

Практикум 1. PyMol, знакомство.

1. Введение.

Серин-треониновые протеинкиназы представляют собой класс ферментов, катализирующих реакцию переноса γ -фосфатов с молекулы АТФ (или ГТФ) на гидроксильную группу бокового радикала серина или треонина в составе белков.

В практикуме будет рассматриваться структура серин-треониновой протеинкиназы **Haspin** (haploid germ cell-specific nuclear protein kinase) в комплексе с туберцидином (рис.1).

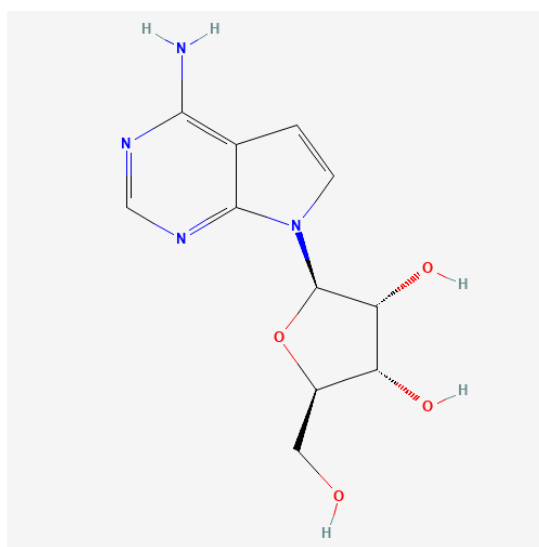


Рис.1. Структура туберцидина. PubChem CID: [6245](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Tubercidin)

Первоначально фермент и его мРНК были выделены из мужских половых клеток [1]. Позже его наличие было показано в различных других тканях со значительным уровнем клеточной пролиферации и дифференцировки. На данный момент известен только один нативный субстрат этого фермента - гистон H3. Во время митоза Haspin фосфорилирует гистон H3 по третьему треонину (H3T3 ph). Было показано, что нарушение регуляции экспрессии Haspin приводит к неправильному ходу митоза [2].

В недавних исследованиях было показано, что уровень экспрессии Haspin в различных типах раковых тканей (поджелудочной железы, мочевого пузыря, яичников, молочной железы) выше, чем в здоровых клетках. На данный момент существуют работы, которые свидетельствуют о подавлении пролиферации раковых тканей при воздействии на них ингибиторами протеинкиназы Haspin [2]. В связи с тем, что Haspin имеет не типичную для протеинкиназ структуру, а также вероятно важен для развития раковых опухолей,

рассматриваемый фермент считается перспективной мишенью для антираковой терапии.

Как уже было сказано ранее, структура Haspin сильно отличается от типичной структуры ферментов класса протеинкиназ. Haspin лишен консервативного мотива связывания АТФ/ Mg^{2+} Asp-Phe-Gly (DFG), который заменен на Asp-Tyr-Thr (DYT), а также лишен мотива Ala-Pro-Glu (APE).

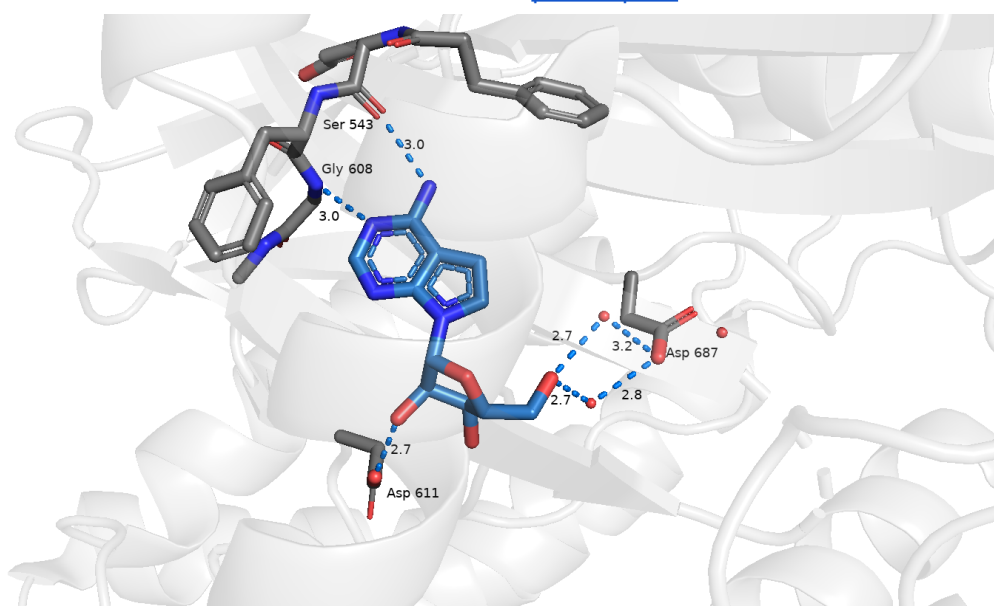
В статье, авторы которой получили рассматриваемую в практикуме структуру Haspin с лигандом (PDB: [6q38](#)) изучается влияние галогенных групп в составе производных туберцидина на эффективность удерживания ингибитора в сайте связывания АТФ [3].

Рассмотрим, за счет каких взаимодействий происходит связывания протеинкиназы с туберцидином.

2. Анализ структуры haspin в комплексе с туберцидином в PyMol

PyMol сессию можно найти по этой ссылке: [prakl.pse](#)

For Educational Use Only



■

Рис. 2. Сайт связывания Haspin с туберцидином. Голубым цветом обозначены водородные связи. С-атомы туберцидина также покрашены в голубой цвет для наглядности.

На рисунке 2 представлен сайт связывания Haspin с туберцидином, с обозначенными взаимодействиями, которые мне удалось обнаружить. Все они представляют из себя водородные связи. Некоторые из них (взаимодействие гидроксильной группы с Asp 687) опосредованы водой.

3. Выводы

Судя по всему, удержание туберцидина в сайте связывания Haspin удерживается по большей части за счет водородных связей.

4. Список литературы

1. Tanaka, H. et al. (1994) Isolation and characterization of cDNA clones specifically expressed in testicular germ cells. FEBS Lett. 355, 4–10
2. Structure and functional characterization of the atypical human kinase haspin. Jeyanthi Eswaran, Debasis Patnaik.
3. Halogen-Aromatic π Interactions Modulate Inhibitor Residence Times. Heroven, C., Georgi, V., Ganotra, G.K., Brennan, P., Wolfreys, F., Wade, R.C., Fernandez-Montalvan, A.E., Chaikuad, A., Knapp, S.(2018) Angew Chem Int Ed Engl 57: 7220-7224