

**ПРИОРИТЕТНОЕ НАПРАВЛЕНИЕ VI.57.
СТРУКТУРА И ФУНКЦИИ БИОМОЛЕКУЛ И НАДМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ,
ПРОТЕОМИКА, БИОКАТАЛИЗ**

Программа VI.57.1. Структурно-функциональная протеомика надмолекулярных комплексов, обеспечивающих стабильность генома и экспрессию генетической информации (координатор член-корр. РАН О. И. Лаврик)

Учеными Института биофизики определена с разрешением 2,0 Å пространственная кристаллическая структура светочувствительного Ca^{2+} -регулируемого фотопротейна беровина из ктенофор *Beroe abyssicola* в апоформе, связанной с ионами кальция (рис. 25, а). Показано, что апоберовин представляет собой компактную, слегка асимметричную глобулу. Аминокислотная последовательность беровина приведена на рис. 25, б. Сравнение пространственной структуры апоберовина с соответствующими конформационными состояниями апообелина и апоакворина (рис. 25, в) показало, что среднеквадратичные отклонения (RMSD) между атомами основной цепи этих белков составля-

ют соответственно 2,19 и 1,77 Å. Это указывает на высокую структурную гомологию фотопротейнов из разных светящихся организмов, хотя идентичность их аминокислотных последовательностей составляет всего около 29 %.

Учеными Института химической биологии и фундаментальной медицины впервые установлено, что при связывании специфического структурного элемента геномной РНК вируса гепатита С (ВГС), так называемого IRES, с малой (40S) субчастицей рибосомы происходят структурные перестройки 18S рРНК в районе универсально консервативного нуклеотида G1639, благодаря которым 40S субчастица становится способной участвовать в селекции

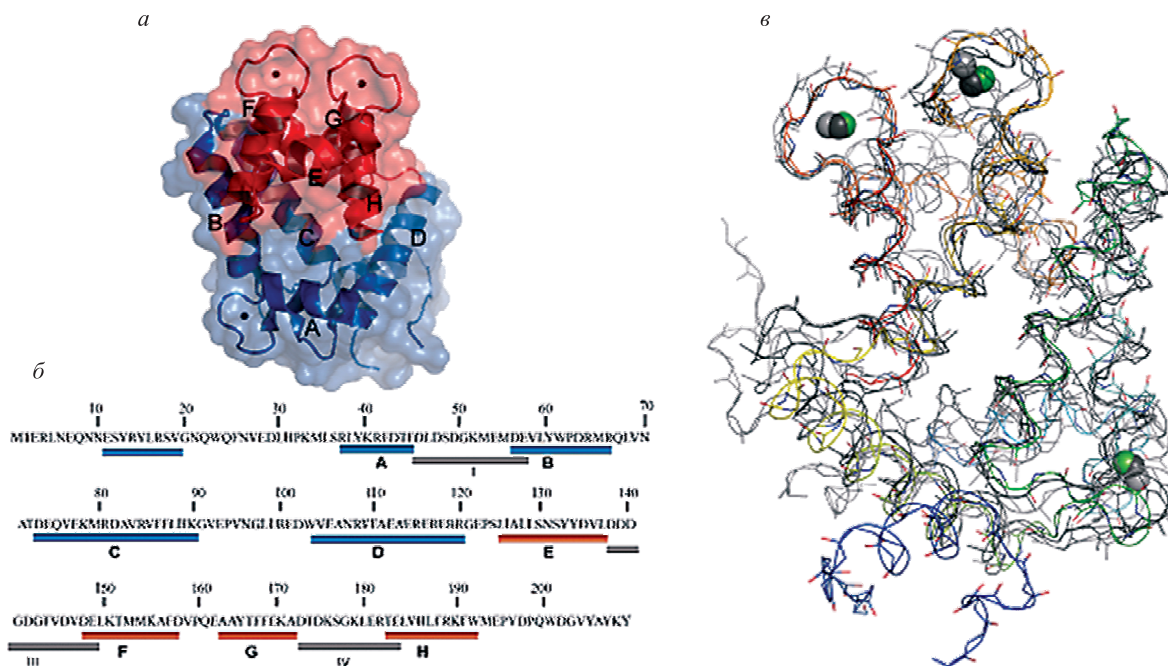


Рис. 25. Кристаллическая структура апоберовина из *Beroe abyssicola*, связанного с ионами кальция (а), аминокислотная последовательность беровина (б). Сравнение структуры апоберовина (многоцветное изображение), связанного с ионами кальция, со структурами Ca^{2+} -связанного апообелина (показана светло-серым цветом) и Ca^{2+} -связанного апоакворина (показана темно-серым цветом). Ионы кальция показаны шариками соответствующего структуре цвета (в).

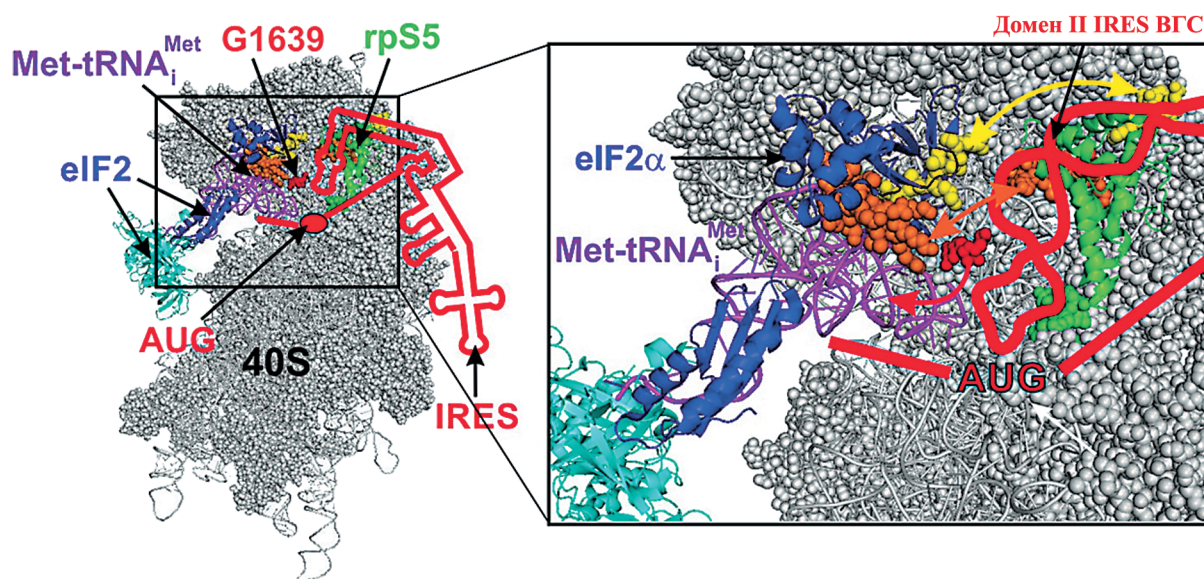


Рис. 26. Модель прединициаторного рибосомного комплекса, образующегося при инициации трансляции геномной РНК вируса гепатита С в инфицированных клетках. На начальной стадии инициации домен II и старт-кодон AUG в специфическом структурном элементе (IRES ВГС) вирусной РНК взаимодействуют с рибосомным белком *rpS5*, вызывая перестройку рибосомной РНК в районе (G1639) малой субчастицы рибосомы, ответственном за селекцию инициаторной $\text{Met-tRNA}_{\text{Met}}$. Благодаря такой перестройке инициаторная тРНК в комплексе с фактором инициации трансляции eIF2 узнает старт-кодон вирусной РНК, что сопровождается крупномасштабными конформационными изменениями в eIF2, обеспечивающими взаимодействие его субъединицы альфа с *rpS5*.

инициаторной тРНК, образуя 48S прединициаторный комплекс. Установлены структурные элементы IRES ВГС, старт-кодон и домен II, ответственные за эти перестройки, что дает основание рассматривать их в качестве молекулярных мишеней при создании препаратов, блокирующих трансляцию РНК ВГС. Показано, что в 40S субчастице за IRES-индуцируемые перестройки отвечает рибосомный белок S5, который, как оказалось, играет ключевую роль в ее взаимодействии с субъединицей альфа-фактора инициации трансляции eIF2 при образовании 48S прединициаторного комплекса. Установлено, что это взаимодействие приводит к крупномасштабным конформационным перестройкам в eIF2, обеспечивающим формирование функционально компетентной структуры 48S комплекса (рис. 26).

В этом же Институте разработана программа MDTRA для быстрого анализа траекторий компьютерного моделирования. Программа рассчитывает геометрические параметры модели, проводит их статистический анализ вдоль траекторий и ведет поиск значимых структур-

ных изменений. Программа была использована для выявления факторов, определяющих субстратную специфичность 8-оксогуанин-ДНК-гликозилазы человека (OGG1) и ее мутантных форм C253I и C253L (рис. 27), в которых остаток Cys-253 активного центра заменен на более объемные остатки Ile и Leu. Мутации значительно снижали активность OGG1 по отношению к субстратам, содержащим 8-оксогуанин и практически не влияли на расщепление ферментом АП-сайтов. Влияние мутаций на структуру фермент-субстратного комплекса было не локализованным – помимо активного центра наблюдалось искажение ДНК-белковых взаимодействий на расстоянии $> 16 \text{ \AA}$ от места замены. Результаты компьютерного моделирования показывают, что энергии ДНК-белкового взаимодействия достаточно, чтобы преодолеть стерические затруднения и ввести *oxoGua* в активный центр OGG1, а снижение активности связано с искажением конформации самого активного центра при внедрении в него поврежденного основания.

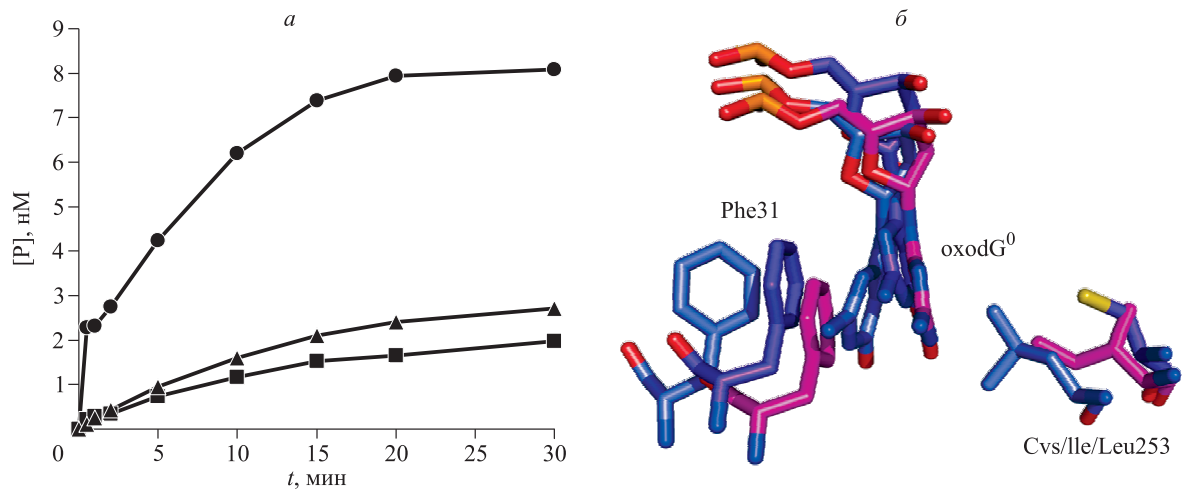


Рис. 27. Свойства мутантных форм фермента OGG1.

a – активность фермента дикого типа (●) и мутантных форм C253I (▲) и C253L (■) в условиях одного оборота по отношению к субстрату, содержащему oxoGua; *b* – положение oxoGua в активном центре фермента дикого типа (атомы C выделены синим цветом), C253I (атомы C выделены розовым цветом) и C253L (атомы C выделены голубым цветом) по данным молекулярной динамики.