

# ДИНАМИКА ПОЛИПЕПТИДНОЙ ЦЕПИ РИБОСОМ-ИНАКТИВИРУЮЩЕГО БЕЛКА ТРИХОБАКИНА ПО ДАННЫМ $^{15}\text{N}$ РЕЛАКСАЦИОННОЙ ЯМР СПЕКТРОСКОПИИ

**Е. В. Бритикова<sup>1</sup>, В. В. Бритиков<sup>1</sup>, Э. В. Бочаров<sup>2</sup>, С. А. Усанов<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup>ФГУБ Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук, Москва, Российская Федерация

Рибосом-инактивирующий белок 1-го типа трихобакин (ТВК) был клонирован из *Trichosanthes sp. Backan 8-98* и получен в рекомбинантной форме [1]. ТВК обладает потенциальной противоопухолевой активностью, способен эффективно ингибировать рост раковых клеточных линий человека и рост опухолевых тканей в моделях животных [2]. ТВК ингибирует процесс трансляции в бесклеточной системе на основе лизата ретикулоцитов кролика с феноменальной эффективностью ( $\text{IC}_{50}$  – 3.5 пМ). Таким образом, ТВК выступает в качестве перспективного кандидата для создания лекарственного препарата для таргетной противоопухолевой терапии. Для усовершенствования структуры ТВК методами белковой инженерии с целью увеличения таргетных противоопухолевых свойств, без значительного воздействия на результирующую ингибирующую активность, в первую очередь необходимо детально изучить структурно-динамические детерминанты, обуславливающие его функционирование на атомарном уровне. Важным параметром, связывающим структуру с функцией белковой молекулы, является внутренняя динамика полипептидной цепи.  $^{15}\text{N}$  релаксационный ЯМР анализ является мощным методом для изучения скоростей вращательной диффузии белка и внутренней динамики цепи на пико-наносекундном и микро-миллисекундном временном интервале [3].

В данной работе мы с использованием  $^{15}\text{N}$  релаксационной ЯМР спектроскопии определили основные параметры ( $R_1$ ,  $R_2$ ,  $\{^1\text{H}\}$ - $^{15}\text{N}$  ЯЭО) ядерной релаксации векторов NH связей основной полипептидной цепи ТВК. С использованием расширенного формализма Липари-Сабо был определен анизотропный тензор вращательной диффузии и рассчитаны параметры внутренней динамики NH векторов для 221 остатка цепи ТВК. Время глобальной вращательной корреляции ( $\tau_c$ ) для ТВК при температуре 30 °C и pH 6.8 составило 13.05 нс. Среднее значение параметра порядка ( $S^2$ ), который отражает амплитуду движений NH векторов на пс – нс временном интервале, составило 0.8, что характерно для высокоструктурированных белков. Значительное уменьшение  $S^2$  по сравнению со средним значением наблюдается в области C-конца ТВК. Полученные локальные значения  $S^2$ , соответствующие времена корреляции ( $\tau_{\text{loc}}$ ) или непосредственно исходные параметры  $^{15}\text{N}$  релаксации, представляют значительный интерес, так как необходимы для дальнейшей экспериментальной валидации результатов моделирования молекулярной динамики ТВК при использовании различных силовых полей.

Работа выполнена при поддержке БРФФИ (грант № X23РНФ-091) и РФФ (грант № 23-44-10021).

### Библиографические ссылки

1. Backbone and side-chain chemical shift assignments for the ribosome-inactivating protein trichobakin (TBK) / V. V. Britikov [et al.] // *Biomolecular NMR Assignments*. 2020. Vol. 14. P. 55–61.
2. *In vitro* and *in vivo* anti-tumor effect of Trichobakin fused with urokinase-type plasminogen activator ATF-TBK / D. D. Pham [et al.] // *Molecular Biology Reports*. 2024. Vol. 51, iss. 1. P. 130.
3. Kovermann M., Rogne P., Wolf-Watz M. Protein dynamics and function from solution state NMR spectroscopy // *Quarterly reviews of biophysics*. 2016. Vol. 49. P. e6.