

УДК 577.217.5

МОДЕЛЬ ПРОСТОРОВОЇ СТРУКТУРИ БІЛКА АІМР1/Р43 ЛЮДИНИ

© Д. М. Ложко, О. І. Корнелюк

Проведено комп'ютерне моделювання повнорозмірної структури АІМР1/р43 – компонента аміноацил-тРНК-синтетазного комплексу вищих еукаріот. Побудована модель просторової структури димеру АІМР1/р43. Методом кругового дихроїзму отримано експериментальні дані про вміст елементів вторинної структури АІМР1/р43. Визначена просторова структура АІМР1/р43 відкриває можливість проводити структурно-функціональний аналіз взаємодії з іншими біологічно важливими молекулами

Ключові слова: АІМР1/р43, цитокіни, круговий дихроїзм (КД), комп'ютерне моделювання

Computer modeling of 3D structure of full-length AIMP1/p43 – component of aminoacyl tRNA synthetase complex in higher eukaryotes, was performed. The model of the spatial structure of the dimer AIMP1/p43 was obtained. Experimental data on the content of the secondary structure of AIMP1/p43 was determined by circular dichroism method. The spatial structure of AIMP1/p43 allows to carry out structural and functional analysis of the interaction with other biologically important molecules

Keywords: AIMP1/p43, cytokines, circular dichroism (CD), computer modeling

1. Вступ

Білок АІМР1/р43 людини (Aminoacyl-tRNA synthase complex-interacting multifunctional protein 1) є ключовим компонентом мультиаміноацил-тРНКсинтетазного комплексу вищих еукаріотів [1] та складається NH₂- та COOH-кінцевих модулів, поєднаних між собою гнучкою неструктурованою амінокислотою послідовністю. АІМР1/р43 виконує ряд функцій, пов'язаних з цитокіновою активністю його самого і продукта його протеолітичного розщеплення ЕМАР II [2, 3], а також АІМР1/р43 має потужну тРНК-зв'язувальну здатність [4].

2. Літературний огляд

До сьогодні структуру повнорозмірного АІМР1/р43 не встановлено, кристалічні структури визначені тільки для N-модуля [5] послідовність D5-F80 (ProteinDataBank, код 4R3Z) та для С-кінцевого модуля – ЕМАР II [6] (ProteinDataBank, коди 1EUI, 1FLO) послідовність S147-K312. Залишається не визначена структура значної частини білката невивчена природа формування димеру, також не з'ясовано розташування N- та С-кінцевого модуля відносно один одного у просторі.

Дані щодо просторової структури є досить важливими для розуміння біологічних властивостей білка та є необхідними для встановлення механізмів взаємодії АІМР1/р43 з іншими партнерами, як у складі мультиаміноацил-тРНК синтетазного комплексу, так і у вільному стані поза меж комплексу при реалізації його неканонічних функцій.

3. Мета та задачі дослідження

Мета дослідження – встановити повнорозмірну просторову структуру АІМР1/р43 та його димеру, в даній роботі застосували методи комп'ютерного моделювання, біоінформатики та кругового дихроїзму.

Для досягнення поставленої мети були вирішені наступні задачі:

– біоінформатичне передбачення вторинної структури та неструктурованих ділянок АІМР1/р43, виходячи з його амінокислотної послідовності;

– вимірювання та аналіз КД-спектрів білка АІМР1/р43 у розчині;

– Моделювання тривимірної структури білка АІМР1/р43;

– побудова моделі просторової структури димеру АІМР1/р43.

4. Матеріали і методи дослідження

Передбачення вторинної структури та неструктурованих ділянок.

Амінокислотна послідовність білка АІМР1/р43 була отримана з банку даних UniProt (<http://www.uniprot.org>), код послідовності Q12904 (рис. 1). Пошук гомологічних послідовностей проводили з використанням сервісів ProteinBLAST (blast.ncbi.nlm.nih.gov) та NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov), а їх множинне вирівнювання – веб-сервером ClustalW2 [7]. Передбачення вторинної структури та неструктурованих ділянок АІМР1/р43, виходячи з його амінокислотної послідовності, здійснювали з використанням веб-серверів: PrDOS (Protein DisOrder prediction System) [8] та IUPred (Prediction of Intrinsically Unstructured Proteins) [9].

Вимірювання та аналіз КД-спектрів.

Спектри кругового дихроїзму рекомбінантного білка АІМР1/р43 вимірювали на дихрографі Aviv Circular Dichroism Spectrometer, Model 202 (Aviv, LakeWood N.J., США) в 30 м Мнатрій-фосфатному буфері, рН 8,0; 100 мМ NaCl; під час термостатування при температурі 25 °С в УФ діапазоні від 200 до 250 нм. Товщина кювети становила 10 мм. Для проведення аналізу КД-спектрів використали спеціалізовані веб-сервери K2D2 [10] та K2D3 [11], які дають можливість визначати вміст трьох основних типів вторинної структури – α -спіралей, β -тяжів і нерегулярної конформації.

Моделювання просторової структури.

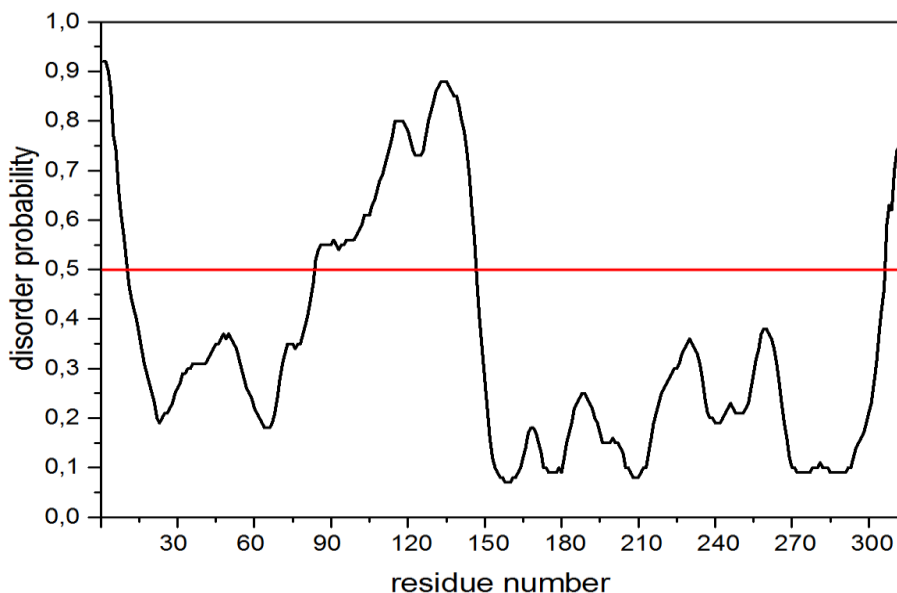
Моделювання тривимірної структури білка АІМР1/р43 було виконано за допомогою програмного пакету Modeller 9.14 [12, 13]. Мінімізація енергії та високо роздільне покращення структури отриманих 3D моделей проводились програмою ModRefiner [14]. Якість структури моделей оцінювали за допомо-

гою веб-серверів MolProbity [15] та iCing [16]. Побудова димера AIMP1/p43 виконувалась веб-серверами SymmDock [17] та Cluspro 2.0 [18]. Візуалізацію та аналіз просторової структури здійснювали у програмі UCSF Chimera [20].

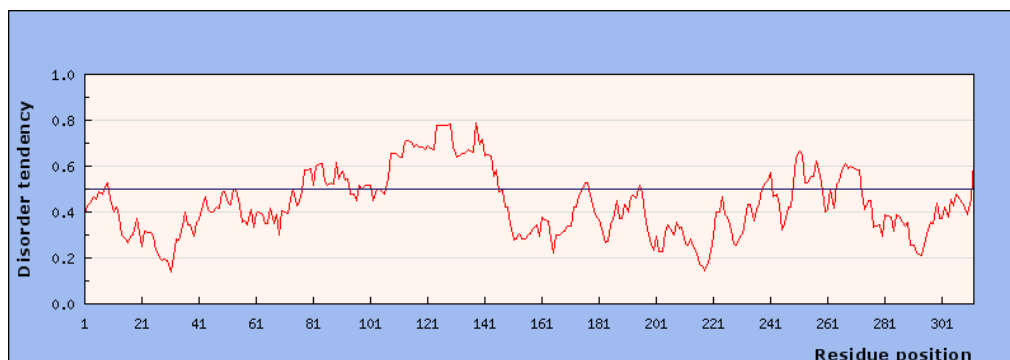
5. Результати дослідження

Аналіз амінокислотної послідовності AIMP1/p43 веб-серверами: PrDOS та IUPred виявив три най-

більш неупорядковані послідовності білка: M1-R10, T84-D146, S307-K312 (рис. 1). Послідовності M1-R10 та T84-D146 відіграють важливу структурно-функціональну роль, але для цих ділянок експериментально не встановлено координати атомів, що є свідченням їх значної конформаційної рухливості, що стосується послідовності S307-K312 тов кристалічній структурі ЕМАР II залишки G310-K312 формують бета місток, який стабілізує дану ділянку білка.



a



б

	10	20	30	40	50	60
MANNDAVLKR	LEQKGAEADQ	II EY LKQQVS	LLKEKAILQA	TLREEKLRV	ENAKLKEIE	
	70	80	90	100	110	120
ELKQELIQAE	IQNGVKQIPF	PSGTPLHANS	MVSENIQST	AVTTVSSGTK	EQIKGGTGDE	
	130	140	150	160	170	180
KKAKEKIEKK	GEKKEKQQS	IAGSADSKPI	DVSRDLRIG	CIITARKHPD	ADSLYVEEVD	
	190	200	210	220	230	240
VGEIAPRTVV	SGLVNHVPLE	QMQRNVILL	CNLKPAKMRG	VLSQAMVMCA	SSPEKIEILA	
	250	260	270	280	290	300
PPNGSVPGDR	ITFDAPFGEP	DKELNPKKKI	WEQIQPDLHT	NDECVATYKG	VPFEVKGKGV	
	310					
CRAQTMSNSG	IK					

в

Рис. 1. Передбачення неупорядкованих ділянок AIMP1/p43 за даними веб-серверів: а – PrDOS; б – IUPred; в – амінокислотна послідовність AIMP1/p43

Як правило в неструктурованих ділянках відсутня постійна вторинна структура або час життя існу-

вання вторинних елементів досить малий, що підтверджується даними кристалографічного аналізу та ЯМР

спектроскопії, тому з метою експериментального встановлення вторинної структури АІМР1/р43 у розчині, використали метод кругового дихроїзму (КД).

Вимірювання КД-спектрів АІМР1/р43 проводили у діапазоні 200–250 нм в 30 мМ натрій-фосфатному буфері, рН 8.0; 200 мМ NaCl при температурі 25 °С. Типовий отриманий спектр представлено на рис. 2. Розрахований за даними програми K2d та K3d вміст α -спіралей у структурі АІМР1/р43 становить 27.42 %, β -тяжів – 19.47 %, нерегулярних конформацій – 53.11 %.

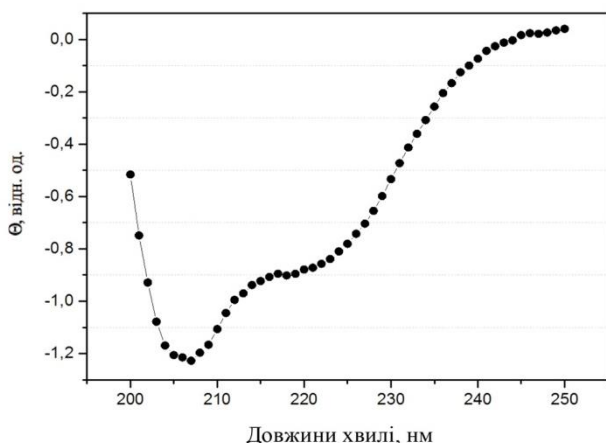


Рис. 2. Спектри КД АІМР1/р43 у розчині, при температурі 25 °С в УФ діапазоні від 200 до 250 нм, нормовані на мінімальне значення молярної еліптичності

Наступним етапом роботи було комп'ютерне моделювання повнорозмірної просторової структури білка АІМР1/р43. На початку за допомогою сервісу Protein BLAST проводили пошук гомологічних до р43 амінокислотних послідовностей білків з встановленою просторовою структурою, результати виявлено тільки кристалні структури ЕМАР ІІ – С-кінцевого модуля та структура N-модуля р43 з координатами атомів амінокислотної послідовності D5-F80, але значна частина білка залишається з невизначеною тривимірною структурою та невідомим розташуванням N- та С-кінцевого модуля відносно один одного у просторі. Структури з гомологічною послідовністю до неструктурованої ділянки Р81-Д146 білка АІМР1/р43 достатньою для моделювання – не знайдено. Тому моделювання АІМР1/р43 пакетом Modeller 9.14 проводили по двом структурним шаблонам: 1EUJ та 4R3Z. В параметри моделювання вказали на розрахунок 25 моделей з максимальним рівнем деталізації структури.

В результаті з 25 моделей відібрали 5 перших з найкращими показниками енергії, після чого проводили додатковий відбір по критеріям: найменший радіус гірації та компактність розташування N- та С-модуля відносно один одного. Отриману найкращу модель (рис. 3, а) відправляли на додатковий етап оптимізації за допомогою програми ModRefiner, після чого проводили оцінювання за допомогою веб-серверів MolProbity та iCing.

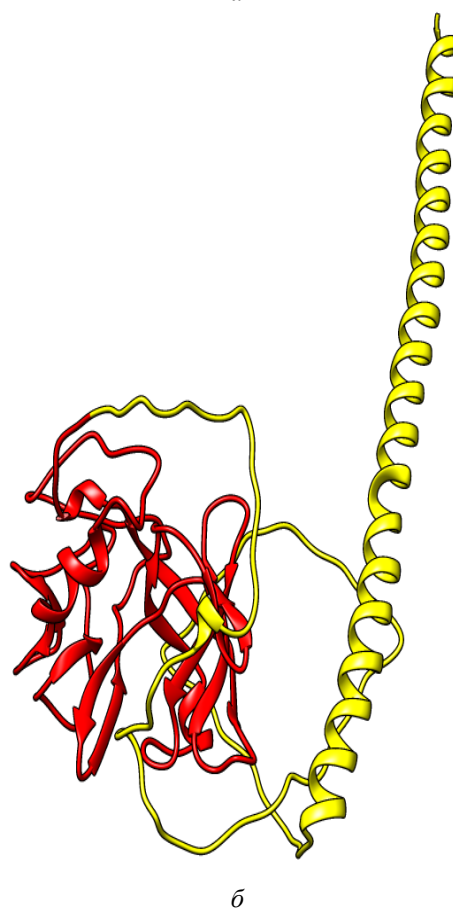
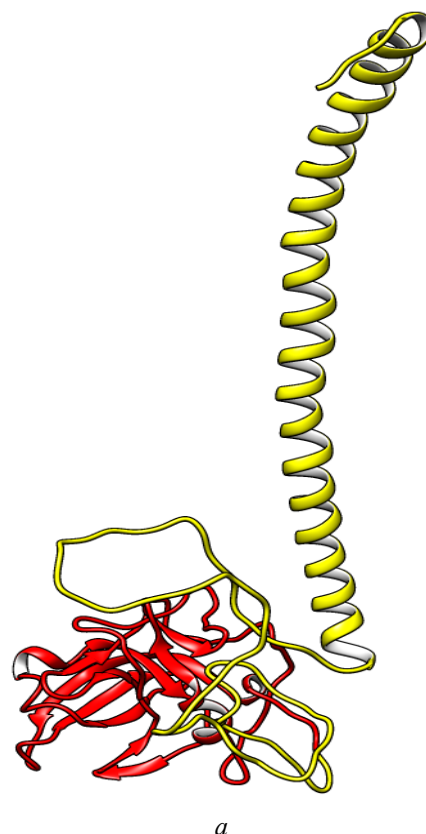


Рис. 3. Модель просторової структури АІМР1/р43: а – отримана методом комп'ютерного моделювання; б – структура АІМР1/р43 після оптимізації; N-модуль виділений жовтим кольором, С-модуль – червоним

Отриману остаточну модель просторової структури АІМР1/р43 (рис. 3, б) порівнювали за вторинною структурою з даними КД (табл. 1). В результаті моделювання, отримали модель, просторова структура якої не конфліктує з літературними даними встановленими для АІМР1/р43, так ділянки, які відповідають за цитокинові активності білка [20] є повністю експонованими до розчина, а

також сайт розчеплення еластазою по залишку D146 є доступний для фермента. Співставлення вторинних структур моделі та даних КД, дає досить близькі значення елементів вторинної структури, незначні відмінності можна пояснити тим, що у розчинні АІМР1/р43 втрачає певну структурованість в результаті значної конформаційної рухливості молекули.

Таблиця 1

Порівняння моделей р43 до оптимізації та після

	Вміст основних типів вторинної структури	Радіус гірації, (нм)
Початкова модель просторової структури АІМР1/р43	23.7 % α -спіралі, 22.1 % β -стренди, 9.9 % β -повороти, 39.7 % невпорядкована структура, 4.5 % 3–10 спіралі	34.889
Модель просторової структури АІМР1/р43 після оптимізації	25.0 % α -спіралі, 26.9 % β -стренди, 10.3 % β -повороти, 34.9 % невпорядкована структура, 2.9 % 3–10 спіралі	28.989
Експериментальні дані КД	27.42 % α -спіралі, 19.47 % β -стренди, 53.11 % невпорядкована структура	

Як відомо з літературних даних білок АІМР1 існує в клітині у вигляді димера [16] та взаємодіє з транспортними РНК у складі мультиаміноацил-тРНК синтетазного комплексу, тому наступним кроком було моделювання утворення димеру за допомогою спеціалізованих веб-серверів SymmDock та Cluspro 2.0. Побудова димера проводилась в декілька кроків. На першому етапі димер отримували з моделі АІМР1/р43 отриманої в результаті моделювання (рис. 3, б), після чого оцінювались 20 моделей та проводився відбір найкомпактнішого та кращими значеннями енергії димера.

Враховувався критерій доступності розчиннику важливих функціональних ділянок білка, відповідальних за цитокинові активності, апоптозис, проліферацію тощо. В результаті отримали модель димеру, яка найкраще відповідає заданим критеріям (рис. 4). Додатково проводили етап мінімізацію енергії з метою покращити якість моделі.

Провели аналіз інтерфейсу димеризації АІМР1/р43, щоб встановити залишки, які залучені до утворення димеру. У формуванні та стабілізації димеру приймають участь N-кінцеві залишки (1–76) обох мономерів, а також частина неструктурованих ділянок (99S-106S).

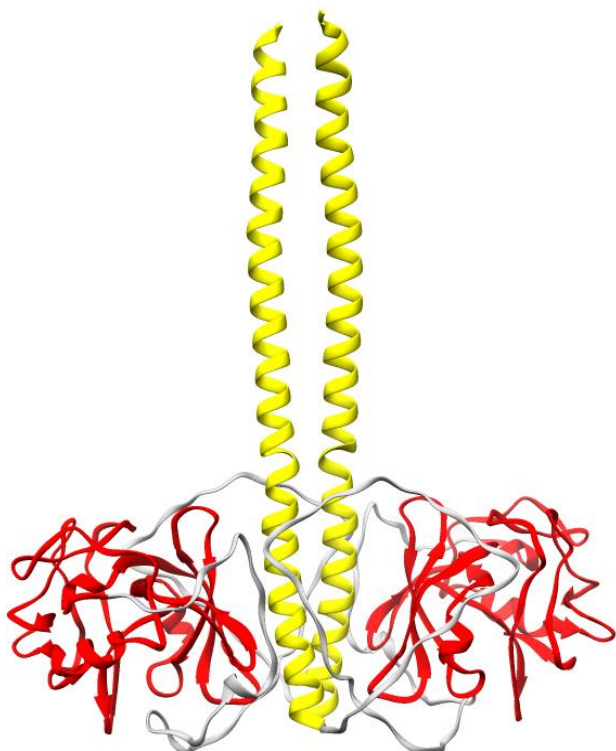


Рис. 4. Зображено модель просторової структури димеру АІМР1/р43 після оптимізації. Послідовність N-кінцевого модуля М1-Е70 виділена жовтим кольором, неструктурована ділянка І71-Д146 – сірим, послідовність С-модуля S147-К312 – червоним

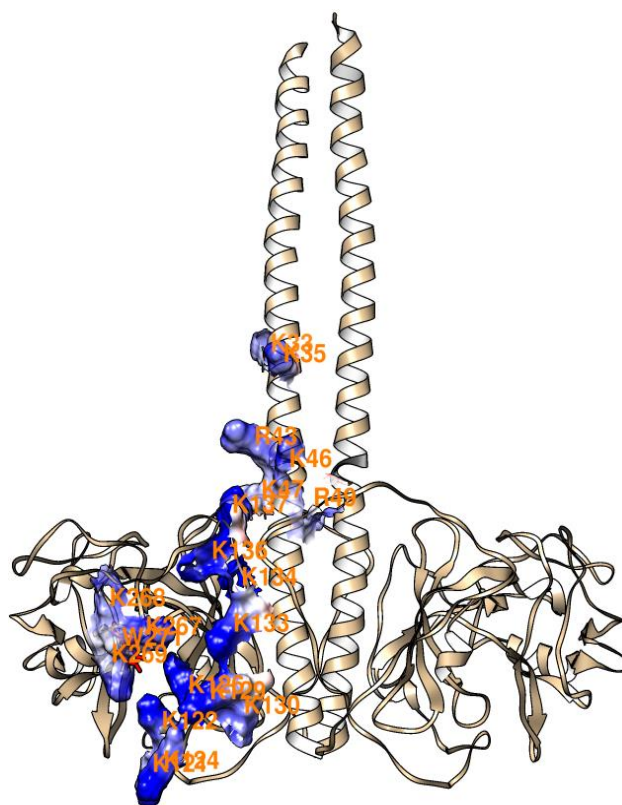


Рис. 5. Візуалізовано найбільшу позитивно заряджену поверхню на структурі АІМР1/р43

Аналіз отриманої просторової структури моделі AIMP1/p43 виявляє на поверхні білка досить значний позитивний кластер, який формується в основному ділянкою K114-K137 та NPKKK мотивом (рис. 5), де неупорядкована послідовність K114-K137 знаходиться в районі триптофанової “кишені”, але при цьому не перешкоджає виходу W271 до водного оточення. Так як AIMP1/p43 являє собою гомодимер, який складається з двох ідентичних субодиниць, тому в структурі димеру білка присутні два позитивні кластери, які розташовані в протилежних один від одного сторонах молекули. Даний результат може свідчити про існування найвигодніших ділянок для зв'язування з транспортними РНК та іншими негативно зарядженими або нейтральними молекулами на поверхні білка AIMP1/p43.

6. Висновки

Проведено комп'ютерне моделювання просторової структури AIMP1/p43 та його димеру. Експериментально розрахована вторинна структура AIMP1/p43, яка відповідає вторинній структурі отриманої нами моделі білка. Тривимірна структура AIMP1/p43 відкриває можливість проводити структурно-функціональний аналіз взаємодії з іншими біологічно важливими молекулами.

Література

1. Wolfe, C. L. Isolation and characterization of human nuclear and cytosolic multisynthetase complexes and the intracellular distribution of p43/EMAPII [Text] / C. L. Wolfe, J. A. Warrington, S. Davis, S. Green, M. T. Norcum // *Protein Science*. – 2009. – Vol. 12, Issue 10. – P. 2282–2290. doi: 10.1110/ps.03147903
2. Ivakhno, S. S. Cytokine-like activities of some aminoacyl-tRNAsynthetases and auxiliary p43 cofactor of aminoacylation reaction and their role in oncogenesis [Text] / S. S. Ivakhno, A. I. Kornelyuk // *Exp. Oncol.* – 2004. – Vol. 26, Issue 4. – P. 250–255.
3. Quevillon, S. The p43 component of the mammalian multi-synthetase complex is likely to be the precursor of the endothelial monocyte-activating polypeptide II cytokine [Text] / S. Quevillon, F. Agou, J.-C. Robinson, M. Mirande // *Journal of Biological Chemistry*. – 1997. – Vol. 272, Issue 51. – P. 32573–32579. doi: 10.1074/jbc.272.51.32573
4. Shalak, V. The EMAPII cytokine is released from the mammalian multisynthetase complex after cleavage of its p43/proEMAPII component [Text] / V. Shalak, M. Kaminska, R. Mitnacht-Kraus, P. Vandenebeele, M. Clauss, M. Mirande // *Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – Vol. 276, Issue 26. – P. 23769–23776. doi: 10.1074/jbc.m100489200
5. Fu, Y. Structure of the ArgRS-GlnRS-AIMP1 complex and its implications for mammalian translation [Text] / Y. Fu, Y. Kim, K. S. Jin, H. S. Kim, J. H. Kim, D. Wang et. al. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2014. – Vol. 111, Issue 42. – P. 15084–15089. doi: 10.1073/pnas.1408836111
6. Renault, L. Structure of the EMAPII domain of human aminoacyl-tRNAsynthetase complex reveals evolutionary dimer mimicry [Text] / L. Renault // *The EMBO Journal*. – 2001. – Vol. 20, Issue 3. – P. 570–578. doi: 10.1093/emboj/20.3.570
7. Larkin, M. A. Clustal W and Clustal X version 2.0 [Text] / M. A. Larkin, G. Blackshields, N. P. Brown, R. Chenna, P. A. McGettigan, H. McWilliam et. al. // *Bioinformatics*. – 2007. – Vol. 23, Issue 21. – P. 2947–2948. doi: 10.1093/bioinformatics/btm404
8. Ishida, T. PrDOS: prediction of disordered protein regions from amino acid sequence [Text] / T. Ishida, K. Kinoshita // *Nucleic Acids Research*. – 2007. – Vol. 35, Issue Web Server. – P. W460–W464. doi: 10.1093/nar/gkm363
9. Dosztanyi, Z. IUPred: web server for the prediction of intrinsically unstructured regions of proteins based on estimated energy content [Text] / Z. Dosztanyi, V. Csizmek, P. Tompa, I. Simon // *Bioinformatics*. – 2005. – Vol. 21, Issue 16. – P. 3433–3434. doi: 10.1093/bioinformatics/bti541
10. Perez-Iratxeta, C. K2D2: Estimation of protein secondary structure from circular dichroism spectra [Text] / C. Perez-Iratxeta, M. A. Andrade-Navarro // *BMC Structural Biology*. – 2008. – Vol. 8, Issue 1. – P. 25. doi: 10.1186/1472-6807-8-25
11. Louis-Jeune, C. Prediction of protein secondary structure from circular dichroism using theoretically derived spectra [Text] / C. Louis-Jeune, M. A. Andrade-Navarro, C. Perez-Iratxeta // *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*. – 2012. – Vol. 80, Issue 2. – P. 374–381. doi: 10.1002/prot.23188
12. Eswar, N. Comparative protein structure modeling with MODELLER [Text] / N. Eswar, B. Webb, M. A. Marti-Renom, M. S. Madhusudhan, D. Eramian, M. Shen et. al. // *Current Protocols in Protein Science*. – 2007. – P. 2.9.1–2.9.31. doi: 10.1002/0471140864.ps0209s50
13. Marti-Renom, M. A. Comparative protein structure modeling of genes and genomes [Text] / M. A. Marti-Renom, A. C. Stuart, A. Fiser, R. Sánchez, F. Melo, A. Sali // *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*. – 2000. – Vol. 29, Issue 1. – P. 291–325. doi: 10.1146/annurev.biophys.29.1.291
14. Xu, D. Improving the Physical Realism and Structural Accuracy of Protein Models by a Two-step Atomic-level Energy Minimization [Text] / D. Xu, Y. Zhang // *Biophysical Journal*. – 2011. – Vol. 101, Issue 10. – P. 2525–2534.
15. Chen, V. B. MolProbity: all-atom structure validation for macromolecular crystallography [Text] / V. B. Chen, W. B. Arendall, J. J. Headd, D. A. Keedy, R. M. Immormino, G. J. Kapral // *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*. – 2009. – Vol. 66, Issue 1. – P. 12–21. doi: 10.1107/s0907444909042073
16. Doreleijers, J. F. CING: an integrated residue-based structure validation program suite [Text] / J. F. Doreleijers, A. W. Sousa da Silva, E. Krieger, S. B. Nabuurs, C. A. E. M. Spronk, T. J. Stevens et. al. // *Journal of Biomolecular NMR*. – 2012. – Vol. 54, Issue 3. – P. 267–283. doi: 10.1007/s10858-012-9669-7
17. Schneidman-Duhovny, D. PatchDock and SymmDock: servers for rigid and symmetric docking [Text] / D. Schneidman-Duhovny, Y. Inbar, R. Nussinov, H. J. Wolfson // *Nucleic Acids Research*. – 2005. – Vol. 33, Issue Web Server. – P. W363–W367. doi: 10.1093/nar/gki481
18. Comeau, S. R. ClusPro: an automated docking and discrimination method for the prediction of protein complexes [Text] / S. R. Comeau, D. W. Gatchell, S. Vajda, C. J. Camacho // *Bioinformatics*. – 2003. – Vol. 20, Issue 1. – P. 45–50. doi: 10.1093/bioinformatics/btg371
19. Pettersen, E. F. UCSF Chimera?A visualization system for exploratory research and analysis [Text] / E. F. Pettersen, T. D. Goddard, C. C. Huang, G. S. Couch, D. M. Greenblatt, E. C. Meng, T. E. Ferrin // *Journal of Computational Chemistry*. – 2004. – Vol. 25, Issue 13. – P. 1605–1612. doi: 10.1002/jcc.20084
20. Park, S. G. Aminoacyl-tRNAsynthetase-Interacting Multifunctional Proteins (AIMPs): A Triad for Cellular Homeostasis [Text] / S. G. Park, E. C. Choi, S. Kim // *IUBMB Life*. – 2010. – Vol. 62, Issue 4. – P. 296–302. doi: 10.1002/iub.324

References

1. Wolfe, C. L., Warrington, J. A., Davis, S., Green, S., Norcum, M. T. (2009). Isolation and characterization of human nuclear and cytosolic multisynthetase complexes and the intracellular distribution of p43/EMAPII. *Protein Science*, 12 (10), 2282–2290. doi: 10.1110/ps.03147903

2. Ivakhno, S. S., Kornelyuk, A. I. (2004). Cytokine-like activities of some aminoacyl-tRNA synthetases and auxiliary p43 cofactor of aminoacylation reaction and their role in oncogenesis. *Exp. Oncol.*, 26 (4), 250–255.
3. Quevillon, S., Agou, F., Robinson, J.-C., Mirande, M. (1997). The p43 Component of the Mammalian Multisynthetase Complex Is Likely To Be the Precursor of the Endothelial Monocyte-activating Polypeptide II Cytokine. *Journal of Biological Chemistry*, 272 (51), 32573–32579. doi: 10.1074/jbc.272.51.32573
4. Shalak, V., Kaminska, M., Mitnacht-Kraus, R., Vandenabeele, P., Clauss, M., Mirande, M. (2001). The EMAPII Cytokine Is Released from the Mammalian Multisynthetase Complex after Cleavage of Its p43/proEMAPII Component. *Journal of Biological Chemistry*, 276 (26), 23769–23776. doi: 10.1074/jbc.M100489200
5. Fu, Y., Kim, Y., Jin, K. S., Kim, H. S., Kim, J. H., Wang, D. et al. (2014). Structure of the ArgRS–GlnRS–AIMP1 complex and its implications for mammalian translation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111 (42), 15084–15089. doi: 10.1073/pnas.1408836111
6. Renault, L. (2001). Structure of the EMAPII domain of human aminoacyl-tRNA synthetase complex reveals evolutionary dimer mimicry. *The EMBO Journal*, 20 (3), 570–578. doi: 10.1093/emboj/20.3.570
7. Larkin, M. A., Blackshields, G., Brown, N. P., Chen, R., McGettigan, P. A., McWilliam, H. et al. (2007). Clustal W and Clustal X version 2.0. *Bioinformatics*, 23(21), 2947–2948. doi: 10.1093/bioinformatics/btm404
8. Ishida, T., Kinoshita, K. (2007). PrDOS: prediction of disordered protein regions from amino acid sequence. *Nucleic Acids Research*, 35 (Web Server), W460–W464. doi: 10.1093/nar/gkm363
9. Dosztanyi, Z., Csizmok, V., Tompa, P., Simon, I. (2005). IUPred: web server for the prediction of intrinsically unstructured regions of proteins based on estimated energy content. *Bioinformatics*, 21 (16), 3433–3434. doi: 10.1093/bioinformatics/bti541
10. Perez-Iratxeta, C., Andrade-Navarro, M. A. (2008). K2D2: Estimation of protein secondary structure from circular dichroism spectra. *BMC Structural Biology*, 8 (1), 25. doi: 10.1186/1472-6807-8-25
11. Louis-Jeune, C., Andrade-Navarro, M. A., Perez-Iratxeta, C. (2011). Prediction of protein secondary structure from circular dichroism using theoretically derived spectra. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics*, 80 (2), 374–381. doi: 10.1002/prot.23188
12. Eswar, N., Webb, B., Marti-Renom, M. A., Madhusudhan, M. S., Eramian, D., Shen, M. et al. (2007). Comparative Protein Structure Modeling Using MODELLER. *Current Protocols in Protein Science*, 2.9.1–2.9.31. doi: 10.1002/0471140864.ps0209s50
13. Marti-Renom, M. A., Stuart, A. C., Fiser, A., Sanchez, R., Melo, F., Šali, A. (2000). Comparative Protein Structure Modeling of Genes and Genomes. *Annual Review of Biophysics and Biomolecular Structure*, 29 (1), 291–325. doi: 10.1146/annurev.biophys.29.1.291
14. Xu, D., Zhang, Y. (2011). Improving the Physical Realism and Structural Accuracy of Protein Models by a Two-Step Atomic-Level Energy Minimization. *Biophysical Journal*, 101 (10), 2525–2534. doi: 10.1016/j.bpj.2011.10.024
15. Chen, V. B., Arendall, W. B., Headd, J. J., Keedy, D. A., Immormino, R. M., Kapral, G. J. et al. (2009). MolProbity: all-atom structure validation for macromolecular crystallography. *Acta Crystallographica Section D Biological Crystallography*, 66 (1), 12–21. doi: 10.1107/s0907444909042073
16. Doreleijers, J. F., Sousa da Silva, A. W., Krieger, E., Nabuurs, S. B., Spronk, C. A. E. M., Stevens, T. J. et al. (2012). CING: an integrated residue-based structure validation program suite. *Journal of Biomolecular NMR*, 54 (3), 267–283. doi: 10.1007/s10858-012-9669-7
17. Schneidman-Duhovny, D., Inbar, Y., Nussinov, R., Wolfson, H. J. (2005). PatchDock and SymmDock: servers for rigid and symmetric docking. *Nucleic Acids Research*, 33 (Web Server), W363–W367. doi: 10.1093/nar/gki481
18. Comeau, S. R., Gatchell, D. W., Vajda, S., Camacho, C. J. (2003). ClusPro: an automated docking and discrimination method for the prediction of protein complexes. *Bioinformatics*, 20 (1), 45–50. doi: 10.1093/bioinformatics/btg371
19. Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera?A visualization system for exploratory research and analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25 (13), 1605–1612. doi: 10.1002/jcc.20084
20. Park, S. G., Choi, E. C., Kim, S. (2010). Aminoacyl-tRNA Synthetase–Interacting Multifunctional Proteins (AIMPs): A Triad for Cellular Homeostasis. *IUBMB Life*, 62 (4), 296–302. doi: 10.1002/iub.324

Дата надходження рукопису 06.09.2016

Ложко Дмитро Миколайович, молодший науковий співробітник, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, вул. Академіка Заболотного, 150, м. Київ, Україна, 03680
E-mail: d.m.lozhko@imbg.org.ua

Корнелюк Олександр Іванович, член-кореспондент НАН України, доктор біологічних наук, професор, Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, вул. Академіка Заболотного, 150, м. Київ, Україна, 03680
E-mail: kornelyuk@imbg.org.ua