



TURKISH CHEMICAL SOCIETY
Journal of the Turkish Chemical Society, Section A: Chemistry
Owned by the Turkish Chemical Society
Correspondence e-mail: jotcsa@turchemsoc.org
Founded in February, 2014

THE GTP HYDROLYSIS MECHANISM IN ELONGATION FACTOR -TU (EF-TU)

UZAMA FAKTÖRÜ - TU'DA (EF-TU) GTP HİDROLİZ MEKANİZMASI

Ayla Başaran Kınalı¹, Bülent Balta¹, Neş'e Bilgin² and Viktorya Aviyente^{3*}

¹Istanbul Technical University, Department of Molecular Biology – Genetics and Biotechnology,
Faculty of Science, Maslak, Istanbul 34469, Turkey

²Boğaziçi University, Department of Molecular Biology and Genetics, Boğaziçi University, Bebek,
34342, İstanbul, Turkey

³Boğaziçi University, Chemistry Department, Bebek, 34342, İstanbul, Turkey

*Corresponding author. aviye@boun.edu.tr

ABSTRACT

Elongation factor Tu (EF-Tu) is a member of G protein family, and as part of a ternary complex with GTP, plays a critical function in translation by delivering aminoacyl-tRNA to the ribosome. Like other G proteins, the function of EF-Tu depends on whether GTP or GDP is bound. When EF-Tu is complexed with GTP, it can bind the aminoacyl-tRNA. Upon cognate codon-anticodon pairing, GTP is hydrolyzed and EF-Tu is separated from the ribosome leaving the aminoacyl-tRNA at the A-site. Hence, GTP hydrolysis is the critical step for the activity of the protein [1, 2].

To identify the residues involved in GTP hydrolysis mechanism of EF-Tu, we have used QM/MM methods. In particular, we have focused on the roles of Histidine 85 (His85) and Arginine 57 (Arg57) (*T. aquaticus* numbering). These residues can be situated inside or outside of the active site depending on the conditions. Therefore we have studied three different models: one with His85 in the active, one with Arg57 in the active site and one where both His85 and Arg57 are outside of the active site. Our results indicate that the presence of Arg57 or His85 in the active site decreases the activation energy, indicating that these residues have catalytic roles.

Another important issue is to determine whether the hydrolysis reaction proceeds via an associative or dissociative path [3]. To this end, different model structures representing the associative or dissociative path of GTP hydrolysis have been optimised and the energy values have been compared in order to identify the mechanism. All optimised transition structures have associative character. Stationary points involved in a dissociative mechanism could not be located, suggesting that such a mechanism is unlikely, at least for the models studied. We observe that the energy increases at the points where the dissociative path is supposed to occur.

Keywords

EF-Tu, GTP Hydrolysis, QM/MM.

ÖZET

Uzama Faktörü Tu (EF-Tu) bir G proteindir ve GTP ile üçlü kompleksi halinde doğru amino asidin ribozoma taşınmasında görev alır. Diğer G proteinlerinde olduğu gibi EF-Tu proteinin fonksiyonu GTP veya GDP bağlı olup olmamasına göre değişir. EF-Tu sadece GTP ile kompleks oluşturduğunda aminoasil-tRNA'ya bağlanabilir. Doğru kodon ve antikodon eşleşmesi sağlandığında GTP hidrolizi gerçekleşir ve EF-Tu ribozomdan ayrılarak aminoasil-tRNA'yı ribozomun A bölgesinde bırakır. GTP hidrolizi proteinin aktivitesi için en kritik adımdır [1, 2].

Bu çalışmada GTP hidrolizinde görev alan kalıntıları tespit etmek için, QM/MM metotları kullanıldı. Genel olarak Histidin 85 (His85) ve Arjinin 57 (Arg57) (*T. aquaticus* numaralandırması) kalıntılarının rolleri üzerine odaklanıldı. Bu kalıntılar koşullara bağlı olarak aktif bölgenin dışında veya içinde konumlanabilir. His85'in aktif bölgede konumlandırıldığı, Arg57'nin aktif bölgede olduğu ve her iki kalıntının da aktif bölgenin dışında olduğu farklı modeller incelendi. Sonuçlarımız Arg57 ve His85'in aktif bölgede yer alması durumunda aktivasyon enerjisinin azaldığını ve bu kalıntıların katalitik rol üstlendiğini gösterdi.

Diğer önemli bir konuda da hidroliz reaksiyonunun asosiyatif veya disosiyatif yoldan gerçekleşip gerçekleşmediğidir [3]. GTP hidrolizini temsil eden farklı asosiyatif ve disosiyatif model yapılar optimize edildi ve enerji değerleri karşılaştırıldı. Tüm optimize edilen geçiş yapıları asosiyatif karakter gösterdi. Çalışılan modellerde disosiyatif mekanizmaya ait durağan noktalar elde edilemedi. Disosiyatif mekanizmanın gerçekleşmesinin olası olduğu noktalarda enerjinin arttığını gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler

EF-Tu, GTP Hidrolizi, QM/MM.

Kaynaklar / References

- [1] I.M. Krab, A. Parmeggiani, Biochim Biophys Acta., (1998).
- [2] R.M. Voorhees, T. M. Schmeing, A.C. Kelley, V. Ramakrishnan, Science, (2010).
- [3] S.C. Kamerlin, P.K. Sharma, R.B. Prasad, A. Warshel, Quarterly reviews of biophysics, (2013).