

ВЛИЯНИЕ ЗАМЕНЫ PRO32THR НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ДИМЕРНЫХ СУБЪЕДИНИЦ ИТРА ФОСФАТАЗЫ ЧЕЛОВЕКА

Колтовая Н.А.¹, Душанов Э.Б.^{1,2}

¹Объединённый институт ядерных исследований,
Лаборатория радиационной биологии,
Россия, 141980, Московская обл., г. Дубна, ул. Жолио-Кюри, д. 6,
E-mail: koltovaya@jinr.ru

²Государственный университет «Дубна»,
Россия, 141982, Московская обл., г. Дубна, ул. Университетская, д. 19,

Клетки имеют специфические ферменты, которые гидролизуют неканонические нуклеозидтрифосфаты в нуклеозидмонофосфаты и пирофосфат, тем самым удаляя их из метаболических процессов. Этот класс ферментов включает инозинтрифосфатпирофосфатазу (ИТРА), который обладает специфичностью к ИТР, dИТР, ХТР, dХТР. У людей довольно часто встречается мутация (94С→А), приводящая к замене Pro32Thr и влияющая на чувствительность к лекарственным препаратам [1]. Механизм инактивирующего действия мутации пока неизвестен. Проведено молекулярное моделирование полиморфной формы инозинтрифосфатпирофосфогидролазы P32T-hИТРА, демонстрирующей наибольшее снижение активности фермента [1]. Анализ дан для четырех вариантов димеров: гомодимеров дикого типа (P32/P32) и мутантных (T32/T32), а также двух гетеродимеров (P32/T32 и T32/P32). Сравнение 20 нс-структур не выявило движения мутантной петли между $\alpha 2$ и $\beta 2$, где локализована мутация, и обнажения соседнего гидрофобного остатка. Таким образом, гипотеза [2] о сигнальном гидрофобном остатке и последующей деградации белка не подтвердилась. Однако было обнаружено, что смещение мутантного димера превышает смещение отдельных субъединиц. Анализ водородных связей между субъединицами показывает, что стабильных водородных связей в гомодимере дикого типа больше, чем в мутантном гомодимере, в то же время гетеродимеры имеют промежуточную стабильность. Полученные результаты подтверждают предположение о возможном ослаблении связей между мутантными субъединицами [3, 4]. Поскольку димеры не достигли стабилизации через 20 нс, моделирование будет продлено до 100 нс.

Литература

1. Bierau, J.; Lindhout, M.; Bakker, J.A. Pharmacogenetic significance of inosine triphosphatase // *Pharmacogenomics*, 2007, 8(9), 1221-1228.
2. Simone, P.D. et al. The human ИТРА polymorphic variant P32T is destabilized by the unpacking of the hydrophobic core // *J. Struct. Biol.*, 2013, 182(3), 197-208.
3. Stenmark, P. et al. Crystal structure of human inosine triphosphatase. Substitute binding and implication of the inosine triphosphatase deficiency mutation P32T // *J. Biol. Chem.*, 2007, 282(5), 3182-3187.
4. Dushanov E.B., Koltovaya N.A. Effect of substitution Pro32Thr on the interaction between dimer subunits of human phosphatase ИТРА // *Curr. Enz. Inhibition*, **15**(1) 2019, pp. 46-54.