

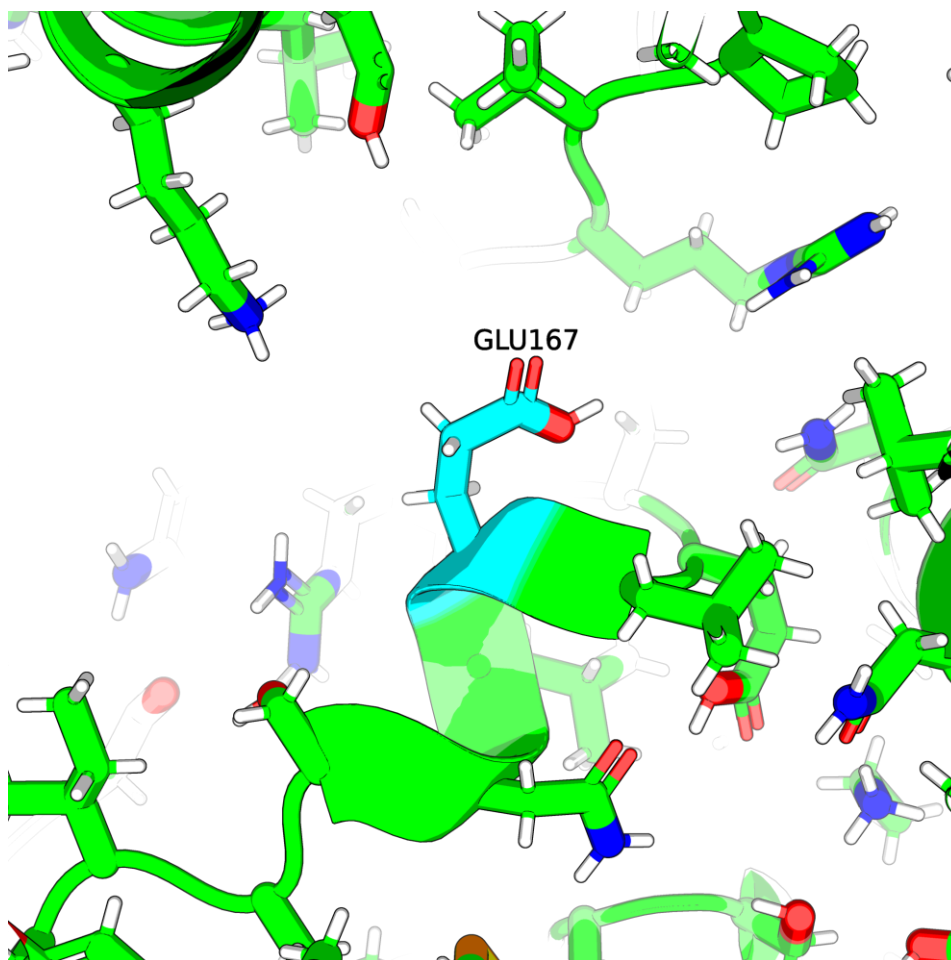
Практикум 5

Задание 1

В данном практикуме необходимо проверить корректность работы алгоритма PROPKA на структуре бета-лактамазы KPC-2, гидролизующей карбапенемы, в комплексе с ингибитором (2S, 5R)-1-формил-5-сульфооксиаминопиперидин-2-карбонитрилом (PDB ID 6B1F). Значение pH при кристаллизации комплекса 4.4-4.6 (из статьи doi 10.1021/acs.jmedchem.8b00091, раздел Experimental section, подраздел Cocrystallization of KPC-2 with 1-3).

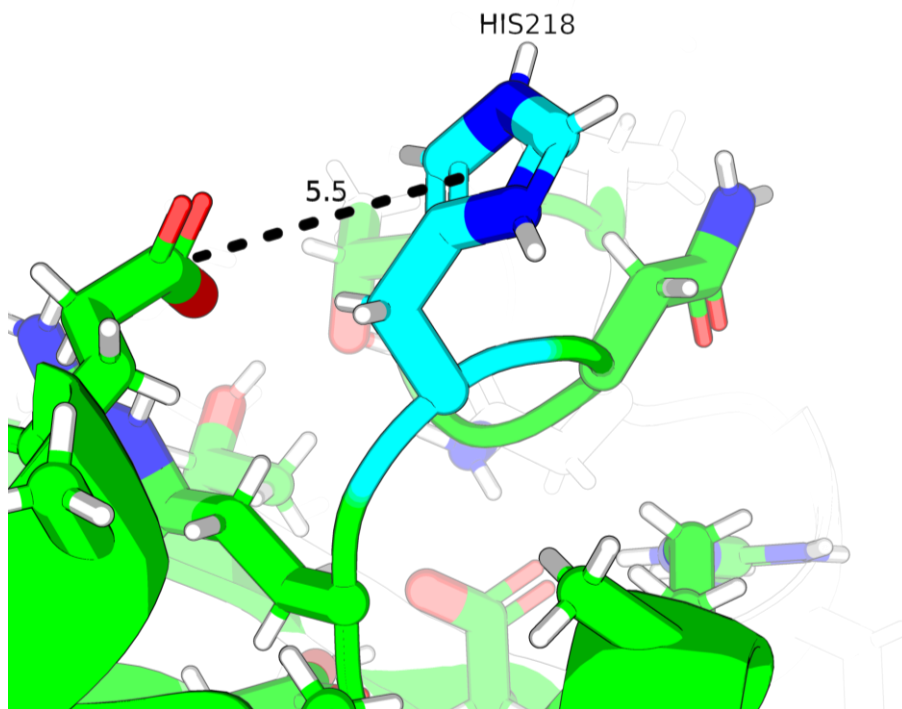
В log-файле нашли три титруемых атома ASP/GLU/HIS, имеющие самые высокие предсказанные значения pKa. Найденные атомы: GLU167 pKa = 5.87; HIS218 pKa = 6.50; HIS218 pKa = 6.52 (γ гистидина-218 это дельта- и эпсилон-атомы азота соответственно).

Рассмотрим данные остатки в rqr-файле. Глутамат-167 расположен на поверхности белка и погружен в раствор. Его окружает множество заряженных остатков, но они расположены слишком далеко, чтобы значимо электростатически взаимодействовать, тем более в воде. Его аномальное значение pKa не вполне ясно, ведь вода стабилизировала бы отрицательный заряд. Положение протона в данном случае роли не играет, так как боковая цепь остатка не образует водородных связей ни с какими остатками белка.



Гистидин-218 также расположен на поверхности белка, что тоже ставит под сомнение нехарактерное для него значение pKa, однако так как это остаток гистидина, в полностью протонированной форме кольцо его боковой цепи положительно заряжено, а положительный

заряд может стабилизироваться в водном окружении. Также возможно, что положительно заряженный гистидин может образовывать солевой мостик с рядом расположенным глутаматом-276.



В обоих случаях потеря протонирования слабо сказалась бы на структуре белка, так как это поверхностные остатки. Возможно, в первом случае потеря протона была бы более энергетически выгодна, так как глутамат-167 приобрёл бы заряд в водном окружении, а гистидин-218, наоборот, потерял бы заряд.