

Структурные основы связывания аллостерических активаторов лейцина и АДФ с глутаматдегидрогеназой млекопитающих

Алешин Василий Алексеевич

Кандидат наук

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, НИИ физико-химической биологии имени А.Н.Белозерского, Москва, Россия

E-mail: Aleshin_Vasily@mail.ru

Глутаматдегидрогеназа (ГДГ) является важным ферментом метаболизма глутамата, ключевого возбуждающего нейромедиатора и молекулы, связывающей метаболизм углерода и азота. Несмотря на то, что ГДГ является одним из первых ферментов, у которых была обнаружена аллостерическая регуляция [1], до сих пор актуальна проблема структурной характеристики аллостерических сайтов ГДГ, особенно с учетом наличия двух изоферментов ГДГ у человека [2]. До недавнего времени среди комплексов ГДГ млекопитающих с аллостерическими активаторами были доступны только структуры с АДФ с низким (3,5 Å) разрешением. Стремясь расширить понимание структурных основ аллостерической активации ГДГ, для которой большое значение может иметь ацетилирование остатков лизина белка [3], мы использовали ГДГ быка в качестве модели.

Впервые удалось расшифровать структуру ГДГ млекопитающих в тройном комплексе с активаторами лейцином и АДФ, закристаллизованными вместе с ионом калия - с разрешением 2,45 Å (PDB ID: 8AR7) [4]. Также удалось существенно улучшить разрешение комплекса ГДГ с АДФ - до 2,4 Å (PDB ID: 8AR8). Тройной комплекс с лейцином и АДФ отличается от бинарного комплекса с АДФ конформацией С-концевого участка ГДГ, участвующего в связывании лейцина и взаимодействии субъединиц фермента. Обнаруженный в ГДГ быка сайт связывания калия может опосредовать взаимодействие между сайтами связывания лейцина и АДФ. Новые структурные данные улучшили понимание роли ацетилирования ГДГ в регуляции ее активности. Таким образом, полученные результаты дают новое представление о механизмах активации ГДГ лейцином и АДФ.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №20-54-7804 и стипендии имени М.В. Остроградского для аспирантов (2020 г.) от посольства Франции в Москве.

Источники и литература

- 1) Talal, N., and Tomkins, G. M. (1964) Allosteric Properties of Glutamate Dehydrogenases from Different Sources, *Science*, 146, 1309-1311, doi: 10.1126/science.146.3649.1309.
- 2) Bunik, V., Artiukhov, A., Aleshin, V., and Mkrtchyan, G. (2016) Multiple Forms of Glutamate Dehydrogenase in Animals: Structural Determinants and Physiological Implications, *Biology*, 5, doi: 10.3390/biology5040053.
- 3) Aleshin, V. A., Mkrtchyan, G. V., Kaehne, T., Graf, A. V., Maslova, M. V., and Bunik, V. I. (2020) Diurnal regulation of the function of the rat brain glutamate dehydrogenase by acetylation and its dependence on thiamine administration, *Journal of neurochemistry*, 153, 80-102, doi: 10.1111/jnc.14951.
- 4) Aleshin, V. A., Bunik, V. I., Bruch, E. M., and Bellinzoni, M. (2022) Structural Basis for the Binding of Allosteric Activators Leucine and ADP to Mammalian Glutamate Dehydrogenase, *International journal of molecular sciences*, 23, doi: 10.3390/ijms231911306.