

- Тема работы.

Компьютерный анализ структурно-функциональной организации макромолекулярных комплексов, образуемых белками, содержащими домены смерти

- Состав коллектива: ФИО без сокращений, места работы/учёбы, должности, учёные степени и звания. Опционально контактный адрес электронной почты.

Константинова Алина Викторовна,

Выпускница Новосибирского государственного университета, бакалавр, ФЕН биология, гр. 17410.

лаборант, Курчатовский геномный центр ИЦиГ СО РАН

- Информация о гранте, гос.задании, программе исследований, ФЦП и т.п. (если есть): номер, название, руководитель, срок выполнения, ...

Работа выполнялась не по гранту.

- Научное содержание работы:

1. Постановка задачи.

Целью работы являлось компьютерное предсказание специфичности взаимодействия доменов смерти, участвующих в регуляции сигнальных путей программируемой клеточной гибели и внутреннего иммунитета, с использованием методов структурного моделирования.

Были поставлены следующие задачи:

1. Анализ физико-химических характеристик интерфейсов взаимодействия доменов смерти в составе олигомеров.
2. Разработка протокола предсказания структуры олигомеров, образуемых доменами смерти
3. Разработка протокола и оценка специфичности гомо- и гетеротипичных взаимодействий доменов смерти в составе олигомера с использованием пакета Rosetta
4. Компьютерный анализ специфичности взаимодействия доменов смерти CD95, FADD и CRADD, участвующих в регуляции программируемой клеточной гибели, с использованием разработанных протоколов.

2. Современное состояние проблемы (на момент начала работы).

Сигнальные пути регуляции клеточной смерти, врожденного иммунитета и воспаления ассоциированы с серьезными заболеваниями, такими как рак,

нейродегенеративные заболевания, нарушения работы иммунной системы. В связи с этим, особую роль играет изучение молекулярных механизмов их регуляции.

Известно, что ключевые сигнальные и эффекторные функции в данных процессах выполняют супрамолекулярные комплексы высшего порядка, так называемые сигнасомы. В формировании многих подобных комплексов участвуют белки, содержащие домены смерти.

Так как домены взаимодействуют друг с другом специфично, это позволяет контролировать порядок сборки различных белковых комплексов, участвующих в инициации сигнальных каскадов. Известно, что многие сигнальные пути регулируемые доменами смерти, в значительной степени пересекаются, что может быть связано с наличием белок-белок взаимодействия между белками, содержащими домены смерти, но принадлежащие различным сигнальным путям. В частности, инициация сигнального пути программируемой клеточной гибели через рецепторы смерти CD95 может приводить одновременно, как к активации некроптоза, так и апоптоза. Однако, как именно происходят данные процессы на молекулярном уровне до сих пор плохо изучено.

Понимание структуры и функций высокомолекулярных комплексов, участвующих в передаче сигнала, имеет решающее значение для выявления молекулярных механизмов, регуляции врожденного иммунитета и активации воспалительных процессов.

### 3. Подробное описание работы, включая используемые алгоритмы.

В ходе работы для расчета энергии взаимодействия доменов смерти в составе олигомеров использовалось программное обеспечение Rosetta.

### 4. Полученные результаты.

В ходе работы были подсчитаны значения физико-химических характеристик взаимодействия доменов в составе различных олигомеров доменов смерти. Для анализа были выбраны такие характеристики, как энергия взаимодействия, площадь гидрофобных и полярных взаимодействий, количество водородных связей. Также был разработан протокол оценки специфичности взаимодействий доменов в составе олигомеров. В ходе проверки работы протокола была подсчитана энергия для доменов в составе различных димеров. В частности, энергия взаимодействия доменов смерти белков CD95 и FADD, она же при выравнивании данных доменов на другой олигомер (2OF5) в качестве шаблона, энергия взаимодействия домена смерти белка MyDD88 и FADD, для которых нет данных о взаимодействии, а также доменов смерти белков CRADD и FADD.

По результатам работы можно сделать следующие выводы:

1. Построен протокол генерации структуры филамента со спиральной симметрией
2. Проанализированы характеристики интерфейсов взаимодействия олигомеров. Вклад от гидрофобных взаимодействий показал большую вариабельность, чем вклад от полярных взаимодействий, что может играть важную роль в специфичности взаимодействия доменов смерти
3. Построен протокол оценки свободной энергии взаимодействия доменов друг с другом в составе олигомера
4. Оценка эффективности взаимодействия различных интерфейсов доменов смерти белков CD95, FADD, MyD88 и CRADD показала способность протокола корректно ранжировать эффективность взаимодействий между интерфейсами 2-ого типа.

5. Иллюстрации, визуализация результатов.

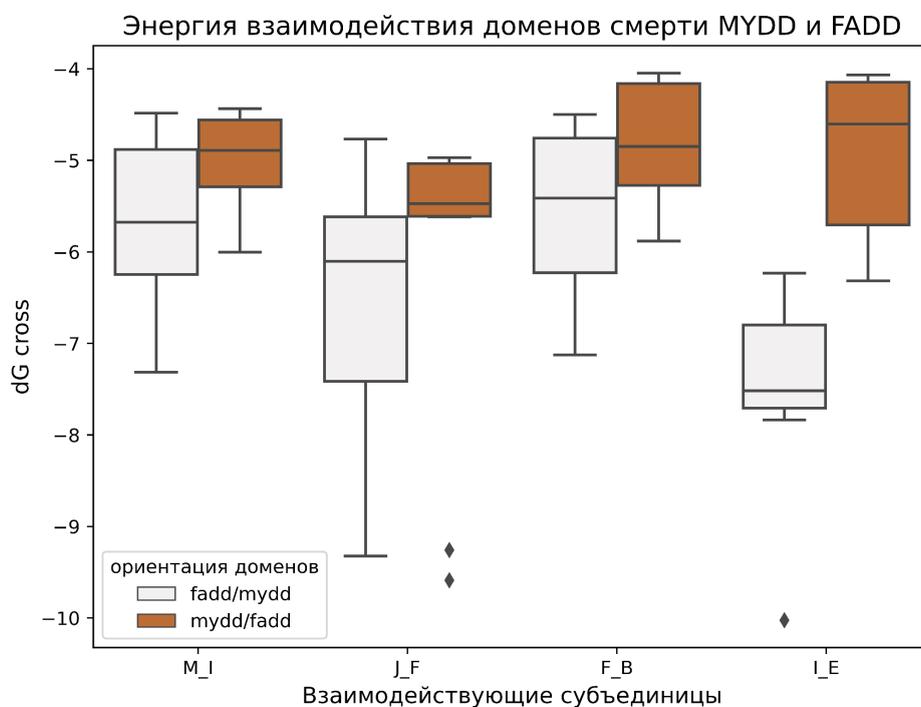


Рис.1 Значения энергии взаимодействий второго типа для димеров FADD/MyD88 и MyD88/FADD

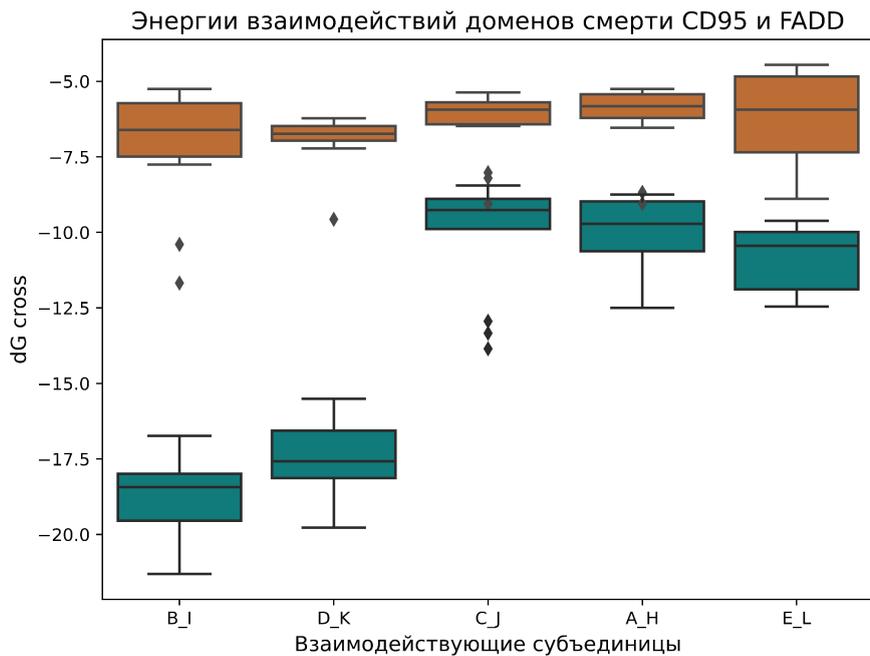


Рис.2 Энергия взаимодействия доменов смерти CD95 и FADD для димеров, в которых FADD находится снизу (синий) и сверху (коричневый)

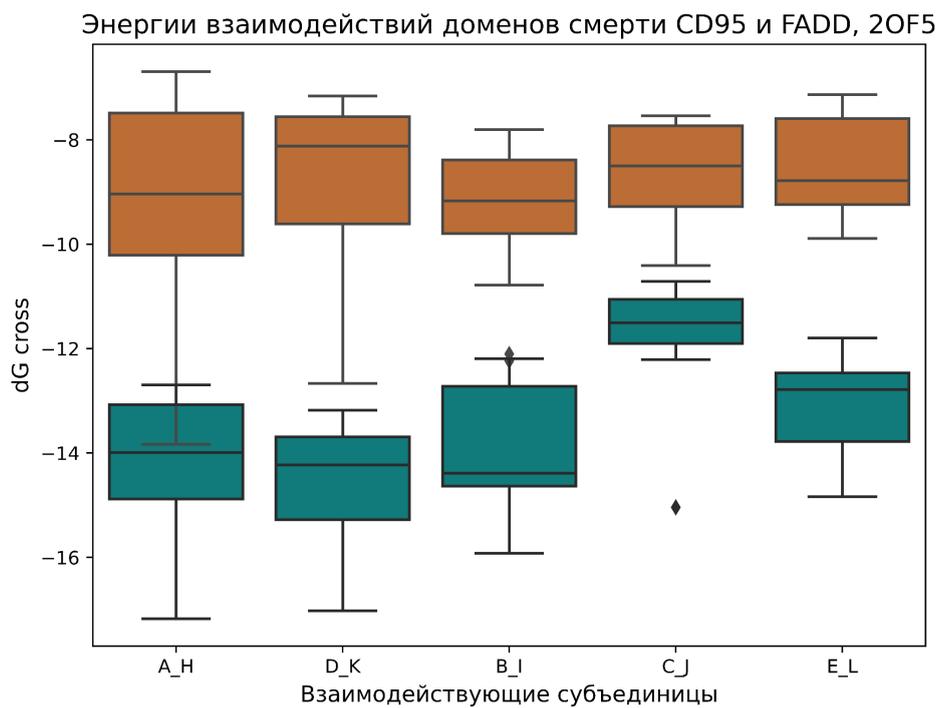


Рис.3 Энергия взаимодействия доменов смерти CD95 и FADD для димеров, в которых FADD находится снизу (синий) и сверху (коричневый) при выравнивании на структуру олигомера CRADD(pdb id:2OF5)

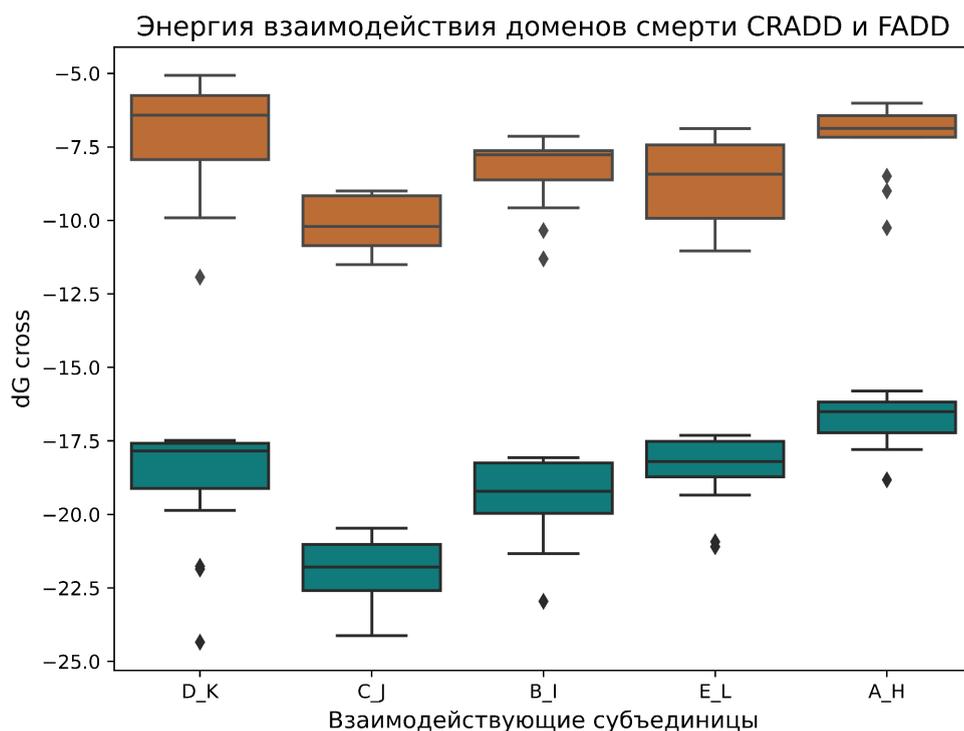


Рис. Энергия взаимодействия доменов смерти FADD и CRADD для димеров, в которых FADD находится снизу (синий) и сверху (коричневый)

- Эффект от использования кластера в достижении целей работы.

Работа с кластером позволила в сжатые сроки произвести объемные расчеты. Были подсчитаны физико-химические характеристики взаимодействий для различных олигомеров. Также, работа с кластером позволила произвести расчеты энергии для нескольких пар доменов и нескольких олигомерных комплексов. В дальнейшем планируется продолжение работы, и проведение расчетов для большего числа олигомеров и других доменов смерти.

- Перечень публикаций, содержащих результаты работы (если есть). Если имеется, указать импакт-фактор журнала (Thomson Reuters, РИНЦ,...).

Публикаций нет.

- Опционально: ваши впечатления от работы вычислительной системы и деятельности ИВЦ НГУ, а также предложения по их совершенствованию.