

КУЗНЕЦОВ А.С., ВОЛЫНСКИЙ П.Е., ЕФРЕМОВ Р.Г.

ИБХ РАН, Москва, Россия

## **ВЛИЯНИЕ ТОЧЕЧНЫХ МУТАЦИЙ НА ДИМЕРИЗАЦИЮ ТРАНСМЕМБРАННЫХ ДОМЕНОВ БЕЛКОВ (НА ПРИМЕРЕ ГЛИКОФОРИНА А)**

**Цель:** оценить роли белок-белковых взаимодействий и липидной мембраны в процессе димеризации трансмембранных доменов гликофорина А человека (GrA<sub>WT</sub>) и двух его мутантных форм G83A и T87V.

**Материалы и методы:** построили компьютерные модели димеров трёх исследуемых пептидов в гидратированном липидном бислое. Провели расчёты траекторий молекулярной динамики в полноатомном приближении длиной 200 нс, рассчитали свободную энергию ассоциации методом интегрирования средней силы, действующей между мономерами на различном расстоянии. Оценили энергетические вклады различных типов взаимодействий.

**Результаты:** для всех трёх пептидов показали наличие стабильного димеризованного состояния, однако наиболее устойчивый димер формировал GrA<sub>WT</sub>. Для мутантных форм наблюдали уменьшение глубины минимума свободной энергии. При выделении непосредственного вклада белок-белковых взаимодействий обнаружили, что мутантная форма GrA<sub>G83A</sub> становится близкой по энергии к пептиду дикого типа, в то время как димер GrA<sub>T87V</sub> остаётся менее энергетически выгодным. При рассмотрении вкладов аминокислотных остатков выявили, что для аминокислот, лежащих на интерфейсе димеризации спиралей, характерны положительные (невыгодные) вклады в свободную энергию ассоциации, а наибольший отрицательный вклад во всех случаях вносит взаимодействие периферических остатков с липидной мембраной. Мутация T87V оказывает непосредственный эффект на белок-белковые взаимодействия остатков, лежащих вблизи замены. G83A, напротив, оказывает опосредованный эффект на взаимодействия периферических остатков с липидной мембраной.

**Выводы:** показали два возможных сценария влияния точечных мутаций на димеризацию трансмембранных доменов белка. В первом мутация оказывает непосредственный эффект на белок-белковые взаимодействия, а во втором опосредованно влияет на взаимодействие всех окружающих аминокислотных остатков с липидной мембраной, которая играет важнейшую роль в формировании димера во всех трёх случаях.