

Роль СН- π стэкингových взаимодействий в связывании белков с олигосахаридами

Научный руководитель – Аржаник Владимир Константинович

Тулаева Екатерина Романовна

Абитуриент

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Специализированный учебно-научный центр (факультет), Кафедра биологии, Москва, Россия

E-mail: daf.buslaeva.00@mail.ru

Взаимодействия между углеводами и белками играют огромную роль в молекулярной биологии и, как следствие, в медицине - ингибирование или активация связывания между ними может помочь контролировать течение болезни и ускорить лечение. Но чтобы воздействовать на биологический процесс, необходимо понимать его молекулярный механизм, в основе которого лежит взаимодействие элементарных на данном уровне единиц - функциональных химических групп. Строение и функции водородных связей между гидроксильными группами сахаридов и полярными остатками аминокислот хорошо известны, но роль, например, ароматических боковых цепей в связывании до сих пор не ясна до конца.

В настоящее время проводится множество исследований углеводно-ароматических взаимодействий: эксперименты с участием модельных систем, в частности, расчётные исследования; изучение структуры синтезированных гликопептидов со специфическими межмолекулярными взаимодействиями; анализ систем малых молекул с помощью ЯМР. Было установлено, что углеводно-ароматические взаимодействия весьма важны, но неясно, каким образом они устроены. В частности, была предложена модель, основанная на электронных взаимодействиях, однако в процессе исследований выяснилось, что они не всегда играют главную роль. Решение этих вопросов будет способствовать пониманию и прогнозированию особенностей белково-сахаридных комплексов.

Структурный биоинформатический анализ позволяет изучать белково-углеводные взаимодействия непосредственно на атомном уровне. На сегодняшний день такие исследования проводятся для отдельных белков или небольших групп. Количественный и качественный анализ в определённых классах белков позволил бы выявить общие принципы белково-олигосахаридных взаимодействий, если они существуют.

Цель: выяснить роль стэкингového взаимодействия в связывании белков различных типов с полисахаридами.

Задачи:

- 1) Проанализировать 2 группы белков (антитела и гликозилтрансферазы), которые имеют различные функции (сильное связывание и связывание для катализа соответственно) и их связывание с лигандом по типу углевод-ароматический (СН- π) стэкинг.
- 2) Сравнить связи различных типов белков с олигосахаридами и выявить основные взаимодействия.
- 3) Провести анализ полученных данных.

Методы:

- 1) Исследование трёхмерных структур изучаемых молекул и их взаимодействий с помощью программы PyMOL.

- 2) Статистическая обработка полученных данных (включая нормализацию по лигандам разного размера).

Результаты:

Было проанализировано 294 структуры комплексов белок-олигосахарид (83 для антител и 291 для гликозилтрансфераз). В структурах антител было найдено всего два связывания по типу СН- π стекинга, а у гликозилтрансфераз он встречался практически постоянно. При этом, в активном центре антител есть ароматические аминокислоты - это говорит о том, что отсутствие стекинг-взаимодействий обусловлено функцией белка, а не следует из особенностей первичной структуры. Также, для сравнения типов взаимодействий, были проанализированы водородные связи в этих белково-сахаридных комплексах.

Отсутствие стекинга и большее в среднем количество водородных связей на мономер у антител, скорее всего, обусловлено необходимостью прочно связать лиганд, что говорит об относительно малом вкладе СН- π -стекинга в энергию взаимодействия. С другой стороны, часто встречаемый, в том числе и в ущерб образованию новых водородных связей, стекинг в гликозилтрансферазах обусловлен необходимостью катализировать химическую реакцию, для которой необходима правильная пространственная ориентация реакционных групп.

Источники и литература

- 1) Carbohydrate-aromatic interactions in proteins. Kieran L. Hudson, Gail J. Bartlett, Roger C. Diehl, Jon Agirre, Timothy Gallagher, Laura L. Kiessling, and Derek N. Woolfson. – Journal of the American Chemical Society. – 2015. – Т. 137. – №. 48. – С. 15152-15160.
- 2) Effects of Essential Carbohydrate/Aromatic Stacking Interaction with Tyr100 and Phe259 on Substrate Binding of Cyclodextrin Glycosyltransferase from Alkalophilic Bacillus sp. 1011. Keiko Haga, Ryuta Kanai, Osamu Sakamoto, Masanobu Aoyagi. – The Journal of Biochemistry. – 2003. – Т. 134. – №. 6. – С. 881-891.