

Влияние мутаций M680I, M694V, V726A, A744S и R761H на третичную структуру белка пирин.

Аракелов Ваграм Галустович¹, Аракелов Григор Галустович², Осипов Осип Валерьевич³

1 - Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра биоинженерии и биоинформатики, Ереван, Армения; 2 -

Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра биоинженерии и биоинформатики, Ереван, Армения; 3 -

Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Ереван, Армения

E-mail: vahram.va.arakelov@gmail.com

Белок пирин является продуктом гена MEFV, мутации в котором обуславливают манифестацию Семейной Средиземноморской Лихорадки (ССЛ). Третичная структура пирина и влияние мутаций на нее, остаются до сих пор экспериментально не изученными. Проведено молекулярное моделирование третичной структуры пирина с помощью программы Rosetta 3.5 [1], методами de novo моделирования и трединга. Обоиными методами было получено 1000000 моделей. В результате валидации наилучшей модели было установлено, что она обладает разрешением 1,6Å. Для изучения влияния мутаций на третичную структуру пирина, методами моделирования по гомологии, были смоделированы третичные структуры для мутации M680I, M694V, V726A, A744S и R761H, которые ответственны за манифестацию самых распространенных и тяжелых форм ССЛ. Для каждой мутации было получено 10000 моделей. Энергия полученных третичных структур нативного пирина и его мутаций была минимизирована с помощью программы Charmm c38b1, и было установлено, что энергия для нативной третичной структуры пирина равняется -39616 ккал/моль, для мутантной третичной структуры M680I= -39563 ккал/моль, M694V= -39664 ккал/моль, V726A= -39555 ккал/моль, A744S= -39629 ккал/моль, R761H= -39617 ккал/моль. После чего были проведены анализ и сравнение нативной и мутированных третичных структур пирина, с помощью программы VMD 1.9.1 [2], который показал, что мутации приводят к структурным перестройкам типа: переход петля - бета-лист, петля - альфа-спираль, бета-лист - петля, альфа-спираль - петля и альфа-спираль - бета-лист. Также наблюдались перестройки приводящие к элонгации бета-листов и альфа-спиралей, к укорочению бета-листов и альфа-спиралей и к разбиению одного большого бета-листа на два малых. В результате выравнивания нативной структуры с мутантными было установлено, что среднеквадратичное отклонение атомов основной цепи (RMSD) для мутации M680I = 1.33Å, M694V = 1.16Å, V726A = 1.23Å, A744S = 1.46Å и для R761H = 1.3Å. Из полученных результатов можно сделать следующие выводы: 1) была получена модель полной третичной структуры пирина с разрешением 1.6Å, 2) было установлено, что все изученные мутации приводят к стереохимическим изменениям расположения элементов вторичной структуры относительно друг друга, а также к иным структурным перестройкам, влияющих на третичную структуру пирина, 3) было установлено, что не смотря на то, что изученные мутации, локализованы в домене V30.2, они приводят к структурным перестройкам также в остальных частях пирина. Эксперименты были проведены на суперкомпьютерном комплексе МГУ имени М.В. Ломоносова [3].

Источники и литература

- 1) Leaver-Fay A. et al. ROSETTA3: an object-oriented software suite for the simulation and design of macromolecules. *Methods Enzymol* №487, 545-574. 2011.
- 2) Humphrey W, et al. VMD: visual molecular dynamics. *Journal of Molecular Graphics*. Vol.14, №1, 33-8, 27-8. 1996.

- 3) Воеводин В.В. и др. Практика суперкомпьютера "Ломоносов". Открытые системы, Москва: Издательский дом "Открытые системы №7, 36-39. 2012.

Слова благодарности

Выражаем благодарность научному руководителю д.б.н., профессору Назаряну К.Б.