

VI МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

ПОСТГЕНОМ'2024

XI РОССИЙСКИЙ СИМПОЗИУМ

БЕЛКИ И ПЕПТИДЫ

РОССИЙСКО-КИТАЙСКИЙ КОНГРЕСС

**RUSSIAN-CHINESE
LIFE SCIENCES CONGRESS**



СБОРНИК ТЕЗИСОВ ДОКЛАДОВ

Под редакцией В.М. Говоруна и А.Г. Габибова



29 октября — 2 ноября 2024

УДК 57
ББК 28я43
Ш51

Под редакцией В.М. Говоруна и А.Г. Габилова

Ш51 **VI Международная конференция ПОСТГЕНОМ'2024**
XI Российский симпозиум БЕЛКИ И ПЕПТИДЫ
Российско-китайский конгресс в области наук о жизни
(ПСБ «Патриот», 29 октября – 2 ноября 2024).
Сборник тезисов докладов. – М.: Издательство «Перо», 2024. – 7,2 Мб
[Электронное издание]

ISBN 978-5-00258-142-9

Сборник тезисов научных докладов включает материалы пленарных лекций и пленарных докладов, симпозиальных докладов, выступлений на заседаниях круглых столов и стендовых докладов, представленных на объединенном форуме, включавшем VI Международную конференцию ПОСТГЕНОМ'2024, XI Российский симпозиум БЕЛКИ И ПЕПТИДЫ и Российско-китайский конгресс в области наук о жизни. Тематика представленных докладов охватывает актуальные разделы системной и синтетической биологии, структурной биологии, биоорганической химии, биотехнологии и биологии растений, молекулярной биологии и смежных дисциплин. Большое внимание уделено геномным и мультиомиксным технологиям, технологиям поддержания оптимального здоровья, проблемам антибиотикорезистентности, цифровым технологиям в биомедицине, современным методам создания лекарств. Блок докладов, представленных в рамках симпозиума БЕЛКИ И ПЕПТИДЫ охватывает различные аспекты поиска, выделения и синтеза новых природных пептидов и белков. Подробно рассмотрены биологические функции и механизмы действия пептидов и белков, физико-химические методы их исследования, химия и биология ферментов, биоинженерия пептидов и белков, лекарственные средства на основе пептидов и белков и другие вопросы.

Книга рассчитана не только на специалистов, работающих в разных областях биомедицинских наук, но и на студентов, аспирантов, преподавателей и научных работников, интересующихся проблемами наук о жизни.

ISBN 978-5-00258-142-9

УДК 57
ББК 28я43

© НИИ системной биологии и медицины Роспотребнадзора, 2024
© ГНЦ ИБХ РАН, 2024
© Российское общество биохимиков и молекулярных биологов, 2024
© Коллектив авторов, 2024

МИТОХОНДРИАЛЬНАЯ НЕОРГАНИЧЕСКАЯ ПИРОФОСФАТАЗА: СТРУКТУРНЫЙ ВЗГЛЯД НА КАТАЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА И РЕГУЛЯЦИЮ

Е.В. Родина, Е.Ю. Безпалая, С.А. Курилова, Н.Н. Воробьева

Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова; НИИ физико-химической биологии им. А.Н. Белозерского
МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва

Биаллельные мутации в ядерном гене *ppa2*, кодирующем митохондриальную изоформу неорганической пирофосфатазы PPA2, вызывают серьезную дисфункцию митохондрий и приводят к кардиопатологиям [1]. Этот фермент гомологичен цитоплазматическим пирофосфатазам микроорганизмов, однако, в отличие от них, недостаточно изучен. Из данных литературы известно, что PPA2 играет важную роль в аэробном метаболизме дрожжей и животных и, возможно, способен взаимодействовать с мембранными комплексами митохондрий [2-3], однако точная метаболическая роль этого фермента до сих пор не охарактеризована. Для выяснения молекулярных основ данного заболевания необходимо более полное понимание метаболической роли PPA2, ее регуляции в клетке, а также влияния конкретных мутаций на структуру и функцию фермента. Данная работа направлена на структурную и функциональную характеристику *in vitro* рекомбинантной PPA2 человека (hPPA2) и ряда ее мутантных вариантов, соответствующих природным патогенным вариантам. Структура белка в динамике исследована для модельной структуры hPPA2 и ее мутантных вариантов методом симуляции молекулярной динамики. Анализ полученных результатов проливает свет на некоторые функциональные особенности фермента, например, формирование центра связывания субстрата в холоферменте, аллостерические эффекты, влияние патогенных мутаций на свойства PPA2 и др. В результате работы обнаружены ранее неизвестные эффекторы фермента, в числе которых NADH и глутатион, и исследованы возможные механизмы их действия. В структуре и последовательности hPPA2 проанализированы структурные детерминанты, отличающие митохондриальную изоформу от цитоплазматических пирофосфатаз, и высказаны предположения об их возможной роли.

1. Kennedy H et al. Sudden cardiac death due to deficiency of the mitochondrial inorganic pyrophosphatase PPA2. *Am J Human Genetics* 2016, 99: 674–682.
2. Lundin M, Baltscheffsky H, Ronne H. Yeast PPA2 gene encodes a mitochondrial inorganic pyrophosphatase that is essential for mitochondrial function. *J Biol Chem.* 1991, 266: 12168–12172.
3. Volk SE, Baykov AA, Kostenko EB, Avaeva SM. Isolation, subunit structure and localization of inorganic pyrophosphatase of heart and liver mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1983, 744: 127–134.

MITOCHONDRIAL INORGANIC PYROPHOSPHATASE: STRUCTURAL INSIGHT INTO CATALYTIC PROPERTIES AND REGULATION

E. Rodina, E. Bezpalaya, S. Kurilova, N. Vorobyeva

Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia; A.N. Belozersky Institute of Physico-Chemical Biology, Moscow, Russia

Biallelic mutations in the nuclear gene *ppa2* coding mitochondrial inorganic pyrophosphatase PPA2 cause serious mitochondrial disorders and lead to cardio pathology [1]. This enzyme is homologous to cytoplasmic pyrophosphatases from microorganisms but, in contrast to the latter, is poorly characterized. According to the literature data, PPA2 is essential for the aerobic metabolism in yeast and animals and can be involved in the protein complexes in mitochondrial membranes [2, 3]. However, the exact metabolic role of PPA2 is not established. Characterization of the molecular basis of this pathology requires further understanding of the metabolic role of PPA2 and its regulation in the cell, as well as how particular mutations affect PPA2 structure and function. The present work is aimed at the structural and functional characterization *in vitro* of recombinant human PPA2 (hPPA2) and a number of its mutant variants corresponding to the natural pathogenic variants. Protein structure in dynamics is studied for the model structure of hPPA2 and its mutant variants using simulation of molecular dynamics. Analysis of the results sheds light to some functional properties of the enzyme like a formation of a substrate binding site in holoenzyme, allosteric effects, effects of pathogenic mutations on PPA2 structure and function, etc. One of the results of this work is the finding of novel effectors of PPA2 including NADH and glutathione. Possible mechanisms of their action is discussed. Structure and sequence analysis of hPPA2 are analyzed to establish structural determinants of a mitochondrial isoform in comparison with cytoplasmic pyrophosphatases, and their possible role is discussed.

1. Kennedy H et al. Sudden cardiac death due to deficiency of the mitochondrial inorganic pyrophosphatase PPA2. *Am J Human Genetics* 2016, 99: 674–682.
2. Lundin M, Baltscheffsky H, Ronne H. Yeast PPA2 gene encodes a mitochondrial inorganic pyrophosphatase that is essential for mitochondrial function. *J Biol Chem.* 1991, 266: 12168–12172.
3. Volk SE, Baykov AA, Kostenko EB, Avaeva SM. Isolation, subunit structure and localization of inorganic pyrophosphatase of heart and liver mitochondria. *Biochim Biophys Acta* 1983, 744: 127–134.