

8 ANHANG

8.1 Die Superfamilie der Aldo-Keto-Reduktasen

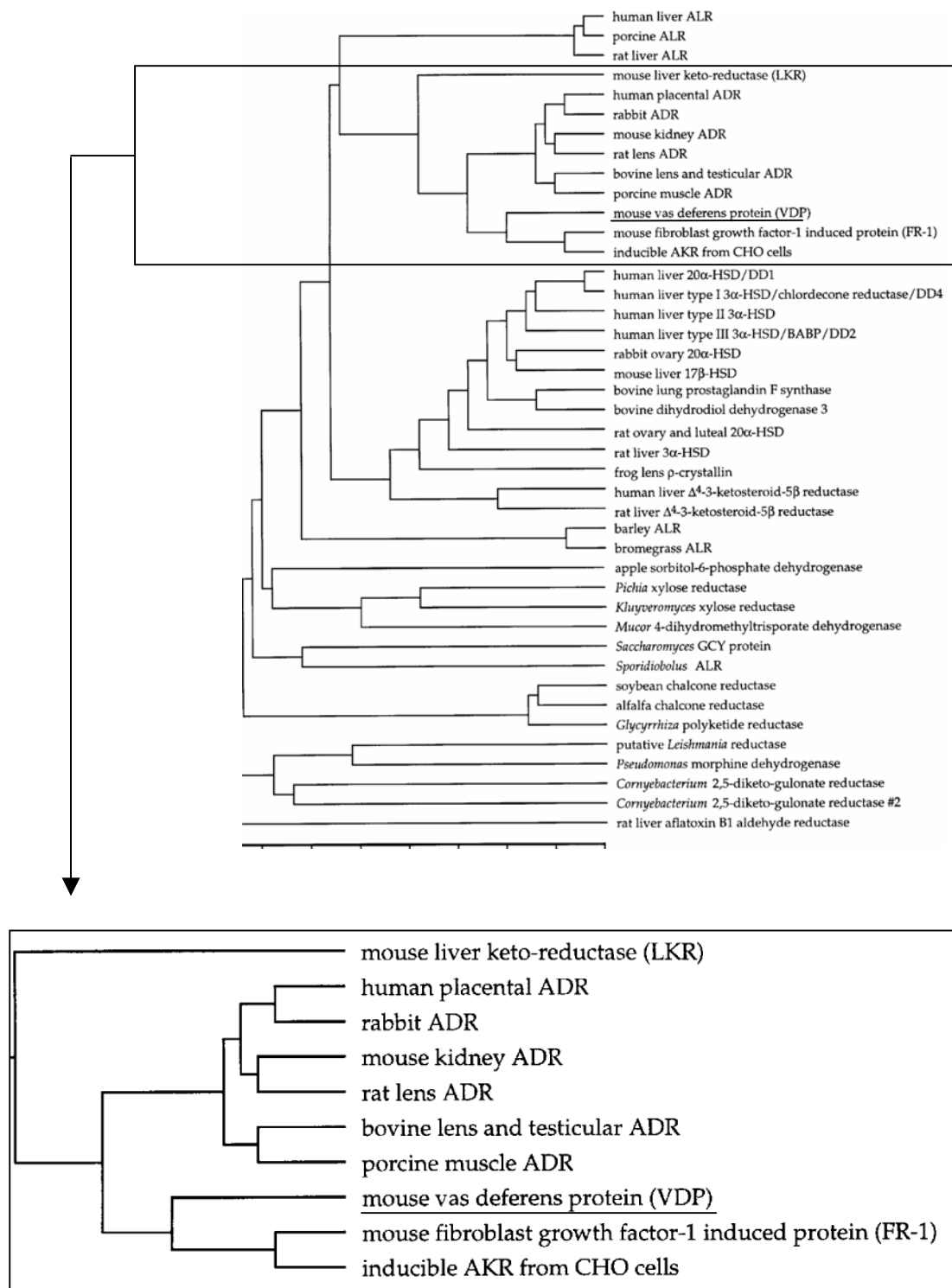


Abb. 8.1: Familien-Stammbaum der Aldo-Keto-Reduktasen

Im Moment umfasst die Superfamilie 119 Mitglieder, die nur zum Teil in der Abbildung verzeichnet sind. In der Vergrößerung sind einige Mitglieder der Unterfamilie AKR1 verzeichnet, zu denen auch das MVDP- und das FR-1-Protein gehören. (aus Hyndman *et al.* 2003)

8.2 Aminosäure-Reste zur Substrat- und Kofaktorbindung verschiedener AKR im Vergleich

	Aminosäurereste zur <u>Kofaktor-Bindung</u> (NADP ⁺)													
Protein / Position	24	50	166	167	190	216	219	221	270	271	272	276	279	280
MVDP	W	D	S	N	Q	Y	L	S	K	S	V	R	E	N
FR-1	W	D	S	N	Q	Y	L	S	K	S	V	R	E	N
humane Aldose Reduktase	W	D	S	N	Q	Y	L	S	K	S	V	R	E	N
Maus Aldose Reduktase	W	D	S	N	Q	Y	L	S	K	S	V	R	E	N
Ratten Aldose Reduktase	W	D	S	N	Q	Y	L	S	K	S	V	R	E	N
Ratten Aldehyd Reduktase	W	D	S	N	Q	Y	L	S	K	S	I	R	Q	N
humane Aldehyd Reduktase	W	D	S	N	Q	Y	L	S	K	S	I	R	Q	N
CHO-AKR	W	D	S	N	Q	Y	L	S	K	S	V	R	E	N
humane 20 α HSD	Y	D	S	N	Q	Y	L	S	K	S	Y	R	Q	N
Ratte 20 α HSD	Y	D	S	N	Q	Y	L	T	K	S	F	R	E	N
Ratte 3 α HSD	T	D	S	N	Q	Y	L	S	R	S	F	R	E	L

Tab. 8.1: Aminosäure-Reste zur Kofaktoren-Bindung bei AKR unterschiedlicher Spezies

Multiplies Sequenz-“Alignment” verdeutlicht, in welchem Ausmaß für katalytische Aktivität bedeutende Aminosäure-Reste konserviert sind. Strikt konservierte Reste sind Fett gedruckt dargestellt. (Hyndman *et al.* 2003)

	Aminosäurereste zur <u>Substratbindung</u>												
Protein / Position	52	54	55	86	117	118	120	128	129	227	306	308	310
MVDP	A	V	Y	W	H	W	Q	L	L	Y	C	L	D
FR-1	A	A	Y	W	H	W	Q	L	F	S	C	L	E
humane Aldehyd Reduktase	A	I	Y	W	H	W	Y	P	F	W	I	P	R
Rat Aldehyd Reduktase	A	V	Y	W	H	W	Y	P	F	W	I	P	R
Maus Aldose Reduktase	S	V	Y	W	H	W	T	Y	F	W	C	L	S
Ratte Aldose Reduktase	A	V	Y	W	H	W	T	Y	F	W	C	L	S
humane Aldose Reduktase	A	V	Y	W	H	W	T	F	F	W	C	L	S
CHO-AKR	A	A	Y	W	H	W	Q	L	F	W	C	L	E
humane 20 α HSD	A	L	Y	W	H	F	V	V	I	W	L	L	I
Ratte 20 α HSD	S	L	Y	W	H	F	V	L	L	C	F	A	M
Ratte 3 α HSD	A	L	Y	W	H	F	M	F	F	W	N	A	Y

Tab. 8.2: Aminosäure-Reste zur Substratbindung bei verschiedenen Aldo-Keto-Reduktasen unterschiedlicher Spezies

Multiplies Sequenz-“Alignment” der Aminosäure-Reste, die an der Substratbindung beteiligt sind, macht deutlich, wie sich die einzelnen Familienmitglieder ähneln und doch unterschiedliche Substratspezifitäten ausbilden. Strikt konservierte Reste sind Fett gedruckt dargestellt. (Hyndman *et al.* 2003)

8.3 Direkter Aminosäure-Sequenzvergleich der Proteine MVDP und FR-1

	10	20	30	40	50	60
MVDP	MATFVELSTKAKMPLVGLGTWK	SSPGQVKEAVKAAIDAGYRHIDCAYVYHNENEVGEAIQ				
FR-1	MATFVELSTKAKMPIVGLGTWKS	PPNQVKEAVKAAIDAGYRHIDCAYAYCNENEVGEAIQ				
	70	80	90	100	110	120
MVDP	EKIKENAVKREDLFIVSKLWAT	FFEKSLVKKAFDNTLSDDLKLDYLDLYLVHWPQGFQAGN				
FR-1	EKIKEKAVQREDLFIVSKLWPT	CFEKKLLKEAFQKTLTDLKLDYLDLYLIHWPQGLQPGK				
	130	140	150	160	170	180
MVDP	ALLPKDNKGKVL	LSKSTFLDAW	AMEELVDQGLVKALG	ISNFNHFQIERLLNKPGLKHKP		
FR-1	ELFPKDDQGRILT	SKTTFL	EAWEGMEELVDQGLVKALGV	SNFNHFQIERLLNKPGLKHKP		
	190	200	210	220	230	240
MVDP	VTNQIESHPYLTQEKLIQY	CQSKGIAVTAYSPLGSPDRPYAKPEDPVVMEIPKIKEIAAK				
FR-1	VTNQVECHPYLTQEKLIQY	CHSKGISVTAYSPLGSPDRPSAKPEDPSLLEDPKIKEIAAK				
	250	260	270	280	290	300
MVDP	HKKTVAQVLIRFHVQRNVV	VIPKSVTPSRIQENLQVDFQLS	EEDMAA	ILSFNRNWRACD		
FR-1	HEKTSAQVLIRFHIQRNVV	VIPKSVTPSRIQENIQVDFQLS	DEEMATI	LSFNRNWRACL		
	310					
MVDP	LLDARTEEDYP	FHEEY				
FR-1	LPETVNME	EYPYDAEY				

Abb. 8.2: Allignment der Aminosäuresequenz von MVDP und FR-1

Dargestellt sind die Proteinsequenzen beider Proteine im direkten Vergleich. MVDP (oben) und FR-1 (unten) weisen eine Sequenzhomologie von 86 % auf. Sie unterscheiden sich nur in den rot markierten Positionen. Der Deletionsbereich des MVDP-Proteins ist durch Umrandung hervorgehoben.