Фосфоглицерат мутаза - Study #435
Подготовка к работе

18.07.2021 11:27 - Alexander Zlobin

Status:	New	**Start date:**	19.07.2021
Priority:	Normal	**Due date:**	21.09.2021
Assignee:	Anastasia Rachkova	**% Done:**	90%
Category:			
Target version:			

Description

До 15 августа

1) Собрать подборку статей о структуре и функциях фосфоглицератмутазы. Особое внимание обратить на то, было ли проведено когда-либо МД

2) Прочитать и осознать

- https://www.livecomsjournal.org/article/5957-best-practices-for-foundations-in-molecular-simulations-article-v1-0
- https://www.livecomsjournal.org/article/5067-best-practices-for-quantification-of-uncertainty-and-sampling-quality-in-molecular-simulations-article-v1-0
- 10.1038/s42254-020-0153-0
- 10.1038/s41592-019-0506-8
- https://docs.google.com/document/d/1gvLNjjTxObEgTHGwiGfsFFq418UBWSJzjmsBdd4dShI/edit?usp=sharing

Пройти туториалы:

- https://www.livecomsjournal.org/article/5068-from-proteins-to-perturbed-hamiltonians-a-suite-of-tutorials-for-the-gromacs-2018-molecular-simulation-package-article-v1-0

> *альтернативная ссылка http://www.mdtutorials.com/gmx/index.html. Для старта стоит пройти первые 2 туториала, остальные - когда будет время*

- https://www.plumed.org/doc-v2.7/user-doc/html/tutorials.html - просмотреть серию туторов 21 года (названия 21.X)

Где делать туторы по громаксу:

- Логиниться на srv
- С него логиниться на xwing
- Вбить команду module load gmx/2020.3-threadedmpi-single-cuda10.2-pm2.6.1-gpu . Теперь для вызова громакс достаточно просто вбить gmx.
- Все вопросы писать сюда (update - записать текст в нижнем поле)

Перед началом любого счета убедиться, что ресурсы не используются!
(htop - контроль за CPU, RAM
nvidia-smi - контроль за GPU)

До 1 августа

3) Собрать все структуры этого белка в pdb, выровнять, сделать понятное отображение - выделить субстраты/ингибиторы, основные остатки активного центра. Представьте, что вы делаете изображение в хороший журнал или учебник. Подготовленную сцену сохраните в виде сессии.

History

#1 - 28.07.2021 20:06 - Anastasia Rachkova

- File homo_PGM.pse added

- File burkhodelia_PGM.pse added

- % Done changed from 0 to 10

Сделала картинку для человека и для Burkholderia pseudomallei (для нее попозже исправлю ситуацию с тем, что я удалила остовы белков, а не скрыла).

#2 - 12.08.2021 20:16 - Anastasia Rachkova

- Due date changed from 15.08.2021 to 25.08.2021

#3 - 20.08.2021 17:22 - Anastasia Rachkova

- File A cofactor-dependent phosphoglycerate mutase homolog from Bacillus stearothermophilus is actually a broad specificity phosphatase.pdf added
- File Analysis of the Function of a Putative 2,3-Diphosphoglyceric Acid-Dependent Phosphoglycerate Mutase from Bacillus subtilis.pdf added
- File Cloning, expression, purification and preliminary crystallographic data for Rv3214 (EntD), a predicted cofactor-dependent phosphoglycerate mutase from Mycobacterium tuberculosis.pdf added
- File Conformation and dynamics of the C-terminal region in human phosphoglycerate mutase 1.pdf added
- File Crystal structure of human B-type phosphoglycerate mutase.pdf added
- File High Resolution Structure of the Phosphohistidine-activated Form.pdf added
- File Phosphoglycerate_mutases.pdf added
- File Regulation of Glycolytic Enzyme Phosphoglycerate Mutase-1 by Sirt1 Protein-mediated Deacetylation .pdf added
- File ReviewStructure, function, and evolution of phosphoglyceratemutases comparison with fructose-2,6-bisphosphatase, acidphosphatase, and alkaline phosphataseMark.pdf added
- File Structure and mechanism of action of a novel phosphoglycerate mutase from Bacillus stearothermophilus.pdf added
- % Done changed from 10 to 60

Собрала подборку статей (разных лет, с 1980-ых до 2010-ых), из того, что пока нашла - молекулярное моделирование проводилось для С конца, который участвует в каталитической активности.

#4 - 20.08.2021 17:25 - Anastasia Rachkova

- File Structures_of_PGAM5_Provide_Insight_into_Active_Si.pdf added
- File The role of the C-terminal region in phosphoglycerate mutase.pdf added
- File The two analogous phosphoglycerate mutases of Escherichia coli.pdf added
- File Tyr26 phosphorylation of PGAM1 provides a metabolic advantage to tumours by stabilizing the active conformation.pdf added

Сейчас буду проходить туториалы.
#Еще ссылки на статьи, чтобы не потерялись.
https://www.researchgate.net/publication/317826750_Structures_of_PGAM5_Provide_Insight_into_Active_Site_Plasticity_and_Multimeric_Assembly
https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JB.188.10.3589-3599.2006

#5 - 26.08.2021 21:47 - Anastasia Rachkova

- Due date changed from 25.08.2021 to 05.09.2021

"Structure and mechanism of action of a novel phosphoglycerate mutase from Bacillus stearothermophilus" - про iPGM, у нее другой механизм действия, но на всякий случай.
"Conformation and dynamics of the C-terminal region in human phosphoglycerate mutase 1" - С-концевой участок подвижный и, меняя свою вторичную структуру, может стимулировать переход между открытым и закрытым состояниями. В частности, остатки R116 и R117 тоже подвижны и участвуют в связывании 2,3-PG и 3-PG.

#6 - 04.09.2021 19:02 - Anastasia Rachkova

- File Purification and identification of monoubiquitin-phosphoglycerate mutase B complex from human colorectal cancer tissues.pdf added

Про фосфорилирование 26 Тирозина:
"Molecular dynamics simulation reveals how phosphorylation of tyrosine 26 of phosphoglycerate mutase 1 upregulates glycolysis and promotes tumor growth"(2017) - фосфорилирование Y26 стабилизирует PGM по сравнению с wt при связывании с 2,3-PG, особенно в остатках лейцина 18 (L18), глутаминовой кислоты 102 (E102), аланина 105 (A105), и аспарагиновой кислоты (D148). При связывании фосфорилированная PGAM образует больше (33 против 18 у wt) водородных связей с 2,3-PG, в частности образуется связь между 2,3-PG и серином 23 (S23), которая отсутствует у wt. Также новые водородные связи образуют лизин 100 (K100) и аспарагин 17 (N17), формируется и новая альфа-спираль, образованная остатками от аспарагина 99 до глицина 108. Фосфорилирование также способствует переносу фосфата на 3-PG в первой половине реакции и удалению фосфата с 2,3-PG на 2-PG во второй половине реакции.
"Tyr26 phosphorylation of PGAM1 provides a metabolic advantage to tumours by stabilizing the active conformation"(2012) - фосфорилированный тирозин 26 позволяет отрицательно заряженной глутаминовой кислоте E19 выйти из активного сайта и "уступить место" фосфору H11.
"Purification and identification of monoubiquitin-phosphoglycerate mutase B complex from human colorectal cancer tissues"(2001)-PGM_B моноубиквитинилируется в клетках рака, но непонятно, как это меняет ее функции.
Про димеры и немножко C-конец:
"Crystal structure of human B-type phosphoglycerate mutase bound with citrate"(2005) - хлорид в низких концентрациях в составе димера увеличивает каталитическую активность, а в высоких - наоборот. Фосфорилирование dPGM-B по Ser23 и Ser118 ингибирует реакцию. У dPGM-M есть две специфических мутации - Glu89Ala и Arg90Trp, так как Arg90 связывается с фосфатом субстрата, его мутация может влиять на активность.

#7 - 05.09.2021 19:17 - Anastasia Rachkova
- % Done changed from 60 to 80

Освоила статьи про моделирование и первый туториал громакса.

#8 - 05.09.2021 19:19 - Anastasia Rachkova
- Due date changed from 05.09.2021 to 09.09.2021

Пройти второй туториал и поискать статьи про стереоизомеры в активном центре фермента

#9 - 10.09.2021 00:43 - Anastasia Rachkova
- File The Design and Synthesis of N-Xanthone Benzenesulfonamides as Novel Phosphoglycerate Mutase 1 (PGAM1) Inhibitors.pdf added
- File Regulation of Glycolytic Enzyme Phosphoglycerate Mutase-1 by Sirt1 Protein-mediated Deacetylation .pdf added

"The Design and Synthesis of N-Xanthone Benzenesulfonamides as Novel Phosphoglycerate Mutase 1 (PGAM1) Inhibitors"(2018) - ура, самая свежая из всех найденных статья! - интересна тем, куда встраиваются немногие найденные ингибирующие вещества. В гидрофобный карман с остатками P123, F22, L95 и W115 встраивается бифенильная группа, карбонильная группа взаимодействует с E89, сульфамидная - с R166, а нитрогруппа кольца A - с S23 (через образование водородных связей). Опять этот серин 23, например, его фосфорилирование тоже ингибирует реакцию.
Regulation of Glycolytic Enzyme Phosphoglycerate Mutase-1 by Sirt1 Protein-mediated Deacetylation (2011)- Sirt-1 зависимое деацетилирование по лизину снижает скорость реакции PGAM. Деацетилирование Lys-251, Lys-253 и Lys-254, расположенных на C-конце (опять он), вызывает снижение эффективности работы фермента. Предполагается, что C-конец может защищать фосфогистидин от гидролиза.
А со статьями позже 2018 года все еще беда. Как и со стереоизомерами.
Второй туториал GROMAX прошла.

#10 - 10.09.2021 01:36 - Anastasia Rachkova

- File Cofactor-Independent Phosphoglycerate Mutase from Nematodes.pdf added

- File The novel PII-interactor PirC identifies phosphoglycerate mutase as key control point of carbon storage metabolism in cyanobacteria.pdf added

Только начнешь жаловаться, что все уже прочитал, так сразу что-нибудь находится еще. Но все равно не то.
"Cofactor-Independent Phosphoglycerate Mutase from Nematodes Has Limited Druggability, as Revealed by Two High-Throughput Screens" (2014) - про кофактор-независимую iPGM паразитических нематод.
"Molecular modeling, dynamics, and an insight into the structural inhibition of cofactor independent phosphoglycerate mutase isoform 1 from Wuchereria bancrofti using cheminformatics and mutational studies" (2012) - тоже ищут ингибиторы iPGM нематод.
Не в тему, но даже 2021 статья попалась!
"The novel PII-interactor PirC identifies phosphoglycerate mutase as key control point of carbon storage metabolism in cyanobacteria" (2021) - про белок-ингибитор, но тоже iPGM.

#11 - 10.09.2021 01:37 - Anastasia Rachkova

- % Done changed from 80 to 90

#12 - 14.09.2021 09:47 - Alexander Zlobin

- Due date changed from 09.09.2021 to 20.09.2021

В этом таске все же стоит попытаться найти хоть что-то про стереоселективность. Это могут быть очень древние статьи, мокрые, не важно.

#13 - 22.09.2021 00:57 - Anastasia Rachkova

- File Specificity of Phosphoglyceric Acid Mutase.pdf added

- File L-2-PG.jpg added

- Due date changed from 20.09.2021 to 21.09.2021

Чудо случилось! В одной прекрасной статье, описывающей механизм реакции на 1981 год (Structure and activity of phosphoglycerate mutase, https://www.jstor.org/stable/pdf/2395663.pdf?refreqid=excelsior%3A7dc0766cdba3f60172b8c07f4f45b85c), было наконец найдено мною сочетание слов "фосфоглицерат мутаза" и "изомер".
Итак:
"Specificity of Phosphoglyceric Acid Mutase" (1959) - L-2-PG тоже может принимать фосфат, но значительно медленнее, чем природный D-изомер. Мерили концентрацию и скорости, т.е. чисто мокрая работа.
К сожалению, пока это все.

#14 - 22.09.2021 01:09 - Anastasia Rachkova

Есть совсем древненькая статья (Meyerhof, O., and Kiessling, W., Biochem. Z., 276, 239; 280,99 (1935)), утверждающая, что в реакцию вообще вступают только D-изомеры. Но, видимо, это не совсем правда.

Files

burkhodelia_PGM.pse	1.07 MB	28.07.2021	Anastasia Rachkova
homo_PGM.pse	9.57 MB	28.07.2021	Anastasia Rachkova
Analysis of the Function of a Putative 2,3-Diphosphoglyceric Acid-Dependent Phosphoglycerate Mutase from Bacillus subtilis.pdf	89.2 KB	20.08.2021	Anastasia Rachkova
A cofactor-dependent phosphoglycerate mutase homolog from Bacillus stearothermophilus is actually a broad specificity phosphatase.pdf	469 KB	20.08.2021	Anastasia Rachkova
Cloning, expression, purification and preliminary crystallographic data for Rv3214 (EntD), a predicted cofactor-dependent phosphoglycerate mutase from Mycob	248 KB	20.08.2021	Anastasia Rachkova

Conformation and dynamics of the C-terminal region in human phosphoglycerate mutase 1.pdf	1.74 MB	20.08.2021	Anastasia Rachkova
Crystal structure of human B-type phosphoglycerate mutase.pdf	1.88 MB	20.08.2021	Anastasia Rachkova
Phosphoglycerate_mutases.pdf	532 KB	20.08.2021	Anastasia Rachkova
High Resolution Structure of the Phosphohistidine-activated Form.pdf	1.61 MB	20.08.2021	Anastasia Rachkova
Regulation of Glycolytic Enzyme Phosphoglycerate Mutase-1 by Sirt1 Protein-mediated Deacetylation .pdf	1.2 MB	20.08.2021	Anastasia Rachkova
ReviewStructure, function, and evolution of phosphoglyceratemutases: Comparison with fructose-2,6-bisphosphatase, acidphosphatase, and alkaline phosphatas	2.36 MB	20.08.2021	Anastasia Rachkova
Structure and mechanism of action of a novel phosphoglycerate mutase from Bacillus stearothermophilus.pdf	1.75 MB	20.08.2021	Anastasia Rachkova
Structures_of_PGAM5_Provide_Insight_into_Active_Si.pdf	4.96 MB	20.08.2021	Anastasia Rachkova
The role of the C-terminal region in phosphoglycerate mutase.pdf	175 KB	20.08.2021	Anastasia Rachkova
The two analogous phosphoglycerate mutases of Escherichia coli.pdf	225 KB	20.08.2021	Anastasia Rachkova
Tyr26 phosphorylation of PGAM1 provides a metabolic advantage to tumours by stabilizing the active conformation.pdf	1.3 MB	20.08.2021	Anastasia Rachkova
Purification and identification of monoubiquitin-phosphoglycerate mutase 1 complex from human colorectal cancer tissues.pdf	139 KB	04.09.2021	Anastasia Rachkova
The Design and Synthesis of N-Xanthone Benzenesulfonamides as Novel Phosphoglycerate Mutase 1 (PGAM1) Inhibitors.pdf	5.63 MB	08.09.2021	Anastasia Rachkova
Regulation of Glycolytic Enzyme Phosphoglycerate Mutase-1 by Sirt1 Protein-mediated Deacetylation .pdf	1.2 MB	09.09.2021	Anastasia Rachkova
Cofactor-Independent Phosphoglycerate Mutase from Nematodes.pdf	2.79 MB	09.09.2021	Anastasia Rachkova
The novel PII-interactor PirC identifies phosphoglycerate mutase as key control point of carbon storage metabolism in cyanobacteria.pdf	1.57 MB	09.09.2021	Anastasia Rachkova
Specificity of Phosphoglyceric Acid Mutase.pdf	688 KB	21.09.2021	Anastasia Rachkova
L-2-PG.jpg	12 KB	21.09.2021	Anastasia Rachkova