

ОЦЕНКА ВЗАИМНОГО ВЛИЯНИЯ БЕЛОК-МЕМБРАНА ДЛЯ РЕЦЕПТОРНЫХ ТИРОЗИНКИНАЗ В КОМПЬЮТЕРНОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Кузнецов А.С., Ефремов Р.Г.

НИУ “Высшая школа экономики”, Россия, 101000, Москва, ул. Мясницкая, д.20. ФГБУН Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Россия, 117997, ГСП-7, Москва, ул. Миклухо-Маклая 16/10; тел. +7(495)330-58-74, efremov@nmr.ru

Рецепторные тирозинкиназы — один из важнейших классов мембранных белков, отвечающих за регуляцию жизнедеятельности живых клеток. Среди большого числа рецепторов они обладают наиболее простой структурой — так, трансмембранный домен представлен одной альфа-спиралью. При этом он является функционально важным, поскольку изменение конформации формируемого димера отвечает за переход рецептора в активное/неактивное состояние. Известно, что липидное окружение оказывает влияние на работу таких белков, однако не все детали таких белок-липидных взаимодействий изучены [1]. Помимо специфических взаимодействий с определёнными типами липидов, холестерином и, например, ганглиозидами наблюдают и неспецифические, поскольку в мембранных системах физико-химические параметры в значительной степени определяются липидным составом вблизи молекулы белка. При этом существуют противоположные гипотезы о том, что является движущей силой в формировании неоднородностей в мембране: сами молекулы липидов или встроенные в бислой мембранные белки [2]. В настоящей работе для ответа на вопрос о взаимном влиянии белков и их липидного окружения применяли методы атомистического компьютерного моделирования: молекулярную динамику с последующим детальным анализом межмолекулярных контактов для выявления ключевых аминокислотных остатков, определяющих взаимодействия белок-липид. Показано, что число белок-липидных контактов зависит от конформации димерного состояния, а их распределение по монослоям несимметрично. Результаты работы помогут в понимании механизма передачи сигнала рецепторными тирозинкиназами и в поиске способов воздействия на эти рецепторы. Работа выполнена в рамках Проекта «5-100» государственной поддержки ведущих университетов Российской Федерации.

Литература.

1. Bocharov E.V., et. al. Helix-helix interactions in membrane domains of bitopic proteins: Specificity and role of lipid environment // *Biochim. Biophys. Acta - Biomembranes*, Vol. 1859, No. 4, 2017. P. 561-576.
2. Kuznetsov A.S., Polyansky A.A., Fleck M., Volynsky P.E., Efremov R.G. Adaptable Lipid Matrix Promotes Protein-Protein Association in Membranes // *J. Chem. Theory. Comput.*, Vol. 11, No. 9, 2015. P. 4415-4426.