

ДВУХ-ПОРОВАЯ МОДЕЛЬ GIP-КОМПЛЕКСА ДРОЖЖЕЙ

Дудко А.В., Вересов В.Г.

Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск

Импорт и последующая сортировка митохондриальных белков осуществляются несколькими белковыми комплексами на наружной мембране митохондрий, главным из которых является мультисубъединичный комплекс ТОМ (Translocase of Outer Membrane) [1], структура которого недостаточно изучена. Общепринято относить к компонентам ТОМ-комплекса семь белков, пять из которых: ТОМ40, ТОМ22, ТОМ5, ТОМ6 и ТОМ7 — образуют высоко стабильную, центральную часть комплекса, в литературе именуемую как Общая Импортная Пора, (General Import Pore, или GIP-комплекс). Основными компонентами GIP-комплекса являются порообразующий компонент ТОМ40, имеющий структуру β -бочки, ТОМ22, а также малые компоненты ТОМ5, ТОМ6 и ТОМ7. Целью настоящей работы являлось моделирование структуры двух-порового комплекса дрожжей, основываясь на известных экспериментальных данных по структуре и используя методы компьютерной структурной биологии. Для установления структуры комплекса, сначала определяли структуры отдельных компонентов ТОМ, используя программы I-TASSER и MEMOIR для моделирования структур, соответственно, цитозольных и трансмембранных участков молекул, а также протокол Loop Closure пакета программ ROSETTA 3.6 для соединения цитозольных и трансмембранных доменов в единую структуру. Для уточнения структуры полученных моделей применяли программу ModRefiner. Для получения структуры комплекса был применен четырех-стадийный подход, в котором на первой стадии использовали программу PIPER, осуществляющую глобальный поиск оптимального расположения белков-партнеров в представлении белков жесткими телами, с последующими тремя стадиями уточнения структурных моделей, полученных на первом этапе. Стадии уточнения включали последовательное применение протоколов FlexPerdock и ROSETTADOCK. В результате была получена двух-поровая намерная модель, соответствующая данным кросс-связывания, в которой две одно-поровые тетрамерные структуры ТОМ40-ТОМ5-ТОМ6-ТОМ7 (А и В) контактируют друг с другом через компоненту ТОМ22 с хорошей топологической комплементарностью ($E_{vdw} = -42.3$ ккал/моль⁻¹; $BSA = 2389.1$ Å²) и с образованием двух солевых мостиков (Ala91ТОМ40_А – Glu121ТОМ22, Arg330ТОМ40_В – Glu121ТОМ22), обуславливая тем самым высокое сродство связывания ($I_{sc} = -14.1$ и $\Delta G_{Pr} = -10.3$), а, значит, и высокую стабильность двух-порового комплекса

Библиографические ссылки

1. Van der Blik A.M., Sedensky M.M., Morgan P.G. Cell Biology of the Mitochondrion. //Genetics. 2017. Vol. 207. P. 843–871.