

АЛГОРИТМ И МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ КРОСС-БЕТА АМИЛОИДНЫХ СТРУКТУР

Шандыбина Н. Д., магистрантка Университета ИТМО

Научный руководитель: Порозов Ю. Б

Актуальность

Необходимость сопоставления данных ЯМР и ЭМ-исследования со структурно обоснованными возможными конформациями амилоидной фибриллы.

«Тандемы в 40 нм имеют осевой твист в $4-5^\circ$, длинные тандемы в 150 нм - твист в 1° , наиболее часто встречающиеся повторы в 100 нм - угол твиста 1.8° » (А. Каява «STRUCTURE, FUNCTION, AND AMYLOIDOGENESIS OF FUNGAL PRIONS: FILAMENT POLYMORPHISM AND PRION VARIANTS», 2006)

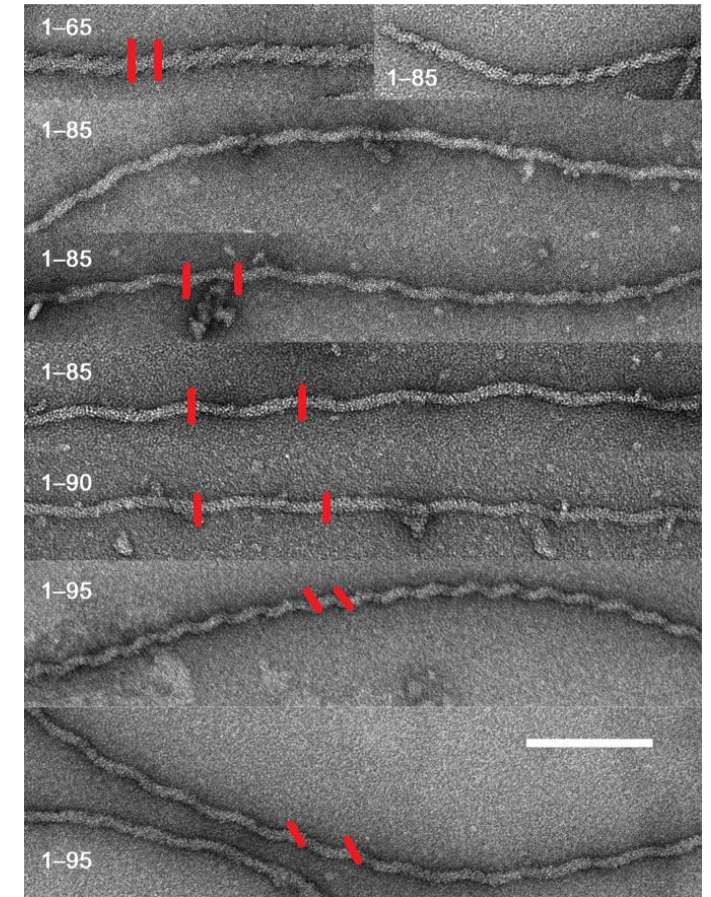
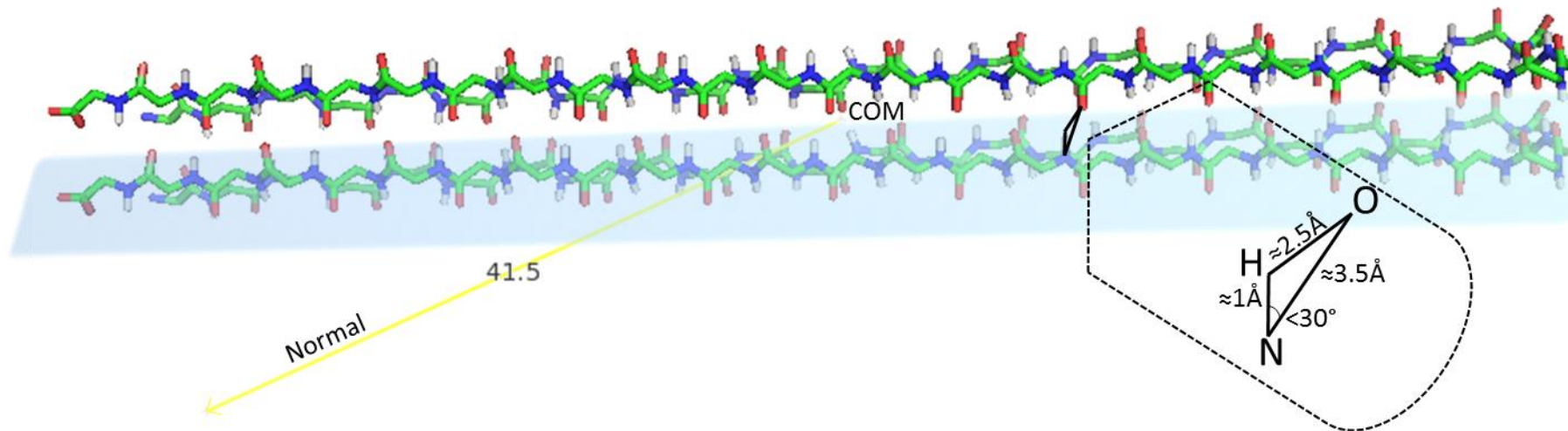
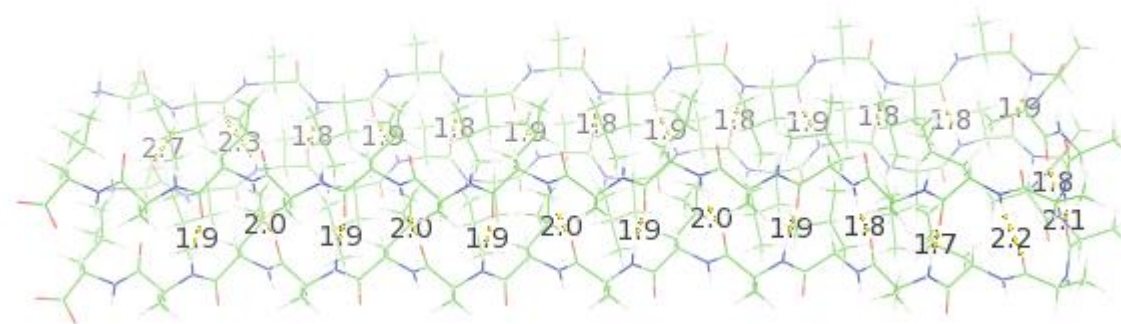


Рисунок 1 - Полиморфизм филаментов Ure2p1-65-GFP, Ure2p1-85-GFP, Ure2p1-90-GFP и Ure2p1-95-GFP

Задача

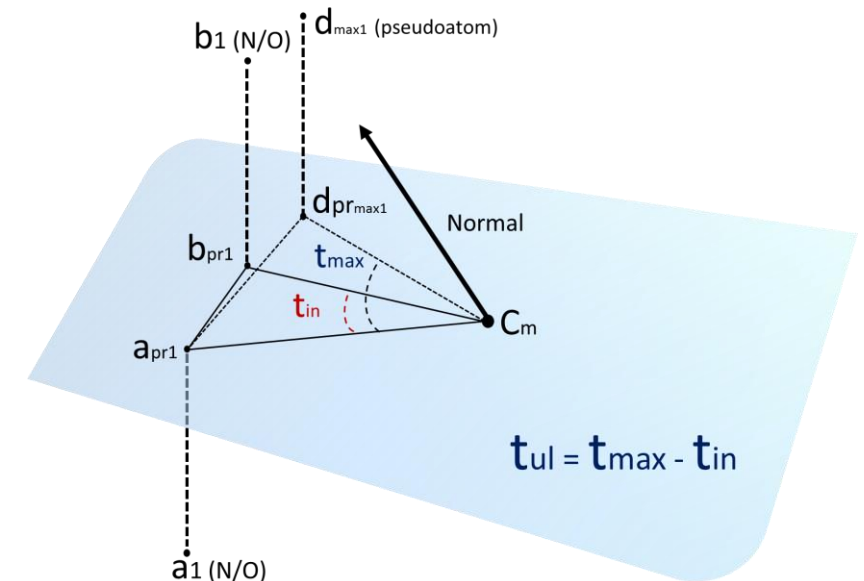
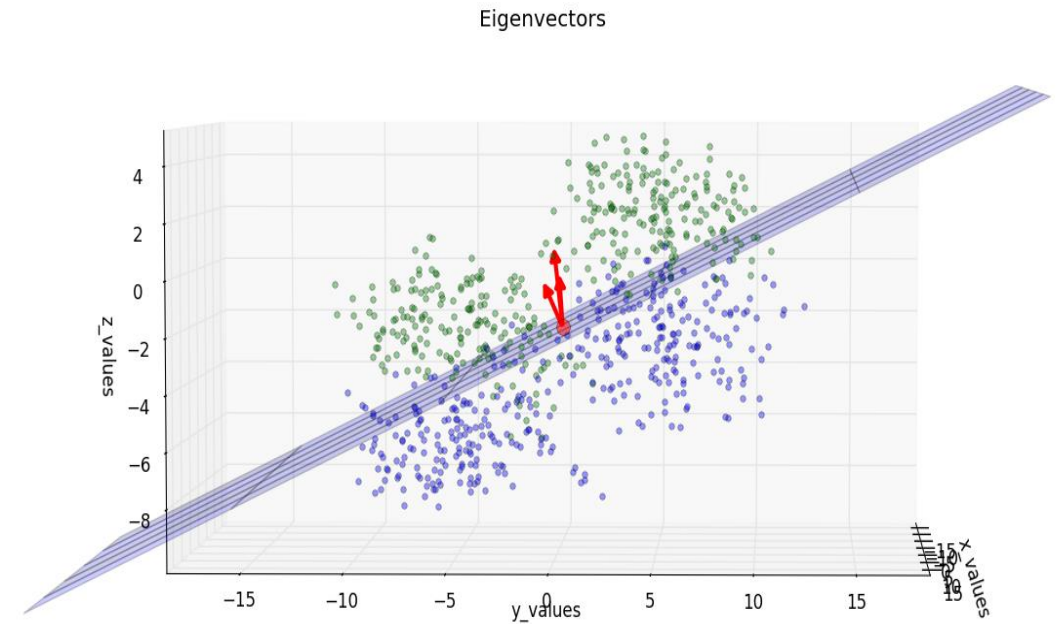
Биологическая: Исследование структурного полиморфизма и уточнение структуры ЯМР данных бета-амилоидов.

Техническая: Расчет предельного угла вращения амилоидной фибриллы, с заданным максимальным углом и максимальной длиной Hbond.



Методы

- Разработана математическая модель вращения структур бета-аркад и расчета предельно допустимого угла поворота в зависимости от длины структуры и количества межмолекулярных водородных связей.
- Геометрическая модель для расчёта предельных углов поворота между каждыми двумя цепями в структуре бета-аркады была реализована с использованием метода главных компонент

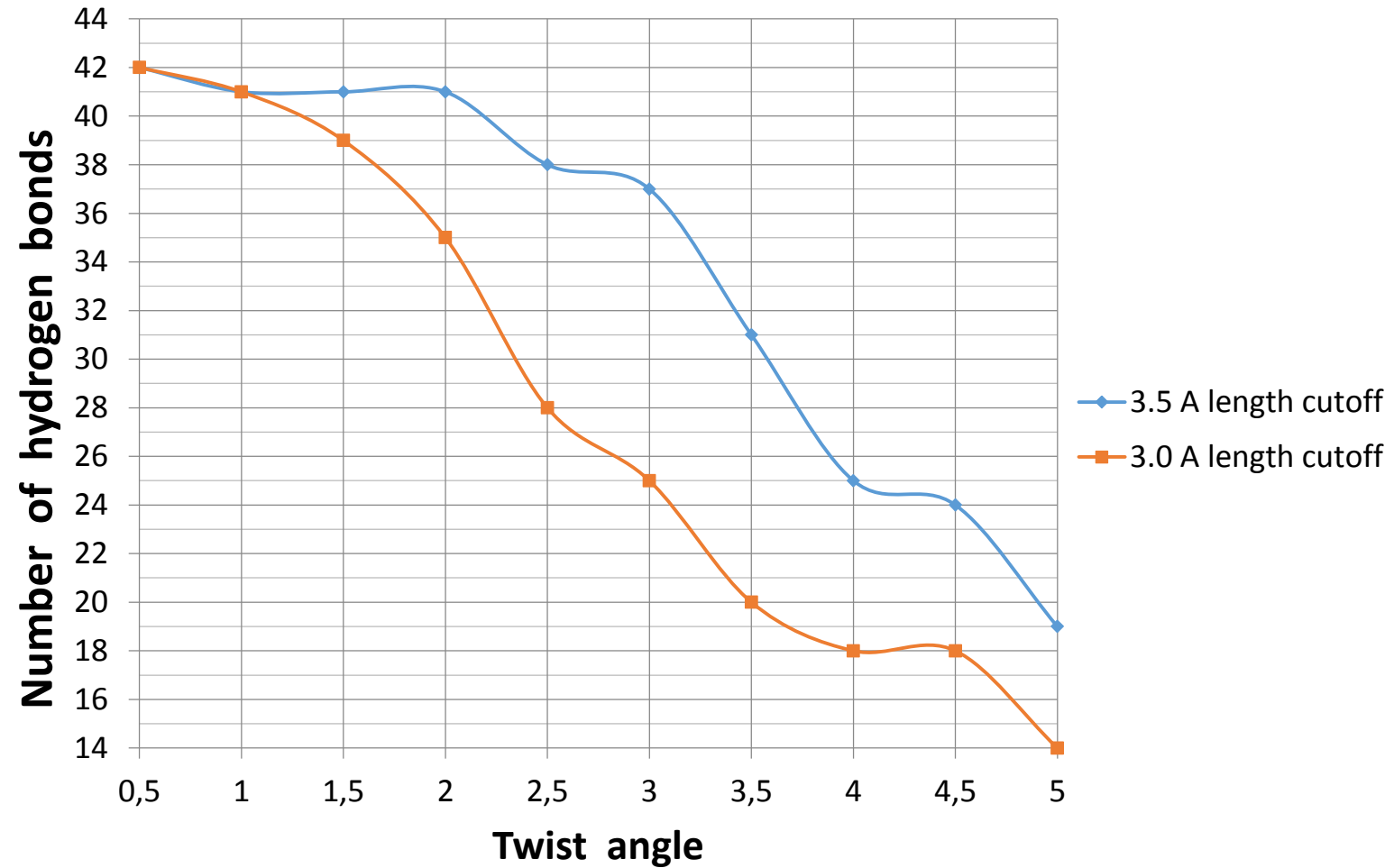


Алгоритм

Для исследования геометрии тестовой структуры с 50 аминокислотными остатками (лейцин и аланин) был выбран следующий алгоритм:

- Рассчитать предельно допустимый угол между каждыми двумя основными цепями.
- Повернуть структуру на предельно допустимый угол так, чтобы хотя бы одна Н-связь достигла длины в 3.5 Å.
- Провести минимизацию с ограничениями на длину Н-bond (длина связи $NO \leq 3.5 \text{ \AA}$, $\text{НО} \leq 30^\circ$).
- Проверить расстояния между N и O в основных цепях и угол ННО.

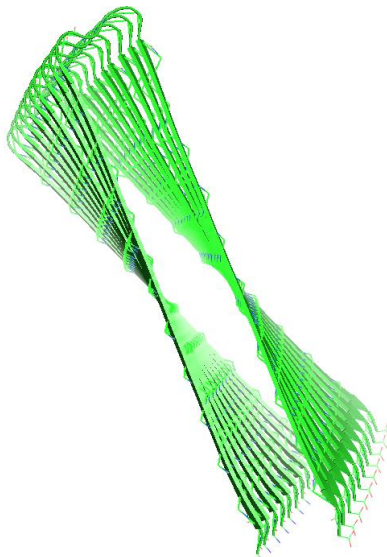
Влияние твиста на Hbond



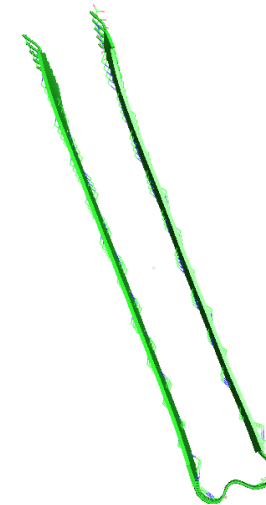
Ограничения

Предельный угол твиста для структуры с 50-ью остатками:
ALALALALALALALALALALALALALALALALAAAAAALALALALALALALALALALALALA

- Для длины Hbond = 3.5 Å
2.52°

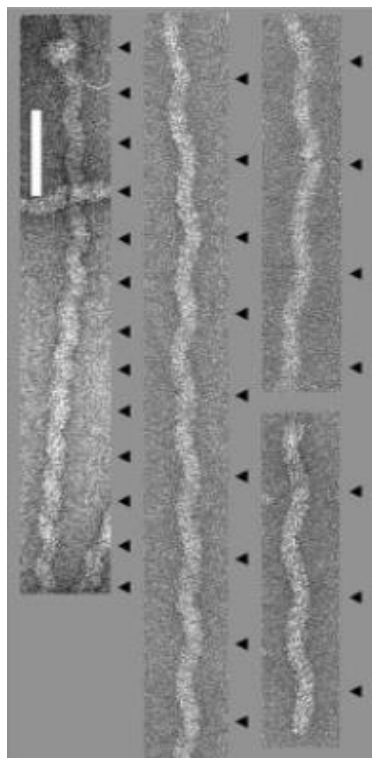


- Для угла Hbond < 30°
0.0462°

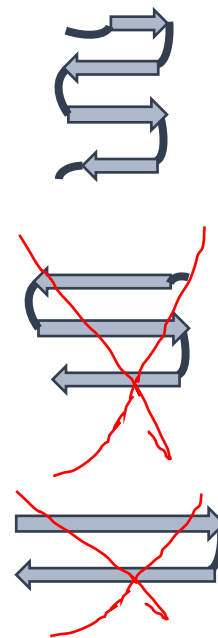


Выводы

ЭМ данные показывающие угол твиста



Твист = 5°



Наиболее
возможная модель

