

P19-2014-91

Э. Б. Душанов, Х. Т. Холмуродов, Н. А. Колтовая

МОДЕЛИРОВАНИЕ МУТАНТНЫХ ГОМО- И
ГЕТЕРОДИМЕРОВ R32T ИНОЗИН ТРИФОСФАТ
ПИРОФОСФОГИДРОЛАЗЫ ЧЕЛОВЕКА hITRA

Направлено в журнал «Биофизика»

Душанов Э. Б., Холмуродов Х. Т., Колтовая Н. А. P19-2014-91
Моделирование мутантных гомо- и гетеродимеров P32T инозин
трифосфат пирофосфогидролазы человека hITPA

Для выявления конформационных изменений, обуславливающих инактивирующее действие мутации P32T, рассмотрена структура трех форм димера инозин трифосфат пирофосфогидролазы человека hITPA. Проведен анализ наносекундной молекулярной динамики, вычислены значения среднеквадратичных отклонений атомов у гомодимеров дикого и мутантного типов, а также гетеродимера. В результате моделирования в течение 3 нс у мутантных протомеров наблюдали более сильные смещения атомов. В процессе моделирования наибольшим изменениям подверглись: петля между $\alpha 2$ и $\beta 2$ (аминокислотные остатки 28–33, область локализации мутации P32T), петля между $\beta 5$ и $\beta 6$ и С-концевые аминокислотные остатки. Петля между $\alpha 2$ и $\beta 2$ имела две конформации, характеризующиеся разным положением боковой группы Phe31. Расстояние между Cys33(C_α) и Phe31(C_z) для диких и мутантных протомеров составляло ~ 9 и $5,5$ Å соответственно. Эти конформации стабильно поддерживались.

Работа выполнена в Лаборатории радиационной биологии ОИЯИ.

Препринт Объединенного института ядерных исследований. Дубна, 2014

Dushanov E. B., Kholmurodov Kh. T., Koltovaya N. A. P19-2014-91
Computer Modeling of Mutant P32T Homo- and Heterodimers
of Human Inosine Triphosphate Pyrophosphatase hITPA

The structure of the dimer enzyme human inosine triphosphate pyrophosphatase (hITPA) is considered to identify the enzyme conformation changes causing the inactivation effect of the P32T mutation. A nanosecond molecular dynamics (MD) analysis is performed; mean square deviations are calculated of the structures of the wild-type and mutant homodimers and the heterodimer. A 3 ns modeling shows a greater displacement of atoms in mutant protomers. During MD modeling, the strongest changes are observed in the loop between $\alpha 2$ and $\beta 2$ (res. 28–33), which includes P32T, the loop between $\beta 5$ and $\beta 6$, and the C-terminal amino acid residues. The loop between $\alpha 2$ and $\beta 2$ has two conformations characterized by different positions of the Phe31 aromatic group. The distance between Cys33 (C_α) and Phe31 (C_z) for wild-type and mutant protomers was ~ 9 and 5.5 Å, respectively. These conformations were stable.

The investigation has been performed at the Laboratory of Radiation Biology, JINR.

Preprint of the Joint Institute for Nuclear Research. Dubna, 2014

ВВЕДЕНИЕ

В физиологических условиях нуклеотиды подвергаются химическим модификациям. Основным тип химических модификаций пуринов — это дезаминирование пуриновых оснований. Дезаминирование аденина по С6 или гуанина по С2 приводит к образованию гипоксантина или ксантина соответственно. Гипоксантин в составе нуклеотида, т. е. гипоксантинрибозид, называется инозином. Неканонические нуклеотиды могут накапливаться в пуле нуклеотидов и включаться в ДНК и РНК, приводя к изменению генетической информации и структуры нуклеиновых кислот. Живые организмы имеют специфические ферменты (нуклеозид трифосфат пирофосфогидролазы) для гидролиза неканонических нуклеозид трифосфатов до нуклеозид монофосфатов и пирофосфата, и таким образом выводят их из метаболических процессов.

Нуклеозид трифосфат пирофосфогидролаза консервативна и у разных организмов имеет схожую структуру. Фермент человека hITPA (human Inosine Triphosphate Pyrophosphatase) представляет собой гомодимер (аминокислотный остаток 194) объемом $68,00 \times 75,29 \times 110,79 \text{ \AA}$. Протомер состоит из центральной платформы β -слоя и двух глобулярных кулачков (рис. 1). Каждый протомер имеет независимый активный центр с участком связывания иона Mg^{2+} и субстрата ИТР, расположенный между кулачками. Комплекс фосфатазы формируется за счет водородных связей верхних кулачков каждого протомера. У человека достаточно широко распространена мутация hITPA-R32T, наличие которой может влиять на чувствительность пациентов к лекарственным препаратам [1]. Мутация располагается в нижнем кулачке. Механизм инактивирующего действия мутации неизвестен. Выдвинуто две гипотезы: согласно первой изменения затрагивают взаимодействие верхних кулачков протомеров и влияют на формирование димера [2], согласно второй изменения в нижнем кулачке в мутантной петле приводят к оголению гидрофобного участка и протеосомозависимой деградации полипептидной цепи [3]. Используя метод молекулярной динамики (МД), мы смоделировали конформацию трех форм фермента (дикого типа, мутантного гомо- и гетеродимерного) и провели анализ структурных изменений, вызванных этой мутацией.

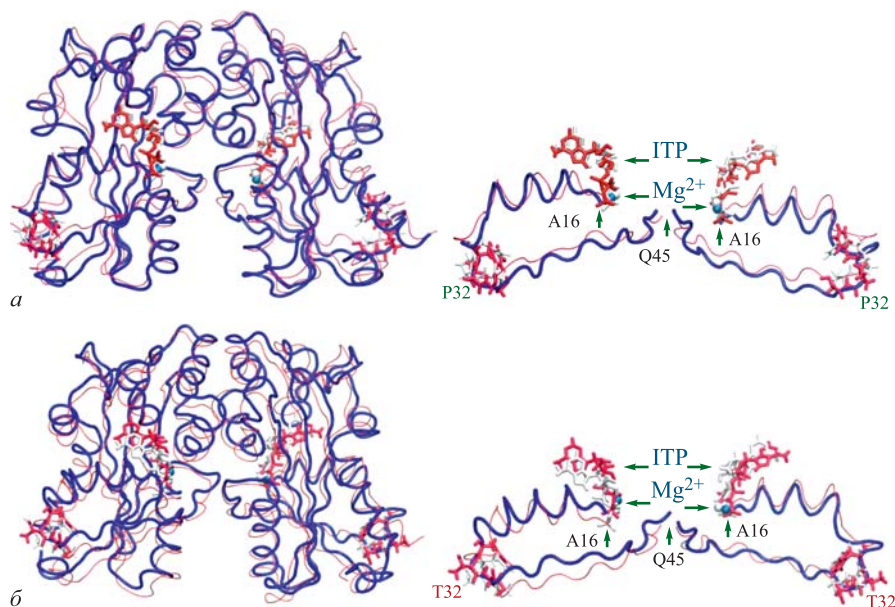


Рис. 1. Суперпозиция кристаллической (тонкая линия) и равновесной (жирная линия) структур гомодимера дикого типа ИТР-Р32 (*a*) и мутантного гомодимера ИТР-Р32Т (*б*) после моделирования в течение 3 нс. Отдельно изображен фрагмент А16-Q45, содержащий мутантную петлю. Приводятся положения субстрата ИТР и иона Mg^{2+}

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для МД-расчетов использовали модуль SANDER программного пакета AMBER [4] для специализированного компьютера MDGRAPE-2 [5]. Начальную геометрию комплекса задали согласно кристаллической решетке, полученной с помощью рентгеноструктурного анализа (PDB code 2J4E) (Brookhaven Protein Data Bank <http://www.pdb.org>).

Компьютерное МД-моделирование включало три последовательных этапа [6]. На первом этапе осуществляли молекулярно-механическое вычисление минимума энергии кристаллического состояния белка с окружающим водным раствором. Сольватацию системы проводили при помощи модели TIP3P в заданном сферическом объеме [7]. Для расчета длин связей, включающих только атомы водорода, использовали стандартный метод SHAKE [8]. Второй этап моделирования — нагревание системы с минимальным значением энергии от кристаллического состояния при $T = 0$ К до физиологических температур $T = 300$ К. При этом поиск структуры комплекса, которая отвечала бы

минимуму энергии при $T = 300$ К, производили при очень медленном увеличении температуры с шагом около 25 К. Третий этап — непосредственно сам процесс МД-вычисления: после доведения системы до энергетически минимизированных состояний при $T = 300$ К ($t = 0$ пс) температуру системы поддерживали постоянной (300 К) в течение 3 миллионов шагов с помощью алгоритма Берендсена со временем релаксации термостата 0,2 пс [9]. Шаг интегрирования ньютоновских уравнений движения равнялся 1 фс, а общее время моделирования составило 3 нс.

Были вычислены все атомно-молекулярные взаимодействия, траектории всех атомов, и найдена структура всего белкового комплекса. При моделировании hTPA применили метод атомно-силового поля Корнелла [10]. Энергетическое состояние системы, или общий потенциал взаимодействия, соответствовало положению системы, в котором силы притяжения уравновешивались силами отталкивания [6]. Учитывались различные типы взаимодействий, стабилизирующих структуру белка:

$$U(r) = \sum K_r(r - r_{\text{eq}})^2 + \sum K_\theta(\theta - \theta_{\text{eq}})^2 + \sum K_\varphi(1 + \cos[n\varphi - \gamma])/2 + \\ + \sum (A_{ij}/r_{ij}^{12} - B_{ij}/r_{ij}^6) + \sum q_i q_j / \epsilon r_{ij},$$

где $\sum K_r(r - r_{\text{eq}})^2$ — потенциал внутримолекулярных (валентных) связей; $\sum K_\theta(\theta - \theta_{\text{eq}})^2$ — потенциал угловых связей (вращений); $\sum K_\varphi \times (1 + \cos[n\varphi - \gamma])/2$ — потенциал диэдральных (торсионных) вращений; $\sum (A_{ij}/r_{ij}^{12} - B_{ij}/r_{ij}^6)$ — потенциал невалентных (ван-дер-ваальсовых) взаимодействий; $\sum q_i q_j / \epsilon r_{ij}$ — электростатический потенциал.

Результаты моделирования и трехмерные изображения белкового комплекса hTPA анализировали с помощью программных пакетов RasMol [11], MOLMOL [12] и Visual Molecular Dynamics (VMD) [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для моделирования структуры мутантных форм белка (гомо- и гетеродимера) использовали кристаллическую структуру полного фермента с разрешением 2,8 Å (PDB accession code 2J4E) [2]. В состав белка помимо двух протомеров входили кофактор Mg^{2+} (два иона) и субстрат ИТР (две молекулы). В живой клетке на третичную структуру белка огромное влияние оказывают взаимодействие полипептидной цепи с растворителем (водой) и температура. После сольватации проводили нагревание до 300 К и динамическое моделирование в течение 3 нс. На рис. 1 приведены наложения на исходную кристаллическую структуру димера дикого типа двух моделированных равновесных (3 нс) гомодимерных форм дикого типа (рис. 1, *a*) и мутантного типа (рис. 1, *b*). Видно, что в целом структуры совпадают.

Для характеристики основной полипептидной цепи мы рассмотрели атомы C_α , C, N. Отметим, что находятся они в одной плоскости и вращение вокруг пептидной связи CO–NH обычно сильно заторможено. При рассмотрении основной полипептидной цепи динамические модели фермента приняли равновесное состояние спустя $\sim 0,6$ нс [14]. Элементы вторичной структуры образуют довольно жесткий каркас, валентные колебания которого характеризуются временами 10^{-13} с и амплитудами смещения атомов до $\sim 0,1$ Å [15]. Каркас окружен значительно более подвижными боковыми группами с характерными временами микроконформационных смещений порядка десятков наносекунд и менее и амплитудой смещения атомов ~ 1 Å. Для димера дикого типа наблюдались выраженные конформационные флуктуации с амплитудой $\sim 0,5$ Å и временем релаксации ~ 1 нс. У мутантных димеров флуктуационные движения смазаны, возрастание смещений более монотонное. Через 3 нс среднеквадратичные отклонения $\text{RMSD}^{C_\alpha, C, N}$ димера дикого типа и гетеродимера составляли 1,5 Å, а у мутантного гомодимера — 1,25 Å.

Для оценки конформационных изменений белков, помимо атомов остова полипептидной цепи C_α , мы включили в рассмотрение атомы C_z , расположенные на концах боковых групп самых крупных ароматических аминокислотных остатков Phe (11x1), Tug (6x1), Tgr (2x2) и Arg (8x1) с гуанидиновой группой, в скобках указано количество соответствующих остатков в белке, помноженное на число C_z в остатке. Как видно из таблицы, в результате сольватации и нагревания смещения $\text{RMSD}^{C_\alpha, C_z}$ в начальной точке динамического моделирования составили 0,70, 0,61 и 0,55 Å для фермента дикого типа, мутантных гетеро- и гомодимеров соответственно. До 0,6 нс наблюдали равномерный рост $\text{RMSD}^{C_\alpha, C_z}$ с характерной узкой шириной отклонений 0,1–0,15 Å, после 0,6 нс, по-видимому, молекулы достигли равновесного состояния (рис. 2, а). Далее вплоть до 3 нс наблюдали быстрые колебания ($< 0,2$ Å), а также конформационные флуктуации с временем релаксации 1 нс и амплитудой ~ 1 Å для всех трех типов молекул (рис. 2). При этом средние значения $\text{RMSD}^{C_\alpha, C_z}$ составили для них 1,6, 1,7 и 1,6 Å соответственно. Таким образом, поведение RMSD в целом схоже как при вычислении смещений остова полипептидной цепи ($\text{RMSD}^{C_\alpha, C, N}$), так и при дополнительном рассмотрении боковых групп ($\text{RMSD}^{C_\alpha, C_z}$), значения которых возросли на $\sim 0,1$ – $0,2$ Å.

Поскольку структура протомеров в димере может отличаться, например у гетеродимера, то мы вычислили $\text{RMSD}^{C_\alpha, C_z}$ для отдельных протомеров. Динамика $\text{RMSD}^{C_\alpha, C_z}$ левого и правого протомеров гомодимера дикого типа фактически совпала, наблюдались синхронные флуктуационные движения (рис. 2, б). В течение моделирования смещение левого протомера на 0,1–0,15 Å превышало смещение правого протомера, средние значения $\text{RMSD}^{C_\alpha, C_z}$ составили соответственно 1,646 и 1,615 Å (см. таблицу). В слу-

Значения среднего $\text{RMSD}^{C\alpha, C\beta}$ и $\text{RMSD}^{C\alpha}$ моделированных вариантов hTPA

Форма	Гомодимер дикого типа	Мутантный гетеродимер	Мутантный гомодимер
Значения среднего $\text{RMSD}^{C\alpha, C\beta}$			
D	$1,632 \pm 0,259$ (0,702 – 2,141) ¹	$1,747 \pm 0,256$ (0,611 – 2,088)	$1,648 \pm 0,356$ (0,552 – 2,326)
L	$1,646 \pm 0,267$ (0,685 – 2,228)	$1,697 \pm 0,212$ (0,690 – 2,186)	$1,528 \pm 0,377$ (0,551 – 2,436)
R	$1,615 \pm 0,273$ (0,717 – 2,099)	$1,777 \pm 0,374$ (0,526 – 2,325)	$1,745 \pm 0,374$ (0,553 – 2,363)
Значения среднего $\text{RMSD}^{C\alpha}$			
D	$1,696 \pm 0,261$ (0,722 – 2,211)	$1,815 \pm 0,261$ (0,654 – 2,181)	$1,881 \pm 0,375$ (0,583 – 2,473)
L	$1,696 \pm 0,269$ (0,685 – 2,326)	$1,737 \pm 0,208$ (0,759 – 2,212)	$1,651 \pm 0,367$ (0,589 – 2,467)
R	$1,693 \pm 0,275$ (0,755 – 2,172)	$1,873 \pm 0,372$ (0,536 – 2,380)	$2,068 \pm 0,422$ (0,577 – 2,630)
D ⁻²	$1,533 \pm 0,257$ (0,672 – 2,024)	$1,571 \pm 0,245$ (0,546 – 1,926)	$1,517 \pm 0,337$ (0,537 – 2,183)
L ⁻	$1,614 \pm 0,292$ (0,642 – 2,237)	$1,516 \pm 0,201$ (0,596 – 2,017)	$1,456 \pm 0,359$ (0,523 – 2,371)
R ⁻	$1,448 \pm 0,243$ (0,700 – 1,903)	$1,602 \pm 0,371$ (0,494 – 2,170)	$1,566 \pm 0,350$ (0,550 – 2,185)
<p><i>Примечание.</i> D — димер; L — левый протомер; R — правый протомер.</p> <p>¹В скобках приведены максимальные и минимальные значения RMSD.</p> <p>²Знак «-» указывает, что при вычислении $\text{RMSD}^{C\alpha}$ были исключены аминокислотные остатки 1–5, 27–34 и 124–129, 182–185.</p>			

чае мутантных гетеродимера (правый протомер содержит мутацию R32T) и гомодимера (рис. 2, в, г) мы наблюдали несинхронизированные флуктуационные движения, при этом $\text{RMSD}^{C\alpha, C\beta}$ левого и правого протомеров составляли $\sim 1,5$ Å. Таким образом, при рассмотрении отдельных протомеров также выявились флуктуационные движения, причем синхронные для протомеров дикого типа и разбалансированные для мутантных форм димера. В результате все мутантные протомеры (из мутантного гомодимера и гетеродимера) похожи (среднее $\text{RMSD}^{C\alpha, C\beta}$ за весь период моделирования $1,777 \pm 0,374$; $1,528 \pm 0,377$; $1,745 \pm 0,374$ Å), так же как и немутантные протомеры ($1,646 \pm 0,267$; $1,615 \pm 0,273$; $1,697 \pm 0,212$ Å) из мутантного гетеродимера и гомодимера дикого типа. Та же картина наблюдается

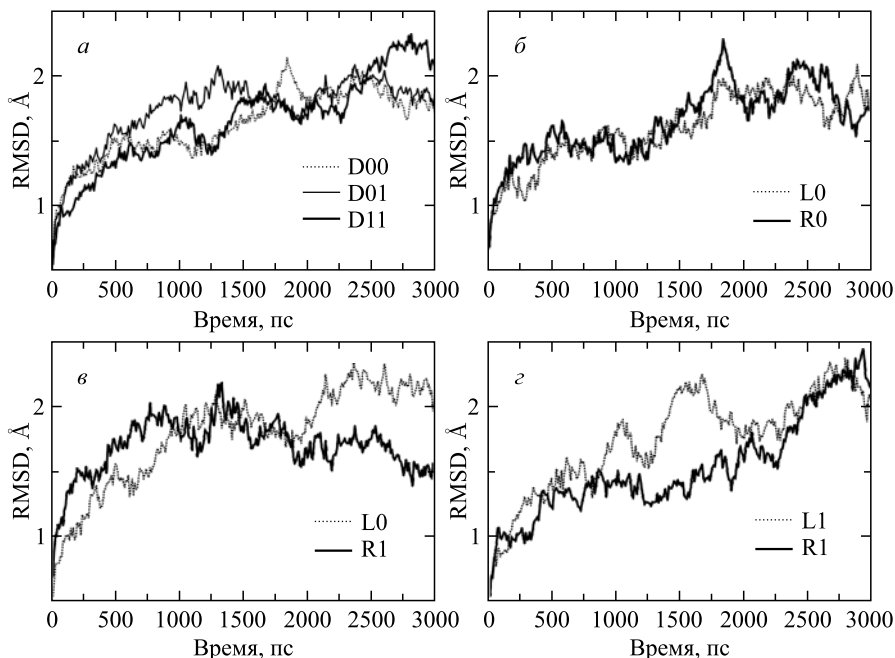


Рис. 2. Значения среднеквадратичных отклонений атомов ($\text{RMSD}^{C_{\alpha}, C_z}$) димеров и отдельных протомеров фосфатазы hHTPA. а) Динамика $\text{RMSD}^{C_{\alpha}, C_z}$ димеров фосфатазы. D00 — гомодимер дикого типа; D01 — мутантный гетеродимер; D11 — мутантный гомодимер. б) Динамика $\text{RMSD}^{C_{\alpha}, C_z}$ протомеров фосфатазы дикого типа. в) Динамика $\text{RMSD}^{C_{\alpha}, C_z}$ протомеров мутантной гомодимерной фосфатазы. L0, R0 — левый и правый протомеры дикого типа; L1, R1 — мутантные левый и правый протомеры

при рассмотрении конечных $\text{RMSD}^{C_{\alpha}, C_z}$ для мутантных (2,0, 2,0, 2,0 Å) и диких (1,75, 1,75, 1,5 Å) протомеров по результатам моделирования в течение 3 нс.

Рассмотрение средних смещений отдельно для атома C_{α} (рис. 3) привело к некоторому повышению значений $\text{RMSD}^{C_{\alpha}}$ (см. таблицу). Так, для гомодимера дикого типа среднее RMSD составляло 1,7 Å, а для мутантных гетеро- и гомодимеров 1,8 Å и 1,9 Å соответственно. Причем в мутантных протомерах средние смещения атомов также выше (см. таблицу).

Анализ смещений атомов C_{α} и C_z вдоль полипептидной цепи в равновесной конформации в течение 3 нс по сравнению с кристаллической конформацией (рис. 4) выявил три области сильных смещений: петля между $\alpha 2$ и $\beta 2$ (область локализации мутации), петля между $\beta 5$ и $\beta 6$ и С-концевые аминокислотные остатки. У гомодимера дикого типа смещения C_{α} произошли

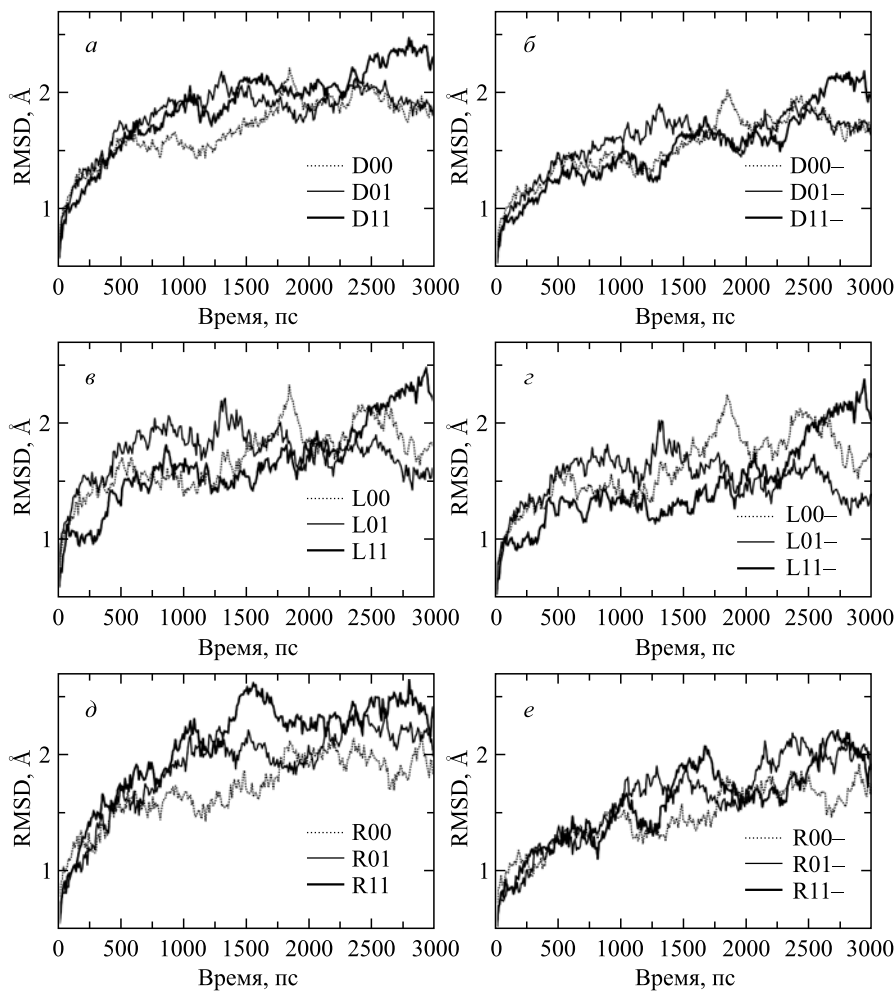


Рис. 3. Среднеквадратичные отклонения $\text{RMSD}^{C\alpha}$ димеров (а, б), левых (в, г) и правых (д, е) протомеров. Приведены значения с учетом всех аминокислот (а, в, д) и без учета аминокислотных остатков 1–5, 27–34, 124–129, 182–185 (б, г, е). 00 — гомодимер дикого типа, 01 — мутантный гетеродимер и 11 — мутантный гомодимер; знак «-» указывает, что при вычислении не учитывали аминокислотные остатки 1–5, 27–34 и 124–129, 182–185

более или менее равномерно, если не учитывать С-конец правого протомера. Для атомов $C\alpha$ смещения, превышающие 4 Å, наблюдались в области петли между $\alpha 1$ и $\beta 2$ у обоих протомеров гетеродимера, левого протомера мутантного гомодимера и на концах белковых молекул. Для атомов C_z смещения,

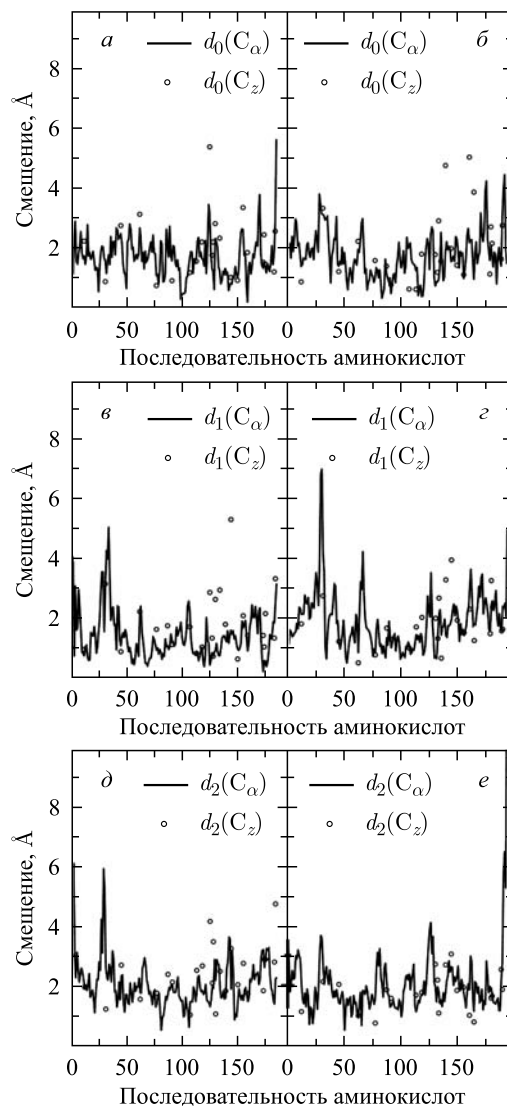


Рис. 4. Смещение атомов C_α и C_z основной полипептидной цепи левого (*a, в, д*) и правого (*б, з, е*) протомеров гомодимера дикого типа (P32/P32) (*a, б*), мутантного гетеродимера (P32/T32) (*в, з*) и мутантного гомодимера (T32/T32) (*д, е*) в равновесной конформации в течение 3 нс по сравнению с исходной кристаллической формой

превышающие 4 \AA , наблюдались в области петли между β_5 и β_6 для протомеров дикого типа и одного из протомеров мутантного гомодимера. При

исключении из вычислений RMSD^{C_α} аминокислотных остатков (1–5, 27–34 и 124–129, 182–185), имеющих наибольшие отклонения, средние значения понизились, но несущественно (см. таблицу, рис. 3).

Из рис. 1 видно, что структура петли, в которой локализована мутация, подверглась сильному изменению. Гидрофобный остаток Phe31, локализованный в петле между вторичными элементами структуры $\alpha 2$ и $\beta 2$, имел две конформации: «схлопнутую» (С) и «развернутую» (Р), отличающиеся положением боковой группы фенилаланина (рис. 5). У дикого типа наблюдается комбинация конформаций протомеров СР, у гетерозиготы — РС, у гомозиготного мутанта — СС. Причем исходно в кристалле в обеих субъединицах Phe31 находился в С-конформации (рис. 1).

Для характеристики событий, происходящих в петле при компьютерном моделировании, для каждой субъединицы отдельно мы оценили положение окружающих мутацию аминокислотных остатков, а именно расстояние между атомом C_α соседнего аминокислотного остатка Cys33 и углеродными атомами C_α и C_z остатка Phe31. Как видно из рис. 6, расстояние между C_α не изменилось для всех протомеров и составило $\sim 5,5 \text{ \AA}$, а в исходной кристаллической форме оно равнялось $5,1 \text{ \AA}$.

Однако боковая группа остатка Phe31 в правом протомере дикого типа развернулась вскоре после начала моделирования ($\sim 250 \text{ пс}$), и расстояние Phe31(C_α)–Cys33(C_z) увеличилось почти в два раза — до $\sim 9 \text{ \AA}$ — и поддерживалось стабильным на протяжении всего процесса моделирования. В протомере дикого типа (рис. 6, *a, в, д*) у гетеродимера также наблюдали изменение положения боковой группы Phe31, которое, по-видимому, произошло в процессе сольватации и к моменту $t = 0 \text{ пс}$ приняло стабильное положение. Затем на протяжении всего этапа моделирования в течение 3 нс расстояние

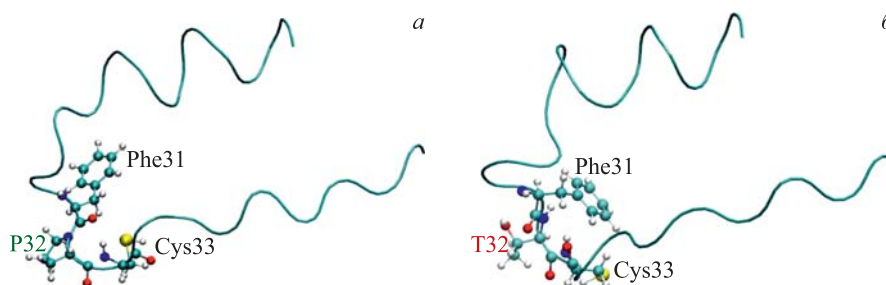


Рис. 5. Две конформации фрагмента протомера (аминокислотные остатки 20–40): *a*) левый протомер димера дикого типа; *б*) левый мутантный протомер мутантного гомодимера. Мутация Т32 оказывает влияние на конформацию соседних аминокислотных остатков Phe31 и Cys33

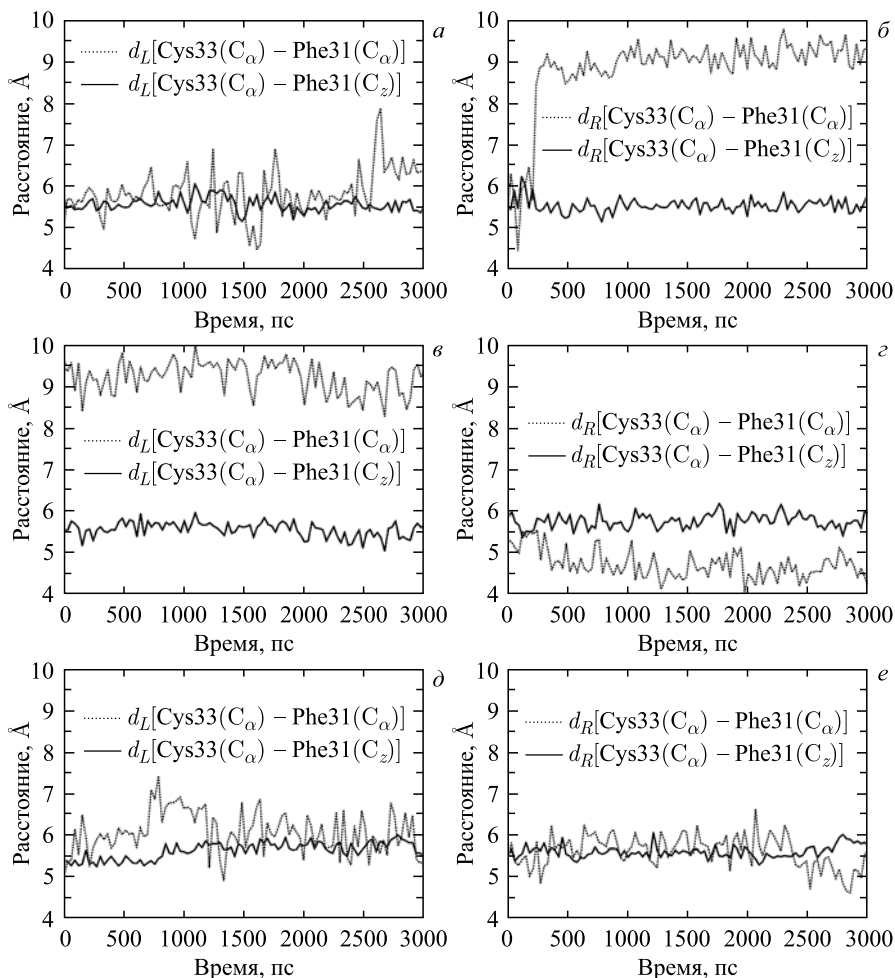


Рис. 6. Расстояния между атомами Cys33 (C_α) и Phe31 (C_α , C_z) левого (а, в, д) и правого (б, г, е) протомеров гомодимера дикого типа (P32/P32) (а, б), мутантного гетеродимера (P32/T32) (в, г) и мутантного гомодимера (T32/T32) (д, е)

$\sim 9 \text{ \AA}$ между Phe31 (C_α) и Cys33 (C_z) сохранялось. Однако в левом протомере димера дикого типа расстояние было крайне нестабильно и менялось в диапазоне 4,5–8,0 \AA (рис. 6). Можно предположить, что в левом протомере дикого типа положение Phe31 пока не успело проскочить через флуктуирующую щель и принять равновесную конформацию.

В протомерах мутантного типа расстояние до боковой группы Phe31 менялось мало и составило $\sim 5,5 \text{ \AA}$. Хотя в мутантном протомере у гетеро-

димера расстояние все-таки несколько меньше ($\sim 1 \text{ \AA}$), а левый протомер гомодимера был нестабилен, расстояние сильно менялось, доходя до $7,5 \text{ \AA}$. Полученные данные подтверждают подвижность боковой группы Phe31.

ОБСУЖДЕНИЕ

Показано, что в течение моделирования (3 нс) димер дикого типа флуктуировал скоординировано, наблюдались 1-нс волны. При этом среднее смещение остова полипептидной цепи RMSD^{C_α} составило $1,7 \text{ \AA}$. Протомеры в мутантных димерах флуктуировали нескоординировано, и средние смещения составили 2 \AA . Включение в рассмотрение боковых групп крупных аминокислотных остатков ($\text{RMSD}^{C_\alpha, C_\beta}$) не повлияло на величину смещения атомов. Анализ смещений отдельных аминокислотных остатков выявил три области сильных изменений в процессе моделирования: петля между $\alpha 2$ и $\beta 2$ (область локализации мутации), петля между структурами $\beta 5$ и $\beta 6$ и С-концевые аминокислотные остатки. Однако исключение этих аминокислотных остатков не привело к резкому снижению $\text{RMSD}^{C_\alpha, C_\beta}$. Сильные отклонения отдельных аминокислотных остатков, по-видимому, теряются на фоне конформационного движения белковой молекулы. Таким образом, вычисление RMSD для всего димера не является информативным при рассмотрении мутационных изменений конформации белка.

В результате компьютерного моделирования нами рассмотрены три комплекса, или шесть протомеров (три диких и три мутантных), с некоторой долей условности их можно считать независимо смоделированными. Более детальный анализ петли между вторичными элементами $\alpha 2$ и $\beta 2$, в которой локализована мутация Phe31-P32T-Cys33, выявил скачкообразное изменение расстояния между Cys33 (C_α) и Phe31 (C_β) в протомерах дикого типа, никак не обнаруживаемое при вычислении $\text{RMSD}^{C_\alpha, C_\beta}$. Можно выделить две стабильные конформации, разные для протомеров дикого и мутантного типов. В дальнейшем для характеристики стабильных положений требуются вычисления торсионных углов, необходим также анализ других различающихся областей белковых молекул.

Авторы выражают признательность директору Лаборатории радиационной биологии профессору Е. А. Красавину за поддержку работы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bierau J., Lindhout M., Bakker J. A. // *Pharmacogenomics*. 2007. V. 8. P. 1221.
2. Stenmark P. et al. // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. P. 3182.
3. Simone P. D. et al. // *J. Struct. Biol.* 2013. V. 182. P. 197.
4. Case D. C. et al. // *J. Comp. Chem.* 2005. V. 26. P. 1668.

5. *Susukita R. et al.* // *Comp. Phys. Commun.* 2003. V. 155. P. 115.
6. *Kholmurodov Kh. T.* // *Part. Nucl., Lett.* 2005. V. 2, No. 6 (129). P. 87–97.
7. *Jorgensen W. L., Chandrasekhar J., Madura J. D.* // *J. Chem. Phys.* 1983. V. 79. P. 926.
8. *Ryckaert J. P., Ciccotti G., Berendsen H. J. C.* // *J. Comp. Phys.* 1997. V. 23. P. 327.
9. *Berendsen H. J. C. et al.* // *J. Chem. Phys.* 1984. V. 81. P. 3684.
10. *Cornell W. D. et al.* // *J. Am. Chem. Soc.* 1995. V. 117. P. 5179.
11. *Sayle R. A., Milner-White E. J.* // *Trends in Biochem. Sci.* 1995. V. 20. P. 374.
12. *Koradi R., Billeter M., Wuthrich K.* // *J. Mol. Graphics.* 1996. V. 4. P. 51.
13. *Humphrey W., Dalke A., Schulten K.* // *J. Mol. Graphics.* 1996. V. 14. P. 33.
14. Душанов Э., Холмуродов Х., Колтовая Н. // Материалы III Международной научной Интернет-конференции «Математическое и компьютерное моделирование в биологии и химии», Казань, 2014. С. 51–56.
http://www.paxgrid.ru/conference/new_conf_pages.php?p=proceedings&c=chembiomod2014
15. *Шайтан К. В.* // *Соросовский образовательный журнал.* 1999. № 5. С. 8.

Получено 27 ноября 2014 г.

Редактор *А. И. Петровская*

Подписано в печать 30.01.2015.

Формат 60 × 90/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Усл. печ. л. 0,94. Уч.-изд. л. 1,11. Тираж 205 экз. Заказ № 58460.

Издательский отдел Объединенного института ядерных исследований
141980, г. Дубна, Московская обл., ул. Жолио-Кюри, 6.

E-mail: publish@jinr.ru

www.jinr.ru/publish/