

ЗАМАЛЕТДИНОВ М.Ф., КУЗНЕЦОВ А.С., ЕФРЕМОВ Р.Г.

ИБХ РАН, Москва, Россия

ИЗУЧЕНИЕ ДИМЕРИЗАЦИИ ТРАНСМЕМБРАННЫХ ДОМЕНОВ ТИРОЗИНКИНАЗ СЕМЕЙСТВА РЕЦЕПТОРА ИНСУЛИНА IN SILICO

Цель: поиск возможных стабильных димерных состояний трансмембранных (ТМ) доменов рецепторов инсулина (IR), инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R) и рецептора, подобного рецептору инсулина (IRR).

Материалы и методы: построили предварительные структурные модели димеров трансмембранных доменов трёх изучаемых рецепторов. Провели расчёты траекторий молекулярной динамики длиной 50 нс в полноатомном приближении белка в гидратированном липидном бислое. Рассчитали свободную энергию ассоциации ТМ спиралей рецептора методом интегрирования средней силы, действующей между мономерами на различном расстоянии.

Результаты: с помощью программы PREDDIMER, основанной на сопоставлении двумерных карт свойств поверхностей альфа-спиралей, было построено от 40 до 61 вариантов упаковки димера трансмембранного домена каждого рецептора. Из числа предварительных моделей были отобраны по шесть наиболее характерных структур для IR и IGF-1R, и семь для IRR. Анализ устойчивости димеров по изменению среднеквадратичного отклонения атомов основной цепи от начального положения, поведению вторичной структуры и другим параметрам в процессе молекулярной динамики позволил выявить четыре стабильных конформации ТМ димеров IGF-1R, и по три IR и IRR. При этом конформации IR и IGF-1R с малыми углами скрещивания оказались наиболее энергетически выгодными и, вероятно, реализуются в природе. Модель IRR с самым глубоким минимумом энергии обладает углом скрещивания 20°.

Выводы: у двух из трех изучаемых рецепторов семейства (IR и IGF-1R) параллельная упаковка димера является наиболее энергетически выгодной, модель IRR от них отличается, но также близка к параллельной. Можно предположить, что механизм активации может быть для них одинаковым, несмотря на значительные отличия в аминокислотной последовательности ТМ доменов этих белков. В дальнейшем предполагается исследование роли аминокислотных остатков в димеризации ТМ доменов.