

МУТАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ПРОТОННЫХ ПОЛУКАНАЛОВ F_oF₁-АТФ СИНТАЗЫ

Ивонцин Л.А., Машковцева Е.В.¹, Нарциссов Я.Р.²

НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии, Россия, 115404, Москва, ул. 6-ая
Радиальная 24/14, +74953274987, ivontsin@icmph.ru

¹ФГАОУ ВО "Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет
им. Н.И. Пирогова" МЗ РФ, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова 1, +74954345582,
elenamash@gmail.com

²Группа биомедицинских исследований, БиДиФарма ГмбХ, Германия, 22962, Зик, ул.
Бюльтбек 5, +49410787790, yn_brg@icmph.org

Появление структурных данных F_oF₁-АТФ синтазы различных организмов, полученных с помощью методов криоэлектронной микроскопии, в последнее десятилетие привели к более полному пониманию молекулярных механизмов реакции синтеза/гидролиза АТФ, а также вращения олигомера из с-субъединиц в липидном бислое. Это также позволило получить ряд структурных моделей протонных полуканалов, проливающих свет на механизм транспорта. Однако, точная траектория движения протонов до сих пор не установлена, и ряд вопросов по этому процессу остается нерешенным. В частности, новые данные не внесли полной ясности в понимание того, как протон перемещается внутри канала и какие именно аминокислотные остатки оказывают влияние на его движение.

Наши предыдущие исследования методом молекулярной-динамики привели к уточнению структуры протонных полуканалов. Установлено, что входной полуканал имеет сложную структуру с входом в виде водной лакуны и консервативной цепью переноса протона около сAsp61. При этом выходной полуканал представляет собой просто водную полость, через которую протон может легко перемещаться in bulk. Определены области локализации трех кластеров молекул воды (W1-W3), необходимых для замыкания цепи переноса протона. Кроме того, была описана сеть полярных аминокислотных остатков и молекул воды, которые оказывают существенное влияние на транспорт протонов.

Для анализа роли конкретных аминокислот в процессе протонного транспорта был проведен мутационный анализ с использованием молекулярно-динамического моделирования мембранной части F_oF₁-АТФ синтазы из *E. coli* [PDB ID: 6VWK], встроенной в липидный бислой и водную среду. Были исследованы 15 различных мутаций аминокислотных остатков а- и с-субъединиц.

Результаты мутационного анализа показывают, что замены многих консервативных полярных аминокислот приводят лишь к частичной потере протонной проводимости. Эти наблюдения позволяют предположить, что функция этих остатков заключается не только в прямом переносе протонов, но и в поддержании гидрофильной среды внутри полуканалов. Возможно, такая роль аминокислотных остатков позволяет различным организмам использовать уникальные наборы полярных остатков для формирования своих протонных полуканалов, и их изменчивость предполагает гибкий механизм переноса протонов в высокоэффективной макромолекулярной машине.