

1. Наименование работы

Компьютерный анализ влияния высоких давлений на структуру белка и функции микроорганизмов.

2. Состав коллектива исполнителей

Афонников Д.А.

Гунбин К.В.

Медведев К.Е.

Суслов В.В.

Генаев М.А.

Пинтус С.С.

3. Контактное лицо (ФИО, адрес электронной почты)

Афонников Дмитрий Аркадьевич

4. Научное содержание работы

4.1. Постановка задачи

Проект посвящен анализу механизмов адаптации протеомов микроорганизмов на различных уровнях организации (последовательности белка, его структуры, а так же в масштабах протеома организма) к условиям повышенных давлений внешней среды методами биоинформатики. Планируется использовать методы сравнительного анализа белков из организмов, проживающих в условиях атмосферных давлений и родственных им пьезотолерантных и пьезофильных организмов.

4.2. Современное состояние проблемы

Известно, что повышенное давление нарушает работу организмов, обитающих в нормальных условиях. Экспериментальные исследования показали, что давление нарушает функцию нуклеиновых кислот: понижается стабильность водородных связей, увеличивается температура перехода от одноцепочечной к двуцепочечной форме и, в результате, происходит нарушение работы механизмов репликации, репарации, рекомбинации и транскрипции.

Давление повреждает структуры мембран: происходит образование дополнительной гелевой фазы, которая не наблюдается при нормальных условиях. Происходит ослабление белково-липидных взаимодействий агрегации белка, осложнение транспорта электронов и взаимодействий гормон-рецептор. Это приводит к нарушению работы мембранных транспортных систем и энергетического метаболизма.

Давление действует повреждающим образом на структуру и функцию белков. Глобулярные белки имеют тенденцию к денатурации при давлениях близких к 300 МПа.

Нарушение функций белков сказывается в свою очередь на работе всех клеточных систем.

Именно поэтому большое внимание уделяется изучению влиянию повышенных давлений на структуру и функцию белка. Ферменты, которые остаются активными при высоких давлениях могут быть эффективно использованы в биореакторах.

4.3. Ожидаемые результаты по окончании периода работы

Планируется использовать методы сравнительного анализа белков из организмов, проживающих в условиях атмосферных давлений и родственных им пьезотолерантных и пьезофильных организмов.

В ходе выполнения настоящего проекта планируется провести широкомасштабный анализ протеомов с целью выявления генов, кодирующих белки, подверженные движущему отбору. Мы проведем такой анализ для нескольких групп родственных микроорганизмов, как архей, так и бактерий. Будет проведен анализ генов, подверженных дупликациям в ходе эволюции

при смене экологических ниш.

Будет проведен структурно-функциональный анализ замен, которые наблюдаются в последовательностях белков из микроорганизмов-пъезофилов и родственных к ним, проживающих в нормальных условиях. Это позволит выявить механизмы адаптации белков на уровне одиночных замен.

При помощи методов моделирования молекулярной динамики планируется исследовать влияние высоких давлений на структуру глобулы у белков из организмов – пьезофилов и родственных белков из мелководных организмов.

В результате будут получены новые данные о механизме влияния повышенных давлений на живые системы.

4.4. Основные результаты, полученные к настоящему времени

Получены модели трехмерной структуры лизоцима фага T4 в диапазоне давлений от 0,1МПа до 200МПа при помощи программы GROMACS. Показано, что RMSD моделей от исходной структуры 1L90 не превышает 1,8Å, а разные участки структуры моделей белка деформируются по-разному. Выявлены участки наибольшей деформации в N- и C-концевых доменах белка, которые качественно согласуются с экспериментальными данными .

Для белков из организмов *Rugosoccus* с известными трехмерными структурами, подверженных движущему отбору показано, что замены остатков чаще происходят для остатков, расположенных на поверхности белка.

Проведено сравнение компьютерных моделей трехмерных структур белков Nip7 из *P.abyssi* и *P.furiosus* при давлениях от 0,1МПа до 200МПа. Показано, что деформация структуры Nip7 мелководной *P.furiosus* в целом больше, чем у глубоководной *P.abyssi*. Структурные деформации РНК-связывающего сайта при высоких давлениях больше у белка из *P.furiosus*.

Анализ компьютерных моделей белков Nip7 из *P.abyssi* и *P.furiosus* показал, что с увеличением давления площадь поверхности белка, доступной растворителю уменьшается. Для моделей Nip7 *P.abyssi* эта площадь меньше и ее относительные изменения меньше, чем у Nip7 из *P.furiosus*. Полученные результаты согласуются с гипотезой о важности взаимодействия белка с растворителем при увеличении давления.

4.5. Эффект от использования кластера в достижении целей работы

Использование кластера позволило значительно ускорить расчеты программой молекулярной динамики GROMACS.

4.6. Иллюстрации, визуализация результатов

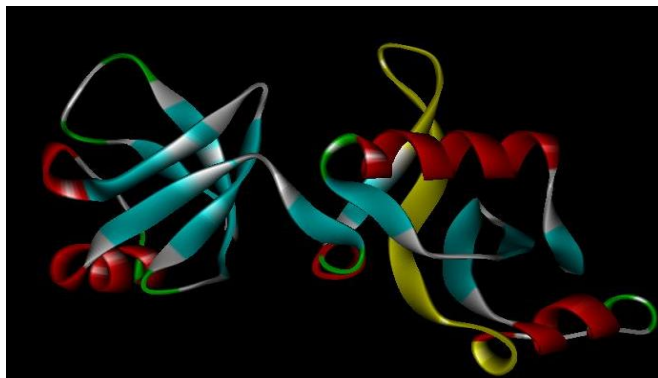


Рисунок 1. Модель пространственной структуры белка Nip7 *Rugosoccus abyssi*. Красным цветом выделены альфа-спирали, голубым — бета нити, зеленым повороты полипептидной цепи. Желтым цветом отмечен участок, имеющий наибольшие флуктуации конформации полипептидной цепи при воздействии давлений, сравнимых с давлениями на глубине

Марианской впадины (11 км, около 1000 атм).

5. Перечень публикаций, содержащих результаты работы

Гунбин К. В., Афонников Д. А., Болдырева Е. В., Колчанов Н. А. (2009) Адаптивная эволюция генов археобактерий рода *Pyrococcus*, связанная с приспособлением к обитанию в условиях высоких давлений. Доклады Академии Наук, Т. 425, С. 546-548.

Gunbin K.V., Afonnikov D.A., Kolchanov N.A. (2009) Molecular evolution of the hyperthermophilic archaea of the *Pyrococcus* genus: analysis of adaptation to different environmental conditions, BMC Genomics, 10, 639.

Афонников Д.А., Гунбин В.К., Суслов В.В. (2010) «Адаптация к бездне», Химия и жизнь, №3, 38-41.

6. Ваши впечатления от работы вычислительной системы и деятельности

ИВЦ НГУ, а также Ваши предложения по их совершенствованию.

Оценка работы положительная.