

УДК 577.151

Б.В.Андреев (5 курс, каф. ЭФ), М.Г.Петухов, к.ф.-м.н., с.н.с. НОЦ “Биофизика”

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ТОЧЕЧНЫХ АМИНОКИСЛОТНЫХ ЗАМЕН В БЕЛКАХ

Известно, что точечные аминокислотные замены могут значительно изменять структурно-функциональные свойства природных белков [1]. Энергетические расчеты, выполненные на основе современных методов молекулярного моделирования и конформационного анализа, хорошо согласуются с имеющимися экспериментальными данными о точечных мутациях различных белков [2]. В данной работе была предпринята попытка разработать автоматизированный метод расчета изменения свободной энергии белка при точечных аминокислотных заменах в его структуре. Этот метод не только способен дискриминировать аминокислотные замены, которые несовместимы с активной конформацией белка, но и предсказывать примерную величину и направление изменения свободной энергии белка для мутаций совместимых с пространственной структурой белка. Экспериментальная проверка этих предсказаний проведена на примере нескольких точечных мутаций (I3V, I3Y, F104A, V149A, V149T, V149S, Q105A, Q105M, S117A) в лизоциме бактериофага T4, классическом объекте для которого экспериментально были получены и хорошо изучены около 300 мутантов с точечными заменами аминокислот.

Получены следующие результаты.

1) В рамках пакета программ ICM [3] создана автоматизированная система для конструирования точечных аминокислотных замен в белках. На данный момент система производит расчеты с использованием простейшего энергетического потенциала в первом приближении. Система способна: а) в полностью автоматическом режиме производить аминокислотные замены в любых белках с известной пространственной структурой; б) Рассчитывать свободную энергию белка с учетом любой комбинации физических взаимодействий как внутри белка, так и белка с окружающим его растворителем (водой); в) искать наиболее низкоэнергетические конформации боковых цепей аминокислот в окрестности каждой данной точечной мутации белка с помощью высокоэффективного метода Монте-Карло минимизации; г) моделировать развернутые состояния белка как взвешенный набор структур данной аминокислотной последовательности, находящийся в наиболее заселенных конформациях основной цепи (альфа-спираль, параллельные и антипараллельные бета-структуры, бета-повороты и т.д.); д) производить аккуратную релаксацию всей структуры белка или, если требуется, любой его части; е) автоматически производить множественные замены, включая и парные замены взаимодействующих аминокислот.

2) Произведены тестовые энергетические расчеты для 9 мутаций Лизоцима из бактериофага T4 с использованием простейшего энергетического потенциала комбинации Ван-дер-Ваальсовых, водородных, электростатических, торсионных связей и изменения конфигурационной энтропии боковых цепей аминокислот белка.

3) Исследована зависимость корреляции между теоретическими предсказаниями нашей модели и экспериментальными данными для данных аминокислотных замен от использованной модели электростатических взаимодействий. Показано, что предсказания модели, учитывающей энергию поляризации окружающей белок растворитель, лучше согласуются с имеющимися экспериментальными данными чем предсказания с использованием простых кулоновских электростатических моделей.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Abagyan, R. Protein structure prediction by global energy optimization. In *Computer simulation of biomolecular systems: Theoretical and experimental applications* (van Gunsteren, W. F., Weiner, P.K., Wilkonson, A.J., ed.), Vol. 3, pp. 363-394. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, 1997.
2. Abagyan, R. & Totrov, M. Biased probability Monte Carlo conformational searches and electrostatic calculations for peptides and proteins. *J Mol Biol* 235, 1994, 983-1002.
3. Chervyakova, D., Kagansky, A., Petukhov, M. & Lanzov, V. [L29M] substitution in the interface of subunit-subunit interactions enhances Escherichia coli RecA protein properties important for its recombinogenic activity. *J Mol Biol* 314, 2001, 923-35.