

Предсказание сигналов ядерной локализации в вирусных белках с помощью методов молекулярного моделирования

Научный руководитель – Залевский Артур Олегович

Романова Татьяна Андреевна

Студент (специалист)

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

E-mail: tatiana.romanova@student.msu.ru

Субклеточная локализация белков играет важную роль в выполнении ими своей функции. В частности, транспорт в ядро вирусных белков может значительно нарушать функционирование зараженной клетки: прерывать клеточный цикл [2], ингибировать транскрипцию [3], разрушать ядрышко [4] и др. В то время как белки массой менее 40 кДа способны самостоятельно диффундировать сквозь ядерные поры, для проникновения в ядро белков большего размера необходимо их связывание со специализированными переносчиками — импортинами, в первую очередь, импортином- α — распознающими особую последовательность, называемую сигналом ядерной локализации (NLS).

Существующие системы предсказания NLS в белках основаны на поиске консенсусной последовательности K(R/K)X(R/K), и их эффективность сравнительно невысока [6]. Предложенный подход опирается на молекулярное моделирование связывания фрагментов (а именно, всех возможных тетрапептидов) исследуемого белка с импортином- α при помощи молекулярного докинга (пакет QuickVina [1]) с последующей фильтрацией результатов с учётом данных о структуре белка (вторичной структуре, поверхности, доступной растворителю и др.), если она известна.

Метод был применён к четырнадцати отобранным из Protein Data Bank (PDB) структурам импортинов- α в комплексе с содержащими NLS фрагментами вирусных белков. Воспроизвести конфигурацию фрагмента исходного NLS (со средним квадратичным отклонением для атомов остова менее 2.0Å) удалось в 10 моделях из 14. Кросс-докинг сигналов из одной записи в структуры импортина из других записей позволил найти 4 оставшихся NLS.

Также был произведен анализ нуклеокапсидного белка SARS-CoV-2, в котором ранее было предсказано наличие NLS [5]. Алгоритм нашёл все предсказанные NLS а также несколько новых участков. Два из ранее предложенных сигналов входят в элементы пространственной структуры и не могут выполнять роль NLS. Третий сигнал, а также обнаруженные последовательности на N-конце и в линкерном регионе в середине белка в настоящий момент проходят экспериментальную проверку.

Источники и литература

- 1) Alhossary A. et al. Fast, accurate, and reliable molecular docking with QuickVina 2 // Bioinformatics. 2015. Vol. 31, № 13. P. 2214–2216.
- 2) Chen C.-J. et al. Murine Coronavirus Nonstructural Protein p28 Arrests Cell Cycle in G0/G1 Phase // J. Virol. 2004. Vol. 78, № 19. P. 10410–10419.

- 3) Duan Z. et al. Nuclear localization of Newcastle disease virus matrix protein promotes virus replication by affecting viral RNA synthesis and transcription and inhibiting host cell transcription // *Vet. Res.* 2019. Vol. 50, № 1. P. 22.
- 4) Gouzil J. et al. Nonstructural Protein NSs of Schmallenberg Virus Is Targeted to the Nucleolus and Induces Nucleolar Disorganization // *J. Virol.* 2017. Vol. 91, № 1.
- 5) Gussow A.B. et al. Genomic determinants of pathogenicity in SARS-CoV-2 and other human coronaviruses // *Proc. Natl. Acad. Sci. National Academy of Sciences*, 2020. Vol. 117, № 26. P. 15193–15199.
- 6) Lisitsyna O.M., Seplyarskiy V.B., Sheval E.V. Comparative analysis of nuclear localization signal (NLS) prediction methods // *Biopolym. Cell.* 2017. Vol. 33, № 2. P. 147–154.