-MODEL

HOMOLOGY MODELLING OF PROTEIN STRUCTURES AND COMPLEXES





Спасибо за внимание!

Лаборатория структурной биоинформатики
ИБМиФ РАУ

Адрес: ул. О. Эмина 123,
0051 Ереван, Армения
Тел: +374 77 570 577
эл. почта: boldlab@rau.am

 : Bold Lab Rau

