

ДИМЕРИЗАЦИЯ ТРАНСМЕМБРАННЫХ ДОМЕНОВ БЕЛКОВ: РОЛЬ ЛИПИДНОГО ОКРУЖЕНИЯ

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

Трансмембранные (ТМ) спирали являются одними из наиболее распространённых структурных элементов в мембранных белках. Взаимодействие таких ТМ доменов в мембранном окружении определяет процессы формирования пространственной структуры белков и механизмы их функционирования в норме и в патологии. Рецепторные тирозинкиназы представляют собой широкий класс белковых молекул, у которых трансмембранный домен представлен единственной ТМ спиралью, при этом для их работы важно формирование димерного состояния. В то же время, липидное окружение может модулировать данный процесс, причём молекулярные детали зачастую неясны [1]. В настоящей работе с помощью методов компьютерного атомистического моделирования были выявлены основы белок-липидного взаимодействия на примере модельной системы — гликофорина А человека, его мутантных форм и ряда модельных полипептидов. Показано, что липидное окружение вносит значительный вклад в свободную энергию ассоциации ТМ доменов. Для двух известных точечных мутаций выявлены различные механизмы влияния на стабильность димера за счёт модулирования белок-белковых и белок-липидных взаимодействий [2]. С помощью метода молекулярной динамики выявлены сайты белок-липидного взаимодействия в гидрофобном ядре липидного бислоя. Соотнесение свойств липидного окружения с оценками энергетических вкладов говорят в пользу энтропийного механизма липид-опосредованной димеризации ряда ТМ доменов [3]. В случае природной последовательности гликофорина А данный механизм сочетается с оптимальным белок-белковым интерфейсом.

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* Vol. 1859, No. 4, Year 2017. Pp. 561-576.
2. *Кузнецов А.С., Волынский П.Е., Ефремов Р.Г.* Роль липидного окружения в процессе димеризации трансмембранных сегментов гликофорина А. // *Acta Naturae* (русскоязычная версия), том 7, номер 4, год 2016. Стр. 135-140.
3. *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, Year 2015. Pp. 4415-4426.