

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕНЫ P32T НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МЕЖДУ ПРОТОМЕРАМИ ИНОЗИН ТРИФОСФАТ ПИРОФОСФОГИДРОЛАЗЫ ЧЕЛОВЕКА hITPA

Душанов Э. Б., Колтовая Н. А.

Объединенный институт ядерных исследований, Лаборатория радиационной биологии,
Россия, 141980, Московская область, Дубна, ул. Жолио-Кюри 6, E-mail:
koltovaya@jinr.ru

Фермент инозин трифосфат пирофосфогидролаза (ITPA, Inosine Triphosphate Pyrophosphatase) поддерживает баланс нуклеотидов [1]. Известны полиморфные формы фермента hITPA. Наиболее сильное снижение активности фермента наблюдалось у полиморфной формы P32T-hITPA. Нарушение этого фермента вызывает генетическую нестабильность у микроорганизмов и модифицирует чувствительность к некоторым лекарствам у человека. Для выявления конформационных изменений инозин фосфатазы, вызванных заменой P32T, в качестве основы использовали структуру 2J4E (PDB) с разрешением 2,8 Å [2].

Вычислены значения среднеквадратичных отклонений атомов (RMSD) у гомодимеров дикого (P32/P32) и мутантного (T32/T32) типов, а также симметричных мутантных гетеродимеров (P32/T32 и T32/P32). Показано, что RMSD у протомеров ниже, чем у димеров. Выявлены области, внесшие основной вклад в изменения общей конформации фермента. Особое внимание уделили водородным связям, определяющим взаимодействие между протомерами. Показано, что замена P32T вызывает ослабление водородных связей между протомерами.

Литература.

1. *Simone PD, Struble LR, Kellezi A, et al.*, The human ITPA polymorphic variant P32T is destabilized by the unpacking of the hydrophobic core // *J. Struct. Biol.* 2013. 182:197-208.
2. *Stenmark P, Kursula P, Flodin S, et al.*, Crystal structure of human inosine triphosphatase. Substitute binding and implication of the inosine triphosphatase deficiency mutation P32T // *J. Biol. Chem.* 2007. 282: 3182-3187.