

Влияние мутаций, ассоциированных с развитием параганглиом, на структуру сукцинатдегидрогеназы.

Научный руководитель – Залевский Артур Олегович

Елизарова Евгения Тимуровна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: zheneliz147@gmail.com

Возникновение и развитие опухолей связано с широким спектром различного рода нарушений в клетке, в том числе и клеточного дыхания. Появление мутировавших форм митохондрий, имеющих дефекты в структурах мембранных белков, приводит к увеличению ее проницаемости и, как следствие, изменению протекания дыхания и гликолиза.

Возникновение параганглиомы (раковой опухоли шеи и головы) может быть ассоциировано с появлением ряда мутаций в сукцинатдегидрогеназе - трансмембранном белке, участвующем в цикле трикарбоновых кислот и дыхательной цепи переноса электронов. Известны мутации в различных субъединицах белка, расположенные в областях связывания с кофакторами, непосредственно нарушающие процесс переноса электронов. Они приводят к накоплению сукцината или активных форм кислорода в клетке, что впоследствии влечет за собой нарушение пролиферации клеток и развитие злокачественной опухоли.

В образцах параганглиом, полученных после удаления опухолей у пациентов, можно обнаружить большое количество потенциально значимых мутаций эффект которых не изучен. Экспериментальное исследование эффекта каждой мутации - трудоемкий процесс из-за размера белка, разнообразия кофакторов и необходимости воспроизводить мембранное окружение. Альтернативой может быть компьютерное моделирование с использованием методов молекулярной механики, которое доказало свою эффективность при оценке эффекта мутаций на структуру и функцию белков. нередко помогает найти корреляцию структура-функция при изучении мутаций в белке. Мы создали модели структуры вариантов, имеющих несинонимичные замены и провели для них моделирование молекулярной динамики для мутаций в трансмембранном сегменте белка. Мутация G75D в цепи C продемонстрировала наибольший эффект. Появление аспартата привело к дестабилизации вторичной структуры, содержащей ее альфа-спирали. Так как эта же спираль участвует в формировании кармана связывания кофактора - убихинона, что в конечном итоге привело к понижению аффинности к нему, по сравнению с диким типом.

Наши результаты позволяют предложить молекулярный механизм патогенности ранее неизвестных мутаций, характерных для параганглиом, а также предложить пути для дальнейшей экспериментальной валидации обнаруженных эффектов.