

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Исследование влияния внешних факторов на конформационную подвижность родопсин-подобных рецепторов методами молекулярной динамики и структурной биоинформатики.

Новиков Глеб Вадимович

Аспирант

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Биологический факультет, Пуцино, Россия

E-mail: gnovikov87@gmail.com

Семи-трансмембранные рецепторы играют первостепенную роль в межклеточных коммуникациях, аутокринных и паракринных регуляциях клеточных функций и других ключевых физиологических процессах. По современным оценкам, как минимум половина известных лекарственных препаратов являются лигандами этих белков. Тем не менее, в существующих представлениях об активации мембранных рецепторов все еще много неясного. За последние несколько лет методом рентген-кристаллографии было показано, что переход родопсин-подобных рецепторов в активное под-состояние связан с конформационными изменениями в их альфа-спиральном сегменте. Наряду с этим, одним из ключевых функциональных свойств лиганд-активируемых рецепторов является возможность их спонтанной (лиганд-независимой) активации. Явление подобной конститутивной активности свидетельствует о том, что связывание полных-агонистов не является необходимым условием, для активации родопсин-подобных рецепторов. В этой связи, необходимо ясное понимание того, какие именно конформации рецептора соответствуют его истинно активному состоянию, и каким именно путем в конформационном пространстве движется рецептор, для его достижения.

Согласно современным представлениям, структурная подвижность белка образно представляется как перебор между его структурно-близкими под-состояниями (конформерами). При этом, любое внешнее воздействие (например, связывание лигандов, изменение концентрации электролитов, либо же введение мутаций) смещает исходное равновесие, стабилизируя определенную конформацию белка в нативном ансамбле его структур. В настоящей работе, на примере бета-2-адренорецептора исследовалось влияние связывания различных лигандов, а так же введения точечных мутаций, на особенности активации этого белка. Методами молекулярной динамики и структурной биоинформатики было показано, что образование комплекса рецептора с полными агонистами, смещает его физико-химическое равновесие, по направлению к активному под-состоянию. С другой стороны, связывание обратных агонистов, напротив, преимущественно стабилизирует рецептор в области неактивных конформаций, значительно снижая степень его спонтанной активности. Схожие закономерности наблюдались так же при введении различных мутаций в аминокислотную последовательность апо-рецептора. Наконец, при анализе траекторий молекулярной динамики были выявлены ключевые структурные особенности, ответственные за стабилизацию функционально-значимых конформаций рецептора. Полученные результаты помимо фундаментальной значимости обладают так же прикладным значением, в области разработки новых лекарственных препаратов.