

ИЗУЧЕНИЕ СТРУКТУРЫ ИНОЗИН ТРИФОСФАТ ПИРОФОСФОГИДРОЛИЗЫ ЧЕЛОВЕКА hITPA

Душанов Э., Колтовая Н.

Лаборатория радиационной биологии, ОИЯИ, Россия, 141980 Дубна, Жолио Кюри 6

Фермент инозин трифосфат пирофосфогидролазы человека hITPA поддерживает баланс нуклеотидов. Его нарушение вызывает генетическую нестабильность и модифицирует чувствительность к медикаментам. Известны полиморфные формы этого фермента, наиболее сильное снижение активности фермента наблюдается у полиморфной формы P32T-hITPA. Для выявления конформационных изменений инозин фосфатаза, вызванных мутацией P32T, анализировали четыре варианта димерного фермента. В качестве основы использовали приведенную в базе PDB структуру 2J4E с разрешением 2,8 Å [1]. Недостающие аминокислотные остатки (а.о.) были восстановлены программой MODELLER [2] и выровнены пакетом VMD [3]. Вычисления производились в течении 15 нс пакетом Amber [4].

Проведен структурный анализ данных, полученных в результате молекулярно-динамического моделирования, вычислены значения среднеквадратичных отклонений атомов у гомодимеров дикого (P32/P32) и мутантного (T32/T32) типов, а также гетеродимеров (P32/T32 и T32/P32). Особое внимание уделили конформационным изменениям в области локализации мутации. Полученные данные сравнили с результатами анализа, выполненного ранее с использованием усеченного варианта белка [5]. Выявлены области, внесшие основной вклад в изменения общей конформации фермента.

Литература.

1. Stenmark P., Kursula P., Flodin S., Gräslund S., Landry R., Nordlund P., Schüler H., Crystal Structure of Human Inosine Triphosphatase: SUBSTRATE BINDING AND IMPLICATION OF THE INOSINE TRIPHOSPHATASE DEFICIENCY MUTATION P32T// *J. Biol. Chem.* **282**, 2007. Pp 3182-3187.
2. Sali A., Blundell T.L., Comparative protein modelling by satisfaction of the restraints// *J. Neurosci.* **28**, 2008. P 1546-1556.
3. Humphrey W., Dalke A. and Schulten K., VMD — Visual Molecular Dynamics// *J. Molec. Graphics* **14**, 1996. P 33-38.
4. Case D.A., Cheatham T.E., Darden T., Gohlke H., Luo R., Merz K.M., Onufriev A., Simmerling C., Wang B., Woods R.J., The Amber biomolecular simulation programs// *J. of Comp. Chem.* **26**, 16, 2005. Pp 1668-1688.
5. Dushanov E.B., Kholmurodov Kh.T., Koltovaya N.A. Simulation of mutant P32T homo- and heterodimers of human inosine triphosphate pyrophosphatase hITPA// *Biophysics* **60**, 4, 2015. Pp 529-537.