

## Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

### Влияние мутаций R42W, E84K и A89T на третичную структуру домена PYD пирина и его взаимодействие с ASC

Аракелов Г.Г.<sup>1</sup>, Джаангирян С.Г.<sup>2</sup>

1 - Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, 2 - Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Ереван, Армения

E-mail: arakelovgrisha@mail.ru

Белок пирин является продуктом гена MEFV, мутации в котором обуславливают манифестацию семейной средиземноморской лихорадки (ССЛ). Многие функции пирина связаны с его N-концевым пириновым доменом (PYD), состоящим из 92 аминокислотных остатков. Известно, что посредством PYD-PYD взаимодействий пирин может взаимодействовать с другими белками содержащими PYD, к их числу относится ASC. Взаимодействие пирина с ASC имеет важное значение в регуляции активности каспазы-1 и экспрессии ИЛ-1 $\beta$ , которые запускают процессы воспаления [1]. В PYD расположены три мутации ассоциированные с ССЛ - R42W, E84K и A89T, влияние которых на третичную структуру домена и его взаимодействие с ASC не изучено. Исходя из вышеуказанного, целью нашего исследования, было изучение влияния указанных мутаций на третичную структуру, а также на комплексообразование PYD-ASC. Молекулярное моделирование нативной и мутантных третичных структур PYD, методами трендинга и de novo моделирования, и определение сайтов взаимодействия PYD с ASC было проведено с помощью программного пакета Rosetta 3.3 [2]. Молекулярное моделирование динамики взаимодействия нативной и мутантных третичных структур PYD с ASC было осуществлено с помощью программного пакета CHARMM 33b1 [3] в системе Effective Energy Function 1, время моделирования 200нс, шаг моделирования 2фс. Визуализация и анализ полученных результатов были осуществлены с помощью программы VMD 1.9 [4]. Была смоделирована нативная третичная структура PYD (RMSD $\approx$ 1,6Å) и его мутантные формы. Анализ мутантных третичных структур и сравнение их с нативной показало, что мутации слабо влияют на третичную структуру PYD и не приводят к значительным структурным перестройкам на уровне вторичной структуры, а всего лишь приводят к слабым изменениям в стехиометрическом расположении элементов вторичной структуры относительно друг друга. Анализ результатов взаимодействия нативного и мутантных структур PYD с белком ASC, показал, что мутации приводят к изменениям сайтов взаимодействия, к повышению средней и минимальной энергии в сравнении с энергиями взаимодействия нативного PYD-ASC (-90,878 и -121,07 kcal/mol) - R42W-ASC: 1,12% и 8,69%, E84K-ASC: 7,33% и 9,43%, A89T-ASC: 12,75% и 12,91%.

Предполагается, что выше указанные изменения могут привести к изменению действия PYD на ASC и тем самым повлиять на кинетику ингибирования каспазы-1, уровень продукции ИЛ-1 $\beta$  и динамику процесса воспаления, запускающего проявление ССЛ.

## Литература

1. Chae J. et al. Advance in the understanding of familial Mediterranean fever and possibilities for targeted therapy // ВЖ. 2009. No 146. P. 467-478.
2. Baker D. et al. ROSETTA3 an object-oriented software suite for the simulation and design of macromolecules // Methods Enzymol. 2011. No 487. P. 545-574.
3. Brooks B. et al. CHARMM a program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations // 1983. JCC. No 4. P. 187-217.
4. Humphrey W. et al. VMD visual molecular dynamics // 1996. JMG. No 14. P. 33-38.

**Слова благодарности**

Выражаю благодарность научному руководителю Назаряну К.Б.