

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДАМИ КОМПЬЮТЕРНОЙ СТРУКТУРНОЙ БИОЛОГИИ ПОСТТРАНСЛЯЦИОННОЙ РЕГУЛЯЦИИ БЕЛКА PD-L1 БЕЛКАМИ СМТМ6 И СМТМ4

Назаренко П.С.¹, Перепечко С.А.¹, Урбан В.А.², Вересов В.Г.²

¹Белорусский Государственный Университет, Минск, Беларусь

²Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Ингибирующий рецептор PD-1 (белок программируемой клеточной гибели), индуцируемый в активированных Т-клетках, и его лиганд PD-L1 на антигенпрезентирующих клетках (АПК) представляют собой иммунные контрольные точки, которые негативно регулируют активность Т-клеток и, таким образом, участвуют в поддержании иммунного баланса млекопитающих [1]. Белок PD-L1 часто экспрессируется на поверхности раковых клеток, что позволяет последним уходить от иммунного ответа посредством связывания этого белка с белком PD-1. Клинически значимым для пациентов с различными типами метастазирующего рака стала блокада с использованием антител пути взаимодействия между белком (PD-1) и его лигандом (PD-L1), экспрессируемым на поверхности раковых клеток, что позволило существенно продлить жизнь больных раком [2]. Белки СМТМ6 и СМТМ4 способствуют прогрессированию опухоли и модулируют опухолевый иммунитет, регулируя стабильность PD-L1, связываясь с ним и препятствуя его убиквитинированию; однако механизмы этих процессов недостаточно ясны [2]. В настоящей работе, с целью установления этих механизмов, были применены методы компьютерной молекулярной структурной биологии, молекулярный докинг и метод молекулярной динамики для моделирования структур комплексов белков СМТМ6 и СМТМ4 с белком PD-L1. Было установлено, что при связывании с этими белками происходит структурное блокирование сайта связывания убиквитина белка PD-L1, что способствует его защите от протеосомальной деградации.

Библиографические ссылки

1. Patsoukis N., Wang Q., Strauss L., Boussiotis V. A.. Revisiting the PD-1 pathway. //Sci Adv. 2020. Vol. 6(38). P. eabd2712
2. Sun C., Mezzadra R., Schumacher T. N. Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. Immunity. //2018. Vol. 48(3). P. 434-452