

**Структурный анализ белковых центров связывания кофермента
тиаминдифосфата**

Алешин Василий Алексеевич

Студент (специалист)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Факультет
биоинженерии и биоинформатики, Москва, Россия

E-mail: Aleshin_Vasily@mail.ru

Тиаминдифосфат (ТДФ) - производное тиамина (витамина В1), является коферментом белков, катализирующих спектр реакций распада и образования С-С связей. Разнообразие и метаболическое значение этих реакций обуславливает интерес к использованию ТДФ-зависимых ферментов в «зеленой» биотехнологии и как мишеней для создания антибиотиков. В связи с этим целью работы было определить структурные группы ТДФ-зависимых ферментов и особенности связывания в них ТДФ.

Для анализа использовали кристаллические структуры и последовательности ТДФ-зависимых ферментов, принадлежащих к 4 из 6 номенклатурных классов (ЕС 1-4). Пространственным выравниванием кофермента и его белкового окружения подтверждено, что во всех центрах коферментного связывания ТДФ принимает напряженную V-конформацию, стабилизируемую ключевыми консервативными остатками ферментов. Вместе с тем обнаружены специфические черты в четырех ТДФ-связывающих петлях, коррелирующие с наличием стэкинга между остатком Phe и аминопиримидиновым кольцом ТДФ. Петли 1 и 2, расположенные по обе стороны аминопиримидинового кольца, при наличии стэкинга удалены от ТДФ и менее упорядочены. Петли 3 и 4, расположенные вблизи тиазолиевого кольца и фосфатов ТДФ, при наличии стэкинга не структурированы и предоставляют для связывания лишь отдельные остатки His или Tyr. Напротив, в отсутствие стэкинга все четыре рассмотренные петли жестко фиксируют ТДФ в сайте связывания. Охарактеризованные структурные особенности ТДФ-связывающих центров позволяют разделить ТДФ-зависимые белки на две группы. Для первой характерно наличие стэкинга аминопиримидинового кольца ТДФ с остатком Phe и возможность конформационной подвижности кофермента. Во второй группе, несмотря на отсутствие стэкинга, кофермент зафиксирован плотнее за счет упорядоченной структуры ТДФ-связывающих петель. Среди последних выделяется подгруппа ферментов, использующих в качестве акцептора электронов Fe-S кластеры. Их петля 3, взаимодействующая с тиазолиевым кольцом и фосфатом ТДФ, участвует в образовании 4Fe-4S кластера за счет консервативного остатка Cys, отсутствующего у других ТДФ-зависимых ферментов. Петля 1, включающая стабилизирующий V-конформацию остаток между кольцами ТДФ, не взаимодействует с аминопиримидиновым кольцом. Его положение в этом случае стабилизирует замена консервативного Gly на Ile в петле 2. За исключением Fe-S-содержащих ТДФ-зависимых оксидоредуктаз с их структурными особенностями, анализ показал независимость деления белков на группы по структуре их ТДФ-связывающих центров от номенклатурного класса катализируемой реакции. Обнаруженные особенности коферментных центров могут быть использованы для создания антибиотиков.

Слова благодарности

Автор выражает благодарность научному руководителю Виктории Ивановне Буник за деятельное участие и терпение. Работа поддержана договором 182-MRA со Сколковским институтом науки и технологий.