

Практикум 6

ссылки на сессии:

https://kodomofbb.msu.ru/~kmd/term7/hw6_1.pse

Задание 1

В данном практикуме необходимо было проанализировать две структуры. Одну, полученную методом PCA, и вторую, полученную методом ЯМР. Я работала со структурой внутриклеточного Toll-интерлейкин рецепторного домена (TIR). Данный домен взаимодействует с внутриклеточными адаптерными белками во время активации Toll-подобного рецептора [1].

В первом задании нужно было выбрать три пары аминокислотных остатков в структуре PCA, которые взаимодействуют по типу водородной связи. Данные представлены в таблице ниже.

Таблица 1. Характеристики водородных связей.

Донор	Акцептор	Локализация	Расстояние в PCA, Å	Доля моделей ЯМР, %	min ЯМР, Å	max ЯМР, Å	медиана ЯМР, Å
ASN-658, N	GLU-654, O	Между атомами остова в альфа-спирали	3.2	100	2.9	3.3	3
ASP-647, O	SER-698, O	Между боковыми радикалами внутри глобулы	2.8	50 (10/20)	3.1	6.7	3.85
LYS-779, N	GLU-782, O	Между боковыми радикалами на поверхности глобулы	2.6	0	7	14.9	12.2

В случае метода ЯМР конкретную структуру получают методом молекулярной динамики, лишь накладывая какие-то ограничения из непосредственно ЯМР анализа. Также вследствие использования такого метода получается не одна, а несколько структур, отличающихся в основном положением неструктурированных участков. В каких-то из этих структур водородные связи сохранились, в каких-то нет. Такая смена положений аминокислотными остатками зависит прежде всего от подвижности данного остатка в растворе. Заметно, что для малоподвижных участков, которые находятся внутри глобулы и являются остовом, изменения самые незначительные. Для радикалов изменения уже чуть более заметные, даже несмотря на то, что они находятся внутри глобулы. Для неструктурированных петель расположение остатков очень сильно варьируется. Это связано с тем, что такие остатки, входящие в состав неструктурированных петель, очень подвижны и могут взаимодействовать с растворителем, поэтому определить их истинное местоположение практически невозможно.

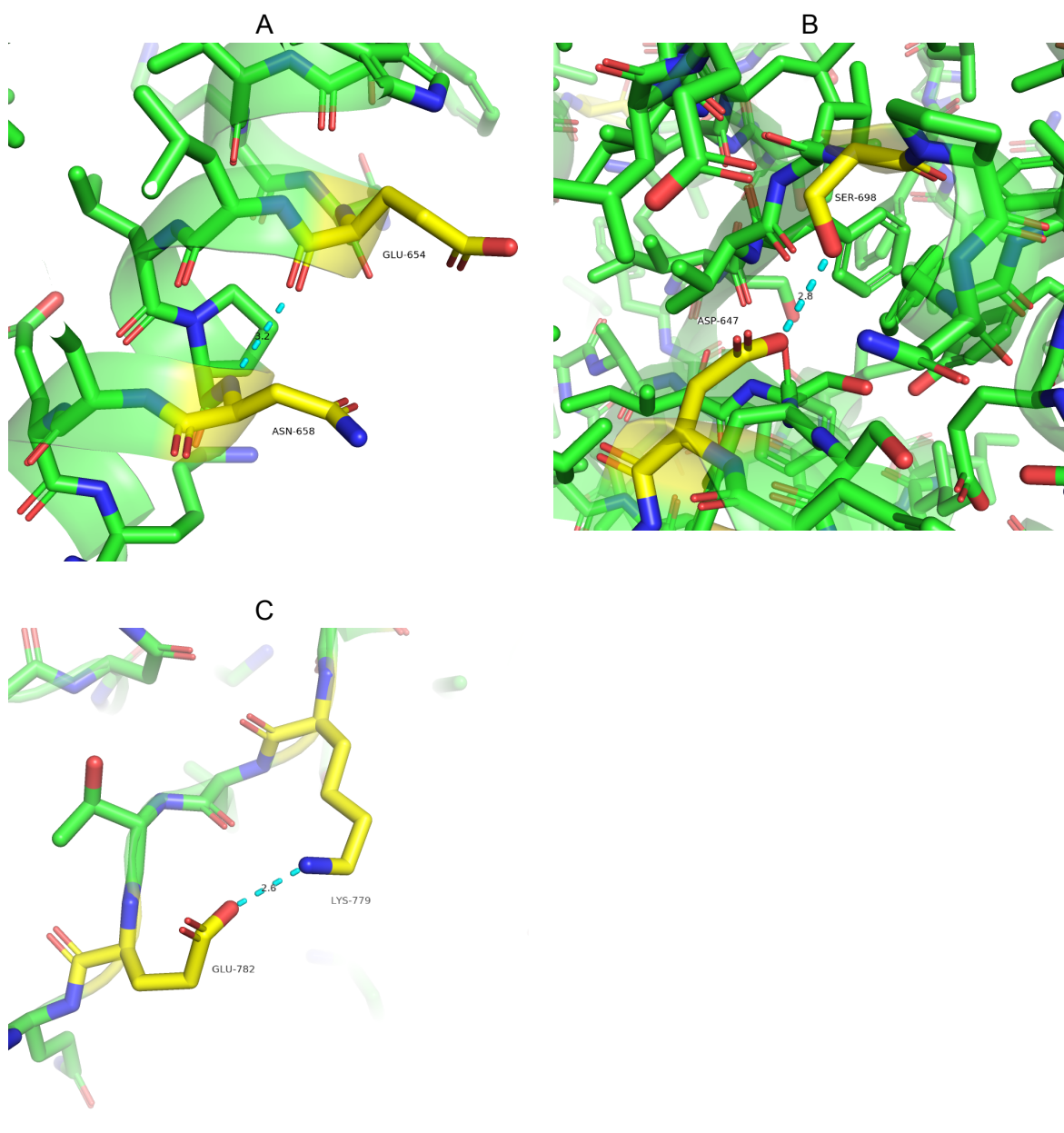


Рис. 1. Визуализация водородных связей в структуре из PCA эксперимента. А водородная связь между остовом в альфа-спирали, В водородная связь между радикалами в ядре белка, С водородная связь между радикалами в петле.

Задание 2

В этом задании было необходимо проверить, как связаны подвижность разных частей молекулы (RMSF, полученные в результате ЯМР) и значения В-факторов, которые были получены для аналогичной структуры методом PCA. Далее я воспользовалась примером кода, приведенном в задании, я посчитала средние значения RMSF по всем ЯМР моделям для каждого остатка и средние значения В-факторов для каждого остатка из модели PCA. Также модели ЯМР содержали на 2

концевых аминокислотных остатка больше, чем PCA структура, поэтому их пришлось обрезать.

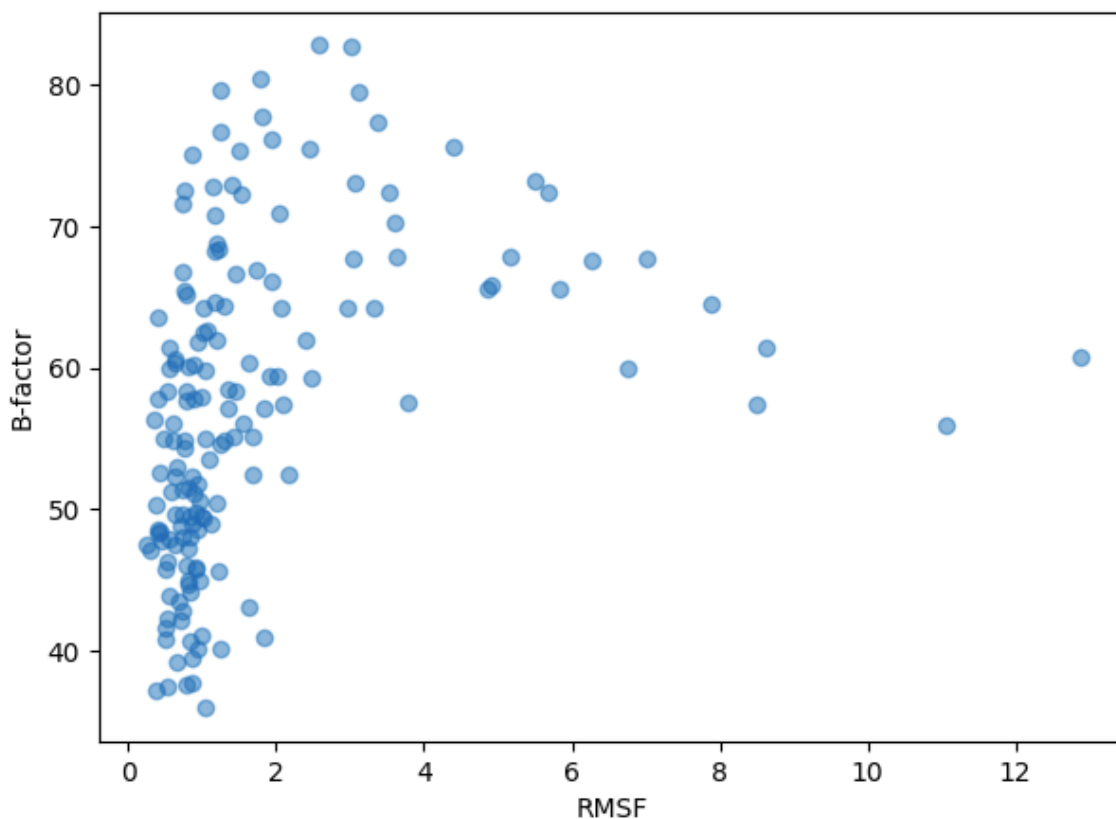


Рис. 2. График зависимости B-факторов от RMSF.

Из графика видно, что есть положительная корреляция, то есть с ростом RMSF увеличиваются значения B-факторов, однако есть и выбросы. Также был посчитан коэффициент корреляции Пирсона, равный 0.36 при $p\text{-value} = 2.996e-06$. Таким образом, корреляция не очень большая, но достаточно значимая.

Список литературы

1. Modulation of Toll-like receptor 1 intracellular domain structure and activity by Zn²⁺ ions, Lushpa, V.A., Goncharuk, M.V., Lin, C., Zalevsky, A.O., Talyzina, I.A., Luginina, A.P., Vakhrameev, D.D., Shevtsov, M.B., Goncharuk, S.A., Arseniev, A.S., Borshchevskiy, V.I., Wang, X., Mineev, K.S., Commun Biol 4, 2021, 1003-1003