

ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА ИНГИБИРОВАНИЯ ДНК-СВЯЗЫВАЮЩЕГО ДОМЕНА БЕЛКА PARP-1 СОЛЯМИ УРАНА МЕТОДАМИ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Булавко Е.С., Иванков Д.Н.

Сколковский институт науки и технологий, Центр наук о жизни,
Россия, 121205, г. Москва, Большой бульвар, д.30, стр.1
Тел.: (495)280-14-81, E-mail: egor.bulavko@skoltech.ru

Не только радиоактивные изотопы урана способны нанести серьезный вред живым клеткам. Как и многие другие тяжелые металлы, в избыточном количестве уран может изменять структуру белков и ДНК. В частности, было показано, что ион уранила (UO_2^{2+}) – наиболее стабильная форма урана в условиях, близких к физиологическим, – оказывает негативное воздействие на металлсодержащие белки – цитохромы, трансферрины, ДНК-связывающие домены и др. На уровне организма хроническое отравление проявляется в нарушениях в работе почек, нервной системы, кроветворения.

Цинковые пальцы – одни из основных ДНК-связывающих доменов эукариотических белков. Ион цинка в них необходим для поддержания правильной пространственной структуры интерфейса, взаимодействующего с ДНК. Недавние исследования показали (на примере цинкового пальца белка PARP-1, участвующего в исправлении повреждений ДНК), что функциональность последних нарушается в результате взаимодействия с ацетатом уранила, изменяющим третичную структуру домена. Целью настоящей работы стало исследование возможного молекулярного механизма токсического воздействия урана, а также сопутствующих конформационных изменений в структуре цинкового пальца белка PARP-1 (PDB ID: 3ODC).

Для моделирования химических превращений, включающих ион уранила, боковые цепи аминокислот в потенциальных сайтах связывания и каталитические молекулы воды, мы использовали подходы КМ/ММ динамики в сочетании со смещающими потенциалами (метод зонтичной выборки). Получаемые стабильные комплексы мы параметризовали в терминах классического силового поля для расчета длинных МД-траекторий. Последние необходимы для сэмплинга возможных конформационных состояний системы, а также для оценки динамических и энергетических параметров (конформационной энтропии, энтропии растворителя, энтальпии) последних.

По результатам моделирования было показано, что состояние, при котором уран расположен в нативном сайте связывания, разрушается вследствие спонтанного внутреннего гидролиза связи $U - SG_{Cys162}$. И хоть энтальпия гидролиза оказывается равной 3,1 ккал/моль, за счет приобретения значительной подвижности итоговое значение свободной энергии реакции становится -5,1 ккал/моль. Дезорганизация ДНК-связывающего интерфейса, по-видимому, приводит к потере аффинности к ДНК.