

Поиск структурных детерминант подсемейств семейства I растворимых неорганических пирофосфатаз

Роцин Константин Дмитриевич

Студент (бакалавр)

Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина, Москва, Россия

E-mail: engineinsock@gmail.com

Растворимые неорганические пирофосфатазы семейства I (РРазы) являются важным объектом для изучения в биохимии и молекулярной биологии с целью разработки новых лекарственных соединений. [1] Несмотря на то, что ферменты данного семейства хорошо изучены, в литературе представлено мало данных об их систематике и структурных особенностях. [2] Неорганическая пирофосфатаза из *Mycobacterium tuberculosis* (Mt-РРаз) является потенциальной мишенью для разработки противотуберкулезных соединений и популярным объектом для фундаментальных исследований. [3]

В настоящем исследовании мы используем инструменты биоинформатики для поиска структурных детерминант подсемейств семейства I растворимых неорганических пирофосфатаз и выявления структурных особенностей Mt-РРазы. Мы использовали пакет программ разработанных в Московском государственном университете: Mustguseal platform и Zebra2 web-server, а также сопутствующие программы. [4]

Было отобрано 32 трёхмерных структур РРаз из различных организмов. С помощью Mustguseal на основании этих структур был получен массив из 5186 последовательностей. По ним было построено структурно-обоснованное выравнивание. На основании выравнивания массив был разбит на кластеры с помощью Zebra2. Кластер, содержащий Mt-РРазу также был структурирован с помощью Zebra2.

По результатам кластеризации Mt-РРазы попала в кластер, содержащий также белки неорганическая пирофосфатаза из *Thermus Thermophilus* (2PRD), и неорганическая пирофосфатаза из *Mycobacterium leprae* (4ECP). В один из прочих кластеров попал хорошо изученный белок из *Escherichia coli* (Ec-РРаз), который сильно отличается по свойствам от Mt-РРазы. [5] Было обнаружено 42 семейно-специфичных позиции. Анализ трёхмерных структур Mt-РРазы и Ec-РРазы показал, что найденные с помощью Zebra2 семейно-специфичные позиции могут играть важную роль в формировании свойств данных ферментов.

Полученные результаты могут быть использованы для разработки селективных ингибиторов Mt-РРазы. Результаты работы позволяют обнаружить прежде неописанные отклонения структура-свойство в семействе I РРаз.

Источники и литература

- 1) 1. Kajander T., Kellosalo J., Goldman A. Inorganic pyrophosphatases: one substrate, three mechanisms //FEBS letters. 2013. №587(13). p. 1863-1869.
- 2) 2. Samygina V. R. Inorganic pyrophosphatases: structural diversity serving the function //Russian Chemical Reviews. 2016. №85(5). p. 464.
- 3) 3. Vijayan M. Structural biology of mycobacterial proteins: the Bangalore effort. // Tuberculosis (Edinb). 2005. №85(5-6). p. 357-66.

- 4) 4. Suplatov D. et al. Zebra2: advanced and easy-to-use web-server for bioinformatic analysis of subfamily-specific and conserved positions in diverse protein superfamilies //Nucleic acids research. 2020. №48(W1). p. W65-W71.
- 5) 5 Romanov R. S. et al. Effect of structure variations in the inter-subunit contact zone on the activity and allosteric regulation of inorganic pyrophosphatase from Mycobacterium tuberculosis //Biochemistry (Moscow). 2020. №.85(3). p. 326-333.