

In silico исследование молекулярных механизмов ССЛ и ПААНД.**Научный руководитель – Назарян Карен Бабкенович***Паронян А.К.¹, Аракелов Г.Г.²*

1 - Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра биоинженерии, биоинформатики и молекулярной биологии, Ереван, Армения, *E-mail: adrine.paronyan@rau.am*; 2 - Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Кафедра биоинженерии, биоинформатики и молекулярной биологии, Ереван, Армения, *E-mail: arakelovgrisha@mail.ru*

Семейная средиземноморская лихорадка (ССЛ) является генетически обусловленным заболеванием, передающееся по аутосомно-рецессивному типу наследования. Недавно было идентифицировано новое заболевание, которое схоже с ССЛ, но в тоже время имеет ряд отличий - Пирин-ассоциированное аутовоспаление с нейтрофильным дерматозом (ПААНД). Причиной развития данных заболеваний являются точечные мутации гена *MEFV*, продуктом которого является белок пирин. Белки 14-3-3 представляют собой экспрессируемые адапторные белки, которые взаимодействуют с большим количеством белков, в частности, для регуляции внутриклеточной локализации и функций [1].

Нарушение взаимодействия пирин с 14-3-3 является основной причиной активации пирин, приводящей к воспалению во время ССЛ и ПААНД [3]. Следовательно, данное взаимодействие может быть ключевым для понимания механизма развития ССЛ и ПААНД. Именно поэтому проведение биоинформатического анализа и компьютерного моделирования этих структур является актуальным для выяснения механизмов развития аутовоспалительных заболеваний.

В данной работе было проведено моделирование структур димеров 14-3-3, а также мутантных вариаций пирин. В рамках исследования рассматривались две изоформы 14-3-3 - τ и ϵ , для которых доказано взаимодействие с пирином [2]. Было изучено 16 мутаций пирин: (1) мутации, влияющие на взаимодействие пирин с 14-3-3 (S208A, S209A, S242A, S208 - S209A, S208 - S209 - S242A); (2) мутации, локализованные в сайте фосфорилирования (S208C и S208T); (3) ПААНД-ассоциированные мутации (S242R и E244K); (4) ССЛ-ассоциированные мутации (M680I, M694V, M694I, K695R, V726A, A744S, R761H).

В результате проведенных *in silico* экспериментов, в частности моделирования третичной структуры белка, моделирования молекулярной динамики и молекулярного докинга были получены полноразмерные третичные модели мутантных вариаций пирин, гетеродимера 14-3-3 τ/ϵ , а также гомодимеров 14-3-3 τ/τ , 14-3-3 ϵ/ϵ . Полученные данные будут использованы для *in silico* скрининга и *de novo* моделирования потенциальных регуляторов белок-белкового взаимодействия то-есть поиска потенциальных терапевтических средств для лечения ССЛ и ПААНД.

Источники и литература

- 1 Виноградова О.М. 1973. Периодическая болезнь. М., Медицина. 200 с.
- 2 Jéru I, Papin S, L'hoste S, Duquesnoy P, Cazeneuve C, Camonis J, Amselem S. Interaction of pyrin with 14.3.3 in an isoform-specific and phosphorylation-dependent manner regulates its translocation to the nucleus. *Arthritis Rheum.* 2005 Jun;52(6):1848-57.
- 3 Munier CC, Ottmann C, Perry MWD. 14-3-3 modulation of the inflammatory response. *Pharmacol Res.* 2021 Jan;163:105236.