

КОНФОРМАЦИОННЫЕ ПЕРЕСТРОЙКИ И ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ТРАНСМЕМБРАННЫХ ДОМЕНОВ БИТОПНЫХ БЕЛКОВ В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

**Э. В. Бочаров^{1,2}, Я. В. Бершацкий^{1,2}, Д. М. Лесовой¹, К. В. Павлов²,
Н. В. Кузьмина³, Т. В. Ракитина¹, А. С. Кузнецов^{1,2}, П. Е. Волынский¹,
В. В. Бритиков⁴, Е. В. Бритикова⁴, С. А. Усанов⁴, Р. Г. Ефремов^{1,2},
А. С. Арсеньев^{1,2}**

¹*Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
Москва, Россия*

²*Московский физико-технический институт (государственный университет),
Долгопрудный, Россия*

³*Институт физической химии и электрохимии им. А. Н. Фрумкина РАН, Москва,
Россия*

⁴*Институт биоорганической химии НАН Беларуси, Минск, Беларусь*

Биологическая функция битопных мембранных белков, имеющих только один трансмембранный сегмент, обеспечивается сетью разнообразных межмолекулярных взаимодействий в клеточной мембране. Битопные белки из цитохром Р450-зависимой системы принимают участие в биосинтезе и метаболизме физиологически активных веществ в организме человека. К этому классу белков также принадлежат рецепторы типа I, которые принимают непосредственное участие в развитии и поддержании гомеостаза тканей организма человека. Рецепторные тирозинкиназы служат удобными моделями рецепторов типа I, чтобы показать, как лиганд-индуцированные конформационные перестройки и специфическая димеризация внеклеточных и трансмембранных доменов приводят к аллостерической активации цитоплазматических доменов при передаче сигнала через мембрану клетки. Болезнь Альцгеймера представляет собой возрастную патологию, связанную с накоплением β -амилоидных пептидов, – продуктов ферментативного расщепления секретазой битопного белка-предшественника β -амилоида, принадлежащего к рецепторам типа I. Нарушения функционирования данных битопных белков приводят к развитию ряда патологий, а их ингибиторы являются одними из самых успешных примеров таргетной терапии онкологических и нейродегенеративных заболеваний на сегодняшний день. В течение ряда лет мы определяли альтернативные конформации примембранных и трансмембранных сегментов данных битопных белков в имитирующих мембрану средах, используя ЯМР-спектроскопию высокого разрешения в сочетании с другими методами структурной биологии. Нами показано, что функционирование данных битопных белков обуславливается не только специфическими белок-белковыми и белок-липидными взаимодействиями, но и физическим состоянием липидного окружения, как одного из главных компонентов самосогласованной системы биологической мембраны. Это позволило нам раскрыть принципы, лежащие в основе передачи сигнала через мембрану клетки и распознавания субстрата мембранными белками, а также механизмы действия ряда патогенных мутаций.

Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 23-44-10021 <https://rscf.ru/project/23-44-10021/>) в части структурно-динамических исследований белков и совместного научного проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований с Российским научным фондом “БРФФИ–РНФ” (грант № X23РНФ-091) в части белковой инженерии.