

Влияние фосфорилирования и мутаций s208a, s209a, s242a на третичную структуру пирина

Саакян Арутюн Карапетович¹, Аракелов Григор Галустович²

1 - Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра биоинженерии, биоинформатики и молекулярной биологии, Ереван, Армения; 2 - Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра биоинженерии, биоинформатики и молекулярной биологии, Ереван, Армения
E-mail: sahakyanhk@gmail.com

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) является системным аутовоспалительным заболеванием, которое наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Причиной заболевания являются точечные мутации в гене MEFV (MEditerraenian FeVer), который локализован на коротком плече 16-й хромосомы (16p13.3), продуктом гена MEFV является белок пирин, также известный как маренострин. На сегодняшний день известно 311 мутаций в гене MEFV, большинство из которых являются миссенс мутациями, приводящие к одной аминокислотной замене.

До сих пор до конца не известно какую роль выполняет пирин в клетке. Пирин имеет множество партнеров связывания, детали взаимодействия с которыми в основном малоизучены. Одним из таких примеров является взаимодействие пирина с белками семейства 14-3-3.

Есть данные свидетельствующие что мутантные вариации (S208A, S209A, S242A) и фосфорилированные формы пирина взаимодействуют с белками семейства 14-3-3 [4], но детали данного взаимодействия и его влияние на процесс аутовоспаления до конца не выявлены.

В данной работе для молекулярного моделирования третичной структуры мутантных и фосфорилированных форм пирина, а также для моделирования регионов взаимодействия пирина с 14-3-3, использовался программный пакет ROSETTA 3.5 [2]. Для визуализации и сравнительного анализа полученных данных, использовалась программа VMD 1.9.2 [3]. Все программные пакеты были использованы в операционной системе Linux на суперкомпьютерном комплексе МГУ имени М.В. Ломоносова [1]

Были получены фосфорилированная форма нативного пирина в положениях S208, S209, S242 и 5 различных мутантных форм пирина, в которых происходит замена серина на аланин в вышеуказанных положениях в следующих комбинациях: S208A, S209A, S242A, S208-209A, S208-209-242A.

Сравнение нативной структуры пирина с полученными мутантными показало, что в различных регионах в зависимости от мутации происходят переходы в элементах вторичной структуры следующих типов: α -спираль — β -лист, α -спираль — петля, β -лист — петля и т.д.

Также было показано, что энергии взаимодействия нативного и мутированных форм пирина с белком 14-3-3 ζ отличаются из-за вышеуказанных изменений в третичной структуре пирина.

Полученные данные указывают на то, что исследование пирина и механизмов его взаимодействия с другими белками, является необходимым для выявления молекулярных механизмов ССЛ.

Источники и литература

- 1) 1. Воеводин В.В., Жуматий С.А., Соболев С.И., Антонов А.С., Брызгалов П.А., Никитенко Д.А., Стефанов К.С. 2012. // Практика суперкомпьютера "Ломоносов". Открытые системы, Москва: Издательский дом "Открытые системы". 7, 36 - 39.
- 2) 2. Baker D. 2010. An exciting but challenging road ahead for computational enzyme design. // Protein Science 19, 1817 - 1819.
- 3) 3. Humphrey W., Dalke A., Schulten K. 1996. VMD: visual molecular dynamics. // Journal of Molecular Graphics. 14, 33 -38, 27 – 38.
- 4) 4. Jeru I, Papin S, L'hoste S, Duquesnoy P, Cazeneuve C, Camonis J, and Amselem S. Interaction of pynin with 14.33 in an isoform-specific and phosphorylation-dependent manner regulates its translocation to the nucleus // Arthritis Rheum 52: 1848–1857, 2005.

Слова благодарности

Выражаю глубокую признательность и благодарность своему научному руководителю Назаряну Карену Бабкеновичу