

Предсказание структуры макромолекулярных белковых комплексов на примере MutL- β -«зажим» *Neisseria gonorrhoeae*

Литвинова Анастасия Васильевна

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: nas-lit@bk.ru

Получение данных о структуре известных лабильных белковых комплексов с помощью экспериментальных методов ограничено. Альтернативным способом является биоинформатический подход. В нашей работе использовались веб-сервисы ClusPro и HADDOCK, моделирующие белок-белковые взаимодействия по принципу «твердого» докинга. Другой сервис - AlphaFold Multimer (Colabfold), для которого показана высокая эффективность предсказания структуры одиночных белков, применяет нейронные сети [2].

Система репарации «мисматчей» (MMR) исправляет неканонические пары нуклеотидов в ДНК. Белок MutS идентифицирует «мисматч» и привлекает MutL, который вносит одноцепочечный разрыв в ДНК, иницируя репарацию. Для осуществления репарации необходимо взаимодействие белков MMR с

b-субъединицей ДНК-полимеразы III (b-«зажимом»). Исследование структуры комплекса MutL-b-«зажим»

in vitro затруднено ввиду его лабильности, однако имеет важное значение для понимания механизма действия MMR.

Целью исследования являлся выбор программы для моделирования с наиболее высокой точностью структуры комплекса MutL-b-«зажим» бактерии *Neisseria gonorrhoeae*, для которой показано критическое влияние MMR на патогенез [1].

Структура С-концевого домена белка (CTD) MutL, непосредственно взаимодействующего с b-«зажимом», была взята из базы данных PDB (код: 3NCV). Для моделирования структуры b-«зажима» использовали сервис AlphaFold. Наиболее точный результат предсказания структуры комплекса MutL-b-«зажим», согласующийся с экспериментальными данными [3], показали программы ClusPro и HADDOCK. Алгоритм AlphaFold оказался неподходящим для этой цели. Экспериментальные данные свидетельствуют, что мутантная форма белка MutL (MutL^{cf}) с заменами C532A, C604S, C635S в комплексе с b-«зажимом» не гидролизует ДНК. Структура MutL^{cf}, сгенерированная в AlphaFold, не отличается значительно от структуры нативного белка (MutL^{wt}), однако анализ главных колебаний (сервис DynaMut) показал дестабилизацию структуры MutL^{cf}. Предсказанные модели структур MutL^{cf}-b-«зажим» и MutL^{wt}-b-«зажим» не имеют существенных различий.

Таким образом, на примере моделирования белкового комплекса MutL-b-«зажим» из *N. gonorrhoeae* показана эффективность комбинации различных программ. AlphaFold успешно моделирует структуры белков, но для предсказания влияния точечных замен требуется использование метода молекулярной динамики. Исследование белок-белковых взаимодействий *in silico* наиболее точно выполняется веб-сервисами ClusPro и HADDOCK.

Источники и литература

- 1) Criss et al. Mismatch Correction Modulates Mutation Frequency and Pilus Phase and Antigenic Variation in *Neisseria gonorrhoeae*. J. Bacteriol. 2010. 192: 316–325.

- 2) Jumper et al. Applying and improving AlphaFold at CASP14. *Proteins*. 2021. 89(12): 1711-21.
- 3) Pillon et al. The sliding clamp tethers the endonuclease domain of MutL to DNA. *Nucleic Acids*. 2015. 43(22): 10746-59