ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНАЯ ПОДВИЖНОСТЬ С-КОНЦЕВОГО ЦИТОКИН-ПОДОБНОГО МОДУЛЯ ТИРОЗИЛ-тРНК СИНТЕТАЗЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ: ИЗУЧЕНИЕ МЕТОДОМ МОДЕЛИРОВАНИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИНАМИКИ

Одынец К. А., Каниболоцкий Д. С., Скурский С. И.,. Корнелюк А. И.

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, г. Киев

Сравнительный анализ молекулярной динамики модели С-модуля тирозил-тРНК синтетазы (C-TyrRS) быка и кристаллографической структуры C-TyrRS человека показал сходство конформационной подвижности обеих структур в растворе. Результаты согласуются со среднеквадратичными флуктуациями Cα-атомов C-TyrRS человека, рассчитанными из кристаллографических B-факторов. Наибольшей подвижностью обладает петля Val86-Lys92, взаимодействующая с тРНК. Остатки Pro6-Ser18, предположительно отвечающие за цитокин-подобную активность, изменяют свою экспонированность незначительно.

Введение.

Тирозил-тРНК синтетаза (TyrRS) является одним из ключевых ферментов клеточной подсистемы биосинтеза белка. Одна из особенностей TyrRS по сравнению с другими аминоацил-тРНК синтетазами состоит в значительных структурных и функциональных отличиях между про- и эукариотическими формами этого фермента, которые не распознают гетерологичные транспортные РНК^{Tyr} (тРНК^{Tyr}) и не способны к их перекрестному аминоацилированию L-тирозином. Следовательно, сравнительное изучение TyrRS млекопитающих и их бактериальных патогенов открывает путь к созданию потенциально эффективных антибактериальных препаратов, нетоксичных для организма хозяина.

TyrRS млекопитающих (точнее организмов таксона *Metazoa*) содержат С-концевой модуль (C-TyrRS), состоящий примерно из 169 аминокислотных остатков (а. о.) организованных в основной “Myf-домен” и дополнительный А-субдомен [1]. Основным структурным элементом Myf-домена является “OB-fold” (OB-укладка) – замкнутый β-складчатый слой из пяти β-тяжей. Домены с топологией OB-укладки широко представлены в белках, взаимодействующих с нуклеиновыми кислотами, например, в рибосомальных белках, факторах инициации транскрипции и трансляции, аминоацил-тРНК синтетазах, белках связывающих тРНК, оцДНК, дцДНК, теломеры и др. С другой стороны, А-субдомен имеет уникальную структуру и обнаружен только у представителей цитокин EMAP II-подобных модулей, к которым относится и C-TyrRS.

Для C-TyrRS млекопитающих показана двойная функция – этот белковый модуль обладает сродством к тРНК и участвует в связывании тРНК^{Tyr} полноразмерной формой фермента, а также проявляет цитокин-подобные свойства после его отщепления от каталитического модуля мономера TyrRS [2-5]. После секреции в межклеточное пространство C-TyrRS действует как хемокин для клеток иммунной системы (макрофагов и эндотелиальных клеток), привлекая их к опухолевым или отмирающим тканям.

В работах [6-8] цитокиновая функция гомологичного белка EMAP II (около 52,7 % идентичности с C-TyrRS быка) была связана с аминокислотным сегментом Pro6-Ser18, расположенным в пределах самого длинного β1-тяжа. Однако, анализ недавно полученных кристаллографических структур белков EMAP II [9, 10] и C-TyrRS человека [11] показал незначительную экспонированность остатков этого цитокинового мотива, которая составляет не более 15 % поверхности, доступной для растворителя. Поэтому представляется важным изучение возможности увеличения экспонированности цитокинового мотива при конформационных переходах структуры C-TyrRS в водно-солевом окружении. В связи с

этим основной целью настоящей работы являлось исследование конформационной подвижности C-TyrRS в растворе методом моделирования молекулярной динамики (МД).

В начале проведения работы пространственная структура C-TyrRS быка (*Bos taurus*) не была определена экспериментально, тогда как кристаллографическая структура C-TyrRS человека стала доступной только в апреле 2003 г. Код структуры в Protein Data Bank (PDB) [12] – 1NTG, мономеры A-D. Поэтому мы провели моделирование по гомологии структуры C-TyrRS быка с использованием в качестве структурных матриц (шаблонов) четырех кристаллографических структур белка EMAP II человека (PDB коды 1EUJ, мономеры A и B; 1E7Z и 1FL0), а позже – C-TyrRS человека.

Методы. Моделирование структуры C-TyrRS проводили с использованием установленной структуры цитокина EMAP II человека (PDB коды 1EUJ, 1E7Z и 1FL0). Аминокислотная последовательность C-TyrRS относительно EMAP II содержит две вставки и одну делецию (длиной 3, 1 и 1 а. о. соответственно, рис. 1). Исходя из анализа локальной гомологии можно предложить несколько альтернативных вариантов выравнивания этих вставок и делеции со сдвигом в один а. о. – так, первая вставка может включать остатки Gly88-Asn90 или Val89-Arg91, а вторая – Glu114 или Lys115. Делеция может находиться между остатками Thr153/Lys154 или Lys154/Met155. Для моделирования по гомологии применяли три веб-сервера: Swiss-Model 3.5 [13, 14], 3D-JIGSAW 2.0 [15] и Geno3D v.2 [16], позволяющих интерактивно задавать структурную матрицу и выравнивание последовательностей. Данные по 25 первичным моделям, полученным с использованием различных типов выравнивания, белков-матриц и веб-серверов для моделирования суммированы в табл. 1. Для моделирования петель, соответствующих вставкам, применяли веб-сервер ModLoop [17]. Сравнение моделей проводили по среднеквадратичному отклонению положений C_α-атомов, которое определяли с помощью программы g_confrms из пакета Gromacs 3.1.4 [18].

```
         1---+----+----+---20----+----+----+---40----+----+----+---60
C-TyrRS  PEEVIPSRLDIRVGKVISVDKHPDADSLYVEKIDVGEAEPRTVVSGLVQFVPKEELQDRL
EMAP II  SKPIDVSRLDLRIGCIITARKHPDADSLYVEEVDVGEIAPRTVVSGLVNHVPLEQMQNRM
         1---+----+----+---20----+----+----+---40----+----+----+---60

         ----+----+----+---80----+----+----+--100----+----+----+--120
C-TyrRS  VVVLCNLKPQKMRGVKSQGMLLCASVEGVNRKVEPLDPPAGSAPGERVFVKGYEKGQPDE
EMAP II  VILLCNLKPAKMRGVLSQAMVMCASSPE---KIEILAPPNGSVPGDRITFDAFP-GEPDK
         ----+----+----+---80----+---    -+----+--100----+----+-  ---+-

         ----+----+----+--140----+----+----  +--160----+----
C-TyrRS  ELKPKKKVFEKLQADFKISDEYIAQWKQTNFMTK-MGSVSCKSLKGGNIS  169
EMAP II  ELNPKKKIWEQIQPDLHTNDECVATYKGVPFEVKGKGVCRAQTMSNSGIK  166
         -120----+----+----+--140----+----+----+--160----+-
```

Рис.1. Сравнение аминокислотных последовательностей C-модуля TyrRS быка и белка EMAP II человека. Приведена нумерация обеих последовательностей. Идентичные аминокислотные остатки выделены полужирным шрифтом, а участки коротких делеций/вставок выделены фоном

Моделирование (симуляцию) МД проводили с использованием пакета программ Gromacs 3.1.4 и силового поля GROMOS 96. Молекулу белка помещали в бокс с минимальным расстоянием от молекулы белка до стенок бокса равным 1 нм и с условиями периодической границы. Бокс был заполнен SPC молекулами воды. Затем было проведено 2000 шагов минимизации энергии с использованием алгоритма «скорейший спуск». После этого атомы белка были привязаны к координатам бокса с помощью дополнительного гармонического силового поля, и было осуществлено уравновешивание растворителя в течение 100 пс. Начальные скорости атомов были сгенерированы в соответствии с распределением

Максвелла. Шаг интегрирования задавали равным 2 фс, фреймы записывали через 1 нс. Температуру и давление в системе поддерживали постоянными (310 К и 1 атм. соответственно) с помощью метода слабого соединения Берендсена [19]. После уравновешивания растворителя было проведено 2000 дополнительных шагов минимизации энергии по алгоритму «конъюгированный градиент».

Для оптимизации геометрии модели белка с помощью моделирования МД с рестрейнами по методу Flohil *et al*. [20], добавленные аминокислотные остатки вставок вместе с прилегающими остатками (84-94 и 109-119, всего по 11 а. о. для каждого участка) были оставлены свободными, тогда как остальные атомы белка были «привязаны» к координатам бокса. Для ближних электростатических и Ван-дер-ваальсовых взаимодействий применяли двойные отсечки – взаимодействия на расстоянии до 0,9 нм учитывались на каждом шаге, а на расстоянии до 1,4 нм – через каждые 10 шагов. Для учета дальней электростатики применяли алгоритм «Обобщенное силовое поле». Моделирование МД проводили в течение 1 нс.

При проведении свободной МД для нейтрализации заряда системы в бокс были добавлены два иона Na^+. Двойные отсечки, 0,9 и 1,5 нм соответственно, применяли только для Ван-дер-ваальсовых взаимодействий. Для учета ближних электростатических взаимодействий использовали единую отсечку 0,9 нм, а электростатику на расстоянии больше 1,5 нм учитывали согласно «частице-ячеечной суммы Эвальда» (Particle-Mesh Ewald sum, PME) [21]. Моделировали МД свободного белка проводили в течение 5 нс. Время уравновешивания системы определяли по графику среднеквадратичного отклонения в положении C_α-атомов (рис. 3) как время, необходимое для выхода кривой на плато. Для последующего анализа использовали только участок траектории после уравновешивания структуры белка.

Для анализа белковых конформаций и визуализации траекторий использовали программы Swiss-PDB Viewer 3.7 [14] и VMD 1.8.1 [22]. Для анализа «качества» полученных моделей применяли программу WhatCheck [23] из пакета What If.

Результаты и обсуждение.

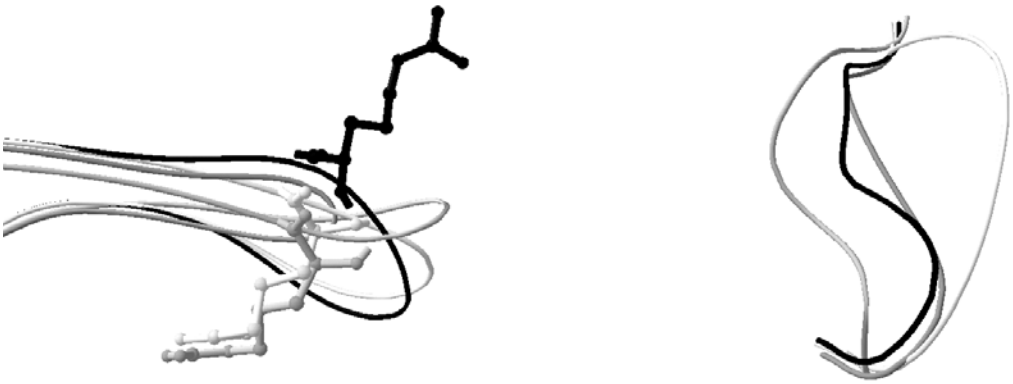
Сравнение моделей, построенных с помощью сервера Swiss-Model, с матрицами (белок EMAP II человека) и кристаллографическими структурами C-TyrRS человека, показало, что среднеквадратичное отклонение (RMSD) моделей относительно EMAP II составляет 0,06-0,16 нм, относительно C-TyrRS человека – 0,13-0,16 нм, тогда как отклонение матриц относительно C-TyrRS человека – 0,09-0,12 нм (см. табл. 1). Таким образом, полученные модели более близки к исходным матрицам (EMAP II) чем к кристаллографическим структурам наиболее гомологичного белка (C-TyrRS человека) и нуждаются в дальнейшей оптимизации. Модели, полученные с использованием сервера 3D-JIGSAW, имеют RMSD относительно матриц от 0,11 до 0,16 нм, а относительно C-TyrRS человека – 0,13-0,19 нм, однако эти модели имеют по одному «выпавшему» аминокислотному остатку, вероятно, вследствие сбоев в работе сервера. Отклонения от EMAP II для моделей, построенных сервером Geno3D, составляют 0,20-0,59 нм, тогда как отклонения от C-TyrRS человека – 0,24-0,30 нм. Таким образом, среди трех выбранных веб-серверов, наилучшие модели C-TyrRS были получены с использованием сервера Swiss-Model, а наихудшие – Geno3D. Для дальнейшей оптимизации была отобрана модель 21, построенная с помощью сервера Swiss-Model.

Детальное сопоставление полученных моделей с C-TyrRS человека показало, что наибольшие расхождения наблюдаются в петлях, соответствующих вставкам, а именно Val86-Lys92 и Val106-Gln115. Первая петля находится в области поворота β-шпильки, тогда как вторая представляет собой длинный участок с нерегулярной структурой, расположенный на границе между Myf-доменом и A-субдоменом. На рис. 2 показано сопоставление петли Val86-Lys92 для модели C-TyrRS быка, кристаллографической структуры C-TyrRS человека

и соответствующего участка EMAP II. Имеют место расхождения между моделью и экспериментальной структурой, что особенно видно по положению бокового радикала остатка Arg91, который в модели и структуре C-TyrRS человека направлен в противоположные стороны. Для оптимизации структуры этой петли был применен веб-сервер ModLoop с использованием параметров заданных по умолчанию, что привело к существенному улучшению конформации петли. Однако, для петли Val106-Gln115 использование сервера ModLoop привело к ухудшению геометрии модели. Поэтому для последующей оптимизации использовали модель 21 с единственной достроенной петлей Val86-Lys92.

Статистика среднеквадратичных отклонений (RMSD) в расположении C_α-атомов между моделями С-модуля тирозил-тРНК синтетазы быка и кристаллографическими структурами. Расчеты проведены с помощью программы Gromacs 3.1.4

Модели	EMAP II (структурные матрицы)				С-модуль TyrRS человека			
	1EUJ_A	1E7Z	1EUJ_B	1FL0	1NTG_A	1NTG_B	1NTG_C	1NTG_D
Веб-сервер Swiss-Model 3.5								
cm2	0,0660	0,0801	0,0679	0,0818	0,1254	0,1239	0,1268	0,1261
cm3	0,0674	0,0830	0,0712	0,0824	0,1355	0,1343	0,1369	0,1366
cm4	0,1052	0,0808	0,1045	0,0384	0,1325	0,1320	0,1314	0,1315
cm6	0,0737	0,0850	0,0680	0,0801	0,1276	0,1279	0,1304	0,1303
cm7	0,0822	0,0896	0,0852	0,0923	0,1501	0,1486	0,1530	0,1512
cm22	0,0969	0,0677	0,0979	0,0891	0,1578	0,1577	0,1571	0,1584
cm23	0,0826	0,0826	0,0855	0,0924	0,1505	0,1490	0,1535	0,1516
cm25	0,0554	0,0828	0,0622	0,0842	0,1275	0,1259	0,1307	0,1288
cm26	0,0973	0,0681	0,1004	0,0719	0,1558	0,1558	0,1569	0,1572
cm27	0,0554	0,0828	0,0622	0,0892	0,1276	0,1259	0,1307	0,1288
cm21	0,0616	0,0850	0,0620	0,0991	0,1269	0,1254	0,1277	0,1272
cm21 после ModLoop	0,0634	0,0861	0,0651	0,0944	0,1189	0,1178	0,1199	0,1199
cm21 после МД	0,1100	0,1165	0,1040	0,1159	0,1317	0,1315	0,1329	0,1341
Веб-сервер 3D-JIGSAW 2.0								
cm9	0,1312	0,1366	0,1286	0,1267	0,1628	0,1633	0,1628	0,1643
cm10	0,1219	0,1351	0,1130	0,1267	0,1908	0,1921	0,1906	0,1933
cm11	0,1073	0,1118	0,1097	0,0725	0,1274	0,1291	0,1278	0,1292
cm12	0,1581	0,1581	0,1547	0,1345	0,1825	0,1831	0,1812	0,1833
cm20	0,1312	0,1366	0,1286	0,1062	0,1628	0,1633	0,1628	0,1643
Веб-сервер Geno3D v.2								
cm28	0,2109	0,5893	0,2116	0,2097	0,2564	0,2571	0,2562	0,2575
cm29	0,2045	0,5849	0,2051	0,2157	0,2377	0,2377	0,2367	0,2377
cm30	0,2222	0,5977	0,2242	0,2162	0,3018	0,3040	0,3024	0,3044



а *б*

Рис.2. Сопоставление геометрии петель Val86-Lys92 (а) и Val106-Gln115 (б). Серым цветом представлена структура С-модуля TyrRS человека (PDB код 1NTG, цепь А), черным цветом – модель 21, светло-серым цветом – модель 21 после применения сервера ModLoop, темно-серым цветом – гомологичная петля для матрицы EMAP II

Дальнейшую оптимизацию структуры модели проводили методом молекулярной динамики с рестрейнами по протоколу, описанному в работе [16] (см. Методы). Было проведено моделирование МД для интервала 1 нс, фреймы записывали через каждую 1 пс. Таким образом, было получено 1000 структур, которые были проанализированы с помощью программы WhatCheck по двум параметрам: Z-рейтингу (Z-score) Рамачандрана и Q-фактору. Z-рейтинг Рамачандрана показывает степень согласованности между распределением двугранных углов φ и ψ для структуры данного белка и совокупности экспериментальных белковых структур. Q-фактор отражает качество упаковки атомов в белковой структуре и показывает согласованность между количеством контактов для участков данного белка и для подобных участков белков из базы данных. Обе величины принимают отрицательные значения и в идеальном случае должны стремиться к нулю. Из 1000 проанализированных моделей было отобрано 15, которые характеризуются максимальными значениями обоих параметров (рис. 3). Далее эти модели были подвергнуты процедуре минимизации энергии с помощью программы Gromacs, и из них была отобрана модель с минимальной энергией.

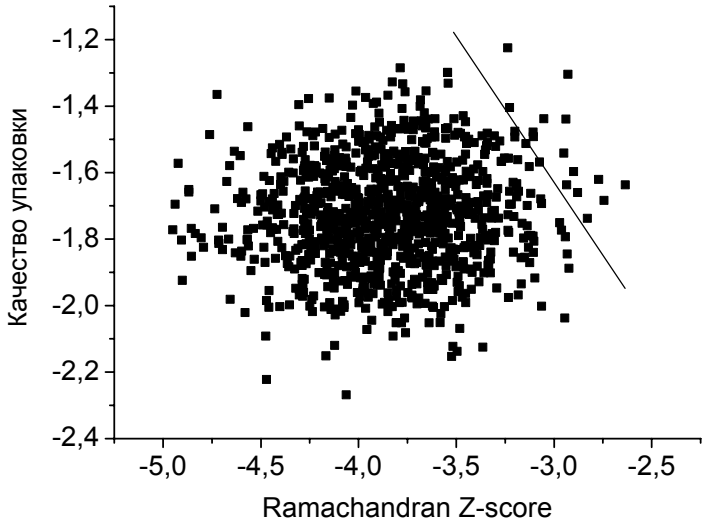


Рис.3. Зависимость качества упаковки (Q-фактор) от Z-параметра Рамачандрана для 1000 моделей C-TyrRS быка, полученных путем оптимизации методом молекулярной

динамики с рестрейнами. Справа от наклонной прямой расположены данные для 15 моделей, отобранных для дальнейшей оптимизации

Как видно из табл. 1, RMSD конечной модели относительно кристаллографической структуры C-TyrRS человека несколько больше, чем до применения молекулярной динамики. Однако, такое расхождение можно объяснить тем, что белок в растворе обладает подвижностью, т.е. способен принимать множество локальных конформаций, тогда как кристаллическая структура белка реализует только одну конформацию, наиболее выгодную с точки зрения геометрии кристаллической ячейки.

Детальный анализ кристаллографической структуры C-TyrRS человека, где в одной кристаллической ячейке находится четыре мономера, показал, что петли 86-92 и 106-115 находятся в местах контактов мономеров, что может искажать их структуру. Поэтому, чтобы подтвердить или опровергнуть корректность выполненного моделирования, имеет смысл сопоставить подвижность в растворе для модели и экспериментально определенной структуры.

Сравнение результатов моделирования МД, проведенного для отобранной наилучшей модели и кристаллографической структуры C-TyrRS человека (PDB код 1NTG, цепь A) показано на рис. 4. Из рисунка видно сходство подвижности обоих белков в растворе. RMSD C_α-атомов модели и экспериментальной структуры достигает плато при 870 пс (рис. 4,а), что соответствует времени уравновешивания структуры белка (отделено вертикальной линией). Радиусы гирации обеих молекул колеблются в пределах 1,55-1,50 нм с тенденцией к уменьшению, т.е. белок стремится к компактизации. Соответственно поведению радиусов гирации, площадь доступная растворителю, также медленно уменьшается.

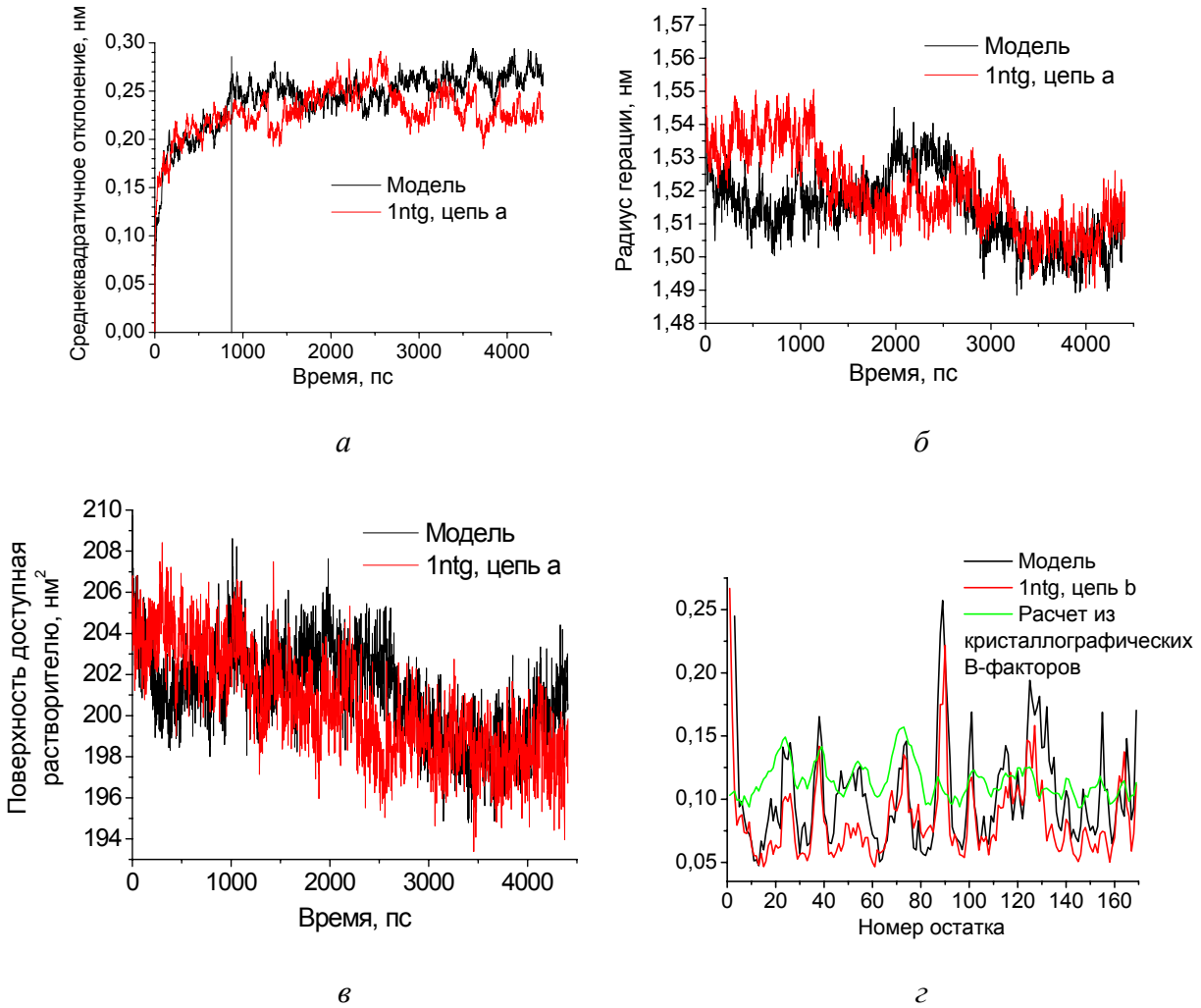
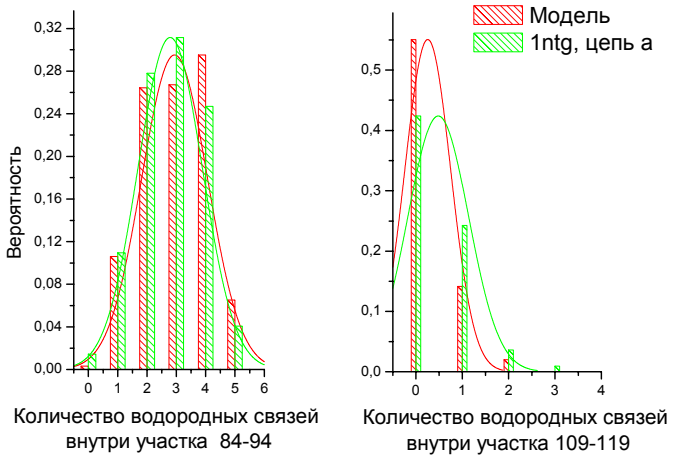


Рис.4. Сравнение результатов молекулярной динамики модели C-TyrRS быка (черный цвет) и структуры 1NTG цепь A (красный цвет): а) среднеквадратичное отклонении для C_α-атомов; б) радиус гирации; в) поверхность, доступная растворителю; г) среднеквадратичные флуктуации C_α-атомов (нм); зеленым цветом показаны среднеквадратичные флуктуации, рассчитанные из кристаллографических B-факторов

При анализе траектории особое внимание уделяли участкам белка, содержащим вставки Ala84-Glu94 и Phe109-Asp119. На рис. 5 показано распределение водородных связей для основной цепи белка внутри этих участков для модели и экспериментальной структуры, которое подобно. Для участка Ala84-Glu94 имеет место Гауссово распределение с максимумом, соответствующим трем H-связям. Для петли Phe109-Asp119 при увеличении количества водородных связей от 0 до 2 соответственно уменьшается вероятность их образования.



а *б*

Рис.5. Распределение водородных связей для основной цепи белка C-TyrRS внутри участков Ala84-Glu94 (а) и Phe109-Asp119 (б): модель C-TyrRS представлена красным цветом, структура 1NTG цепь A – зеленым цветом

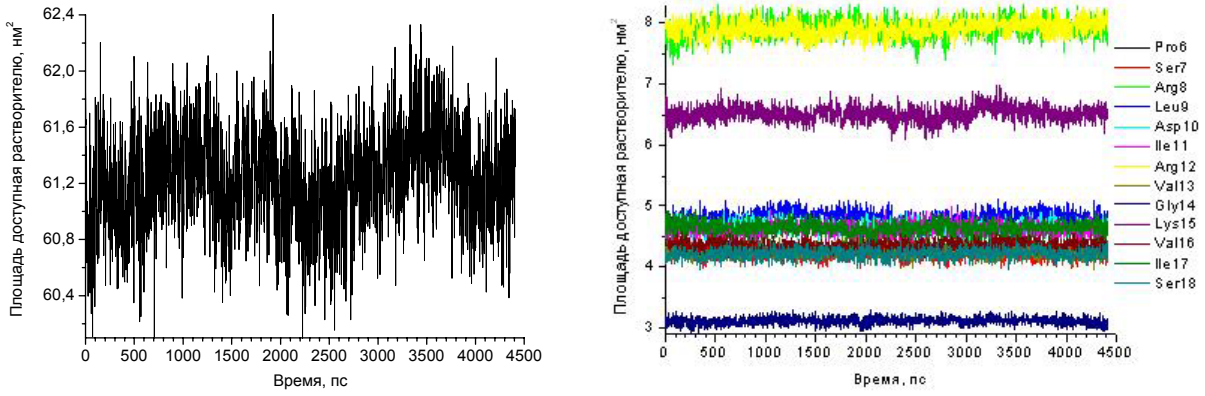
На рис. 4,г показаны среднеквадратичные флуктуации положений C_α-атомов модели и C-TyrRS человека. Пунктирной линией представлены среднеквадратичные флуктуации, рассчитанные из значений кристаллографического B-фактора структуры 1NTG по формуле:

$$RMSF = \frac{1}{10\pi}\sqrt{\frac{3}{8}B},$$

где деление на 10 используется для перехода от ангстремов к нанометрам. Из рисунка видно, что подвижности C_α-атомов модели и C-TyrRS человека в растворе хорошо согласуются между собой и удовлетворительно согласуются с подвижностями C_α-атомов в кристалле (пересчет из B-факторов). В целом среднеквадратичные флуктуации, определенные из B-факторов, находятся несколько выше, чем рассчитанные из данных молекулярной динамики. Это может быть объяснено тем, что кристаллографические B-факторы определяются не только подвижностью соответствующих атомов, но также и погрешностью рентгеноструктурного анализа. Однако, для остатков 1-4, 86-92, 123-145 и 162-165 среднеквадратичные флуктуации, рассчитанные из траекторий МД, превышают соответствующие величины, найденные из кристаллографических данных. Такое поведение отмеченных участков белка связано с тем, что эти участки находятся на поверхности C-

TyrRS и в кристалле участвуют во взаимодействии отдельных мономеров между собой. Таким образом, эффекты кристаллической упаковки являются основным объяснением различия между моделью C-TyrRS быка и структурой C-TyrRS человека.

На рис. 6 показано изменение площади поверхности доступной растворителю для цитокинового мотива, а также для отдельных аминокислотных остатков, входящих в его состав, полученные для модели C-TyrRS быка. Для структуры C-TyrRS человека эти данные подобны. Из рисунка видно, что в процессе динамики происходят флуктуации экспонированности цитокинового мотива, в результате чего в отдельные моменты времени поверхность доступная растворителю остатков Pro6-Ser18 превышает аналогичную величину исходной структуры. Так, за первую нс моделирования МД, поверхность доступная растворителю цитокинового мотива возрастает от 60,8 до 61,5 нм^2, после чего продолжает колебаться. Наибольшую экспонированность имеют остатки Arg8 и Arg12 (около 7,8 нм^2). Можно предположить, что именно эти положительно заряженные аминокислотные остатки наиболее важны для проявления цитокиновой активности. Такое предположение подтверждается также высокой консервативностью этих остатков. Несколько меньшая поверхность доступная растворителю характерна для Lys15 (около 6,5 нм^2). Однако приписывать важную биологическую роль Lys15 нельзя, поскольку этот аминокислотный остаток не является консервативным, и в цитокине EMAP II вместо Lys15 находится цистеин. Еще меньшая экспонированность (по поверхности доступной растворителю 4,2-4,8 нм^2) имеет место для Ser7, Leu9, Asp10, Ile11, Val13, Ile17 и Ser18. Незначительная поверхность доступная растворителю характерна для Gly14, что очевидно в связи с отсутствием боковой цепи у глицина. Тогда как Pro6 является полностью закрытым на протяжении всей динамики. Поэтому, вероятно, этот остаток отнесен к цитокиновому мотиву ошибочно.



а *б*

Рис.6. Поверхность доступная растворителю для цитокинового мотива (остатки Pro6-Ser18): (а) – для целого мотива, (б) – для отдельных аминокислотных остатков

Заключение.

В данной работе проведено моделирование пространственной структуры С-концевого цитокин-подобного модуля тирозил-тРНК синтетазы быка (C-TyrRS; *Bos taurus*) с использованием в качестве матрицы кристаллографической структуры цитокина EMAP II человека. Представлен сравнительный анализ результатов моделирования молекулярной динамики во временном диапазоне до 5 нс модели C-TyrRS быка и экспериментально определенной структуры высокогомологичного C-TyrRS человека. Обнаружено хорошее соответствие между конформационной подвижностью в растворе для обеих структур. Полученные результаты удовлетворительно согласуются со среднеквадратичными

флуктуациями C_α-атомов C-TyrRS человека, рассчитанными из кристаллографических B-факторов.

Показано, что наибольшей подвижностью в растворе обладает петля Val86-Lys92, которая принимает участие в связывании тРНК. Также проанализировано поведение аминокислотных остатков Pro6-Ser18, предположительно отвечающих за цитокин-подобную активность C-TyrRS. В ходе моделирования молекулярной динамики происходит незначительное увеличение экспонированности аминокислотных остатков Pro6-Ser18. Наибольшая экспонированность характерна для остатков Arg8 и Arg12, что позволяет предположить, что эти аминокислотные остатки наиболее важны для цитокин-подобной активности C-модуля.

Ключевые слова: тирозил-тРНК синтетаза, C-концевой модуль, цитокин EMAP II, моделирование по гомологии, молекулярная динамика, конформационная подвижность, цитокин-подобный мотив.

Благодарности.

Работа выполнена при содействии гранта NATO HTECH.LG 974684 и компьютерного дополнения № 976022 к гранту NATO, а также гранта № 5.07.200 Государственного фонда фундаментальных исследований Украины.

Литература

1. *Леванец О. В., Найденов В. Г., Одынец К. А., Вудмаска М. И., Мацука Г. Х., Корнелюк А. И.* Гомология C-концевого некаталитического домена тирозил-тРНК синтетазы млекопитающих с цитокином EMAP II и некаталитическими доменами метионил- и фенилаланил-тРНК синтетаз // Биополимеры и клетка. 1997. 13. №6. С.474–478.
2. *Kornelyuk A.I., Tas M., Dubrovsky A., Murray C.* Cytokine activity of the non-catalytic EMAP-2-like domain of mammalian tyrosyl-tRNA synthetase // Биополимеры и клетка. 1999. 15. №2. С.168-172.
3. *Wakasugi K., Schimmel P.* Two distinct cytokines released from a human aminoacyl-tRNA synthetase // Science. 1999. 284. P.147-151.
4. *Wakasugi K., Schimmel P.* Highly differentiated motifs responsible for two cytokine activities of a split human tRNA synthetase // J. Biol. Chem. 1999. 274. P.23155-23159.
5. *Корнелюк А.И.* Структурное и функциональное исследование тирозил-тРНК синтетазы млекопитающих // Биополимеры и клетка. 1998. 14. №14. P.349-359.
6. *Kao J., Ryan J., Brett G., Chen J., Shen H., Fan Y.G., Godman G., Familletti P.C., Wang F., Pan Y.C., Stern D., Clauss M.* Endothelial monocyte-activating polypeptide II. A novel tumor-derived polypeptide that activates host-response mechanisms // J. Biol. Chem. 1992. 267. P.20239-20247.
7. *Kao J., Houck K., Fan Y., Haehnel I., Libutti S.K., Kayton M.L., Grikscheit T., Chabot J., Nowygrod R., Greenberg S., Kuang W.-J., Leung D., Hayward J.R., Kisiel W., Heath M., Brett J., Stern D.M.* Characterization of a novel tumor-derived cytokine. Endothelial monocyte-activating polypeptide II // J. Biol. Chem. 1994. 269. P.25106-25119.
8. *Quevillon S., Agou F., Robinson J.C., Mirande M.* The p43 component of the mammalian multi-synthetase complex is likely to be the precursor of the endothelial monocyte-activating polypeptide II cytokine // J. Biol. Chem. 1997. 272. P.32573-32579.
9. *Kim Y., Shin J., Li R., Cheong C., Kim K., Kim S.* A novel anti-tumor cytokine contains a RNA-binding motif present in aminoacyl-tRNA synthetases // J. Biol. Chem. 2000. 275. P.27062-27068.

10. *Renault L., Kerjan P., Pasqualato S., Menetrey J., Robinson J.C., Kawaguchi S., Vassylyev D.G., Yokoyama S., Mirande M., Cherfils J.* Structure of the EMAP II domain of human aminoacyl-tRNA synthetase complex reveals evolutionary dimer mimicry // EMBO J. 2001. 20. P.570-578.
11. *Yang X.-L., Liu J., Skene R.J., McRee D.E., Schimmel P.* Crystal structure of an EMAP-II-like cytokine released from a human tRNA synthetase // Helvetica Chimica Acta. 2003. 86. P.1246-1257.
12. *Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.* The Protein Data Bank // Nucleic Acids Res. 2000. 28. P.235-242.
13. *Schwede T., Kopp J., Guex N., Peitsch M.C.* SWISS-MODEL: An automated protein homology-modeling server // Nucleic Acids Res. 2003. 31, N 13. P.3381-3385.
14. *Guex N., Peitsch M.C.* SWISS-MODEL and the Swiss-Pdb Viewer: An environment for comparative protein modeling // Electrophoresis. 1997. 18. P.2714-2723.
15. *Bates P.A., Kelley L.A., MacCallum R.M., Sternberg M.J.E.* Enhancement of protein modeling by human intervention in applying the automatic programs 3D-JIGSAW and 3D-PSSM // Proteins: Structure, Function and Genetics. 2001. Suppl. 5. P.39-46.
16. *Combet C., Jambon M., Deleage G., Geourjon C.* Geno3D: automatic comparative molecular modelling of protein. Bioinformatics. 2002. 18. P.213-214.
17. *Eswar N., John B., Mirkovic N., Fiser A., Ilyin V.A., Pieper U., Stuart A.C., Marti-Renom M.A., Madhusudhan M.S., Yerkovich B., Sali A.* Tools for comparative protein structure modeling and analysis // Nucleic Acids Res. 2003. 31, N 13. P.3375-3380.
18. *Lindahl E., Hess B., van der Spoel D.* GROMACS 3.0: a package for molecular simulation and trajectory analysis // J. Mol. Model. 2001. 7. P.306-317.
19. *Berendsen H.J.C., Postma J.P.M., DiNola A., Haak J.R.* Molecular dynamics with coupling to an external bath // J. Chem. Phys. 1984. 81. P.3684-3690.
20. *Flohil J.A., Vriend G., Berendsen H.J.* Completion and refinement of 3-D homology models with restricted molecular dynamics: application to targets 47, 58, and 111 in the CASP modeling competition and posterior analysis // Proteins. 2002. 48, N 4. P.593-604.
21. *Essman U., Perela L., Berkowitz M.L., Darden T., Lee H., Pedersen L.G.* A smooth particle mesh Ewald method // J. Chem. Phys. 1995. 103. P.8577-8592.
22. *Humphrey W., Dalke A., Schulten K.* VMD: visual molecular dynamics // J. Mol. Graph. 1996. 14, N 1. P.33-38, 27-28.
23. *Hooft R.W.W., Vriend G., Sander C., Abola E.E.* Errors in protein structures // Nature. 1996. 381. P.272-272.