

АТФсинтаза КАК МОЛЕКУЛЯРНАЯ МИШЕНЬ ПРИ РАЗРАБОТКЕ НОВОГО КЛАССА ЛЕКАРСТВ И ПЕСТИЦИДОВ

Золотарева Е.К.

Институт ботаники им. М. Холодного НАН Украины, Киев, Украина

АТФ-синтаза (ЕС 3.6.3.14) - мембранный энзиматический комплекс, осуществляющий синтез/гидролиз АТФ, сопряженный с трансмембранным переносом протонов в хлоропластах, митохондриях и бактериях. Он состоит из встроенной в мембрану гидрофобной части F_0 , обеспечивающей трансмембранный перенос протонов, и гидрофильной каталитической части - фактора сопряжения F_1 . F_1F_0 -АТФ-синтаза функционирует как наномашина - наноразмерный электродвигатель, статор которого погружен в мембранную часть комплекса, а каталитические субъединицы F_1 подобно ротору вращаются в процессе синтеза и гидролиза АТФ.

Структуры протонных АТФ-синтаз из разных организмов очень похожи, однако митохондриальная F_1F_0 -АТФ-синтаза отличается от фермента прокариотов наличием дополнительных субъединиц в подкомплексе статора, соединенных с внешними α -спиралями каталитических субъединиц. Эти тонкие структурные различия между одним и тем же энзиматическим комплексом бактерий и митохондрий могут быть использованы (и уже используются) для разработки нового класса лекарств и пестицидов [1] и имеют решающее значение с точки зрения использования АТФ-синтазы в качестве мишени для лекарственных средств в селективной борьбе с патогенами без влияния на организм хозяина. Из-за того, что внутриклеточный пул АТФ пополняется главным образом за счет F_1F_0 -АТФ-синтаз, подавление их активности несовместимо с жизнью в аэробных условиях. С другой стороны, недавно показана ключевая роль F_1F_0 -АТФ-синтаз в индукции апоптоза - клеточной смерти. Таким образом, центральная роль этого ферментного комплекса в энергетическом обеспечении жизнедеятельности расширяет потенциальную возможность использования фермента в качестве мишени для уничтожения нежелательных клеток или, при предотвращении апоптоза, для предотвращения гибели клеток, вызванной некоторыми патологиями, которые еще плохо поддаются лечению. Любое натуральное или синтетическое соединение, которое нацелено на комплекс F_1F_0 -АТФ-синтазы и модулирует его каталитическую активность, потенциально может быть использовано в терапии для противодействия развитию патогенных микроорганизмов, при условии, что оно способно различать эукариотическую и прокариотическую F_1F_0 -АТФ-синтазы. Несмотря на то, что известно, что более 300 природных и синтетических молекул, связывающихся с F_1F_0 или ингибирующих этот комплекс [2], сравнительное изучение их участия в регуляции энергетического обмена в организмах различного происхождения началось лишь недавно [1].

Поскольку АТФ-синтаза является обратимой АТФазой, и направленная стимуляция её гидролитической активности может быть одним из подходов к изменению энергетического баланса клетки. В предварительных исследованиях мы показали, что в зависимости от концентрации некоторых сульфаниламидных соединений, активность F_1 -АТФазы может как стимулироваться, так и подавляться. Рассматриваются пути активации гидролитической активности F_1F_0 как одного из подходов к созданию нового класса лекарственных препаратов и пестицидов.

Библиографические ссылки

1. Ahmad Z., Hassan S.S., Azim S.A Therapeutic Connection between Dietary Phytochemicals and ATP Synthase // Current medicinal chemistry. 2017. Vol. 24, №35. P. 3894–3906.
2. Hong, S.; Pedersen, P. L. ATP Synthase and the Actions // Microbiol. Mol. Biol. Rev. 2008. Vol.72. P. 590–641.