

Структурно-динамические ЯМР-исследования трансмембранных доменов рецептора инсулина и инсулиноподобных факторов роста

Научный руководитель – Бочаров Эдуард Валерьевич

Бершацкий Ярослав Витальевич

Аспирант

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

E-mail: yaroslav.bershatskiy@phystech.edu

Суперсемейство рецепторных тирозинкиназ (РТК) насчитывает более 50-ти различных мембранных рецепторов типа I, широко представленных во всех тканях организма человека. РТК играют ключевую роль в процессе роста, развития и жизнедеятельности организма, а нарушение в их функционировании приводят к ряду тяжелых заболеваний. На сегодняшний день РТК являются перспективной мишенью для лекарственной терапии нейродегенеративных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Структурно РКТ представляют собой трансмембранные (ТМ) белки заякоренные во внешнюю мембрану клетки. Они состоят из внеклеточного рецепторного домена, ТМ домена и внутриклеточного домена обладающего киназной активностью. Несмотря на комплексные исследования РТК в том числе с использованием различных методов структурной биологии, до сих пор молекулярные механизмы активации и сигнальной трансдукции изучены не полностью. Это справедливо и для семейства рецепторов инсулиноподобных факторов роста, относящихся к РТК. Отличительными структурными особенностями данного семейства являются преформирование ковалентно связанных димеров, посредством образования дисульфидной связи между внеклеточными лиганд-связывающими доменами, а также наличие консервативного остатка пролина в первой трети ТМ спирали.

Структурно-динамических исследования ТМ доменов всех 3-х рецепторов семейства (InsR, IIR, IGF1R) проводились методами ЯМР-спектроскопии высокого разрешения на ^{15}N - и $^{15}\text{N},^{13}\text{C}$ -изотопно-меченых образцах, полученных в бесклеточной системе экспрессии. Для ТМ фрагментов данных рецепторов были определены пространственные структуры высокого разрешения, а также охарактеризованы динамические параметры в мономерном состоянии в мицеллах додецилфосфохолина, имитирующих мембранное окружение.

ЯМР-исследования были поддержаны Российским фондом фундаментальных исследований (проекты № 19-74-30014).