

Modelowanie molekularne elementów struktury homotrimerycznej białka MMP-9

Łukasz Charzewski, Krystiana A. Krzyśko

Wydział Fizyki, Uniwersytet Warszawski, ul. L. Pasteura 5, 02-093 Warszawa

Metaloproteinaza macierzy zewnątrzkomórkowej 9 (MMP-9) jest złożonym strukturalnie, wielodomenowym białkiem o właściwościach endoproteolitycznych zaliczanym do grupy żelatynaz. Aktywność enzymatyczna MMP-9 związana jest z licznymi procesami fizjologicznymi (jak np. uczenie się i zapamiętywanie informacji) oraz patologicznymi (np. ekscytotoksyczną śmiercią komórki nerwowej). Jest zbudowana ze wszystkich domen występujących w rodzinie MMP z wyjątkiem tych, które odpowiadają za kotwiczenie w błonie komórkowej i występują tylko w grupie metaloproteinaz błonowych. Charakterystycznym elementem wyróżniającym MMP-9 na tle homologów jest obecność długiego, 68-aminokwasowego, łącznika pomiędzy domenami katalityczną i hemopeksynową. Fragment ten, nazywany często domeną OG, pozostaje nieustrukturyzowany i pomimo silnej O-glikozylacji łańcuchów bocznych zapewnia znaczącą możliwość wzajemnego ruchu domen. Dodatkową elastyczność struktury zapewnia obecna jedynie w żelatynazach domena fibronektynowa. W związku z tak dużą swobodą konformacyjną struktura pełnej MMP-9 nie została rozwiązana metodami krystalograficznymi.

MMP-9 może być wydzielana z komórki w kilku różnych formach: monomerycznej, multimerycznej lub w postaci kompleksu z białkiem NGAL. Dwie ostatnie formy związane są z wytworzeniem międzycząsteczkowe mostka dwusiarczkowego. W 2015 r. Vandooren i wsp. [1] scharakteryzowali nieaktywowane formy multimeryczne MMP-9 jako homotrimery tworzące ściśle upakowany sześciokątny kształt z zagłębieniem pośrodku. Co ciekawe w populacji homotrimerów MMP-9 zaobserwowano dwie podgrupy różniące się rozmiarami. Dokładniejszej analizie poddany jest kompleks o mniejszych wymiarach. Kompleks ten stabilizowany jest przede wszystkim przez mostek dwusiarczkowy między Cys468 położoną w połowie długości domeny OG i Cys674 znajdującą się w strukturze domeny hemopeksynowej. Kształt oraz wymiary kompleksu wskazują na zaangażowanie domeny hemopeksynowej w utworzenie kontaktów z domeną katalityczną jednej podjednostki oraz domeną fibronektynową drugiej podjednostki kompleksu. Co ciekawe struktura homotrimeryczna wykazuje znacznie większą efektywność wiązania swojego podstawowego inhibitora - TIMP-1 - niż formy monomeryczne, co może mieć ważne konsekwencje fizjologiczne.

Podczas 44 ZFP przedstawiamy wyniki poszukiwania potencjalnych miejsc kontaktów pomiędzy domenami MMP-9 umożliwiającymi uformowanie homotrimerów utrzymujących zaobserwowany eksperymentalnie kształt, uzyskane za pomocą metod obliczeniowej biologii strukturalnej.

[1] J. Vandooren, B. Born, I. Solomonov, E. Zajac, R. Saldova, M. Senske, E. Ugarte-Berzal, E. Martens, P.E. Van den Steen, J. Van Damme, A. Garcia-Pardo, M. Froeyen, E. Deryugina, J.P. Quigley, S.K. Moestrup, P.M. Rudd, I. Sagi, G. Opendakker, *Biochem J.* Jan 15;465(2) (2015).

Podziękowania: Praca była finansowana z funduszy BST-176600/BF. Autorzy dziękują prof. B. Lesyngowi z Wydziału Fizyki Uniwersytetu Warszawskiego za wskazówki dotyczące analizy wyników.