

Анализ структур белков семейства GPCR методом главных компонент.

А.М. Ерошенко¹, П.И. Буслаев¹, И.Ю. Гущин^{1,2}

¹Московский физико-технический институт (государственный университет)

²Institute of Complex Systems (ICS), ICS-6: Structural Biochemistry, Research Centre
Juelich, 52425 Juelich, Germany

Рецепторы, сопряженные с G-белком, составляют большое семейство транс-мембранных рецепторов и вовлечены в широкий круг физиологических процессов: зрение, обоняние, регуляция поведения и настроения, регуляция активности иммунной системы и воспаления, функционирование вегетативной нервной системы. При связывании со своим лигандом, рецептор меняет конформацию и активирует G-белок. Нарушение работы GPCR приводит к возникновению множества различных заболеваний, вследствие чего рецепторы являются мишенью до 40 % выпускаемых лекарств. На сегодняшний день, известны структуры более 100 GPCR рецепторов, принадлежащих классам А, В, С и F [1].

При этом, не до конца ясно, насколько общим является механизм передачи рецептором сигнала через мембрану, поскольку функции и лиганды многих рецепторов неизвестны, а для других, более изученных, белков часто известна лишь структура в одном состоянии.

Метод главных компонент позволяет аппроксимировать данные большой размерности линейными многообразиями меньшей размерности посредством перехода к новым координатам. Анализ наиболее важных компонент позволяет удобно изображать и сравнивать данные. Будучи применённым к набору координат атомов белковых остовов, метод позволяет выявить основные сходства и различия между исследуемыми структурами, так как большинство важных конформационных изменений может быть приближено линейными движениями.

В данном докладе на примере рецепторов GPCR показывается, как метод главных компонент может быть адаптирован для анализа экспериментальных структур белков, принадлежащих одному семейству, и проводится интерпретация результатов.

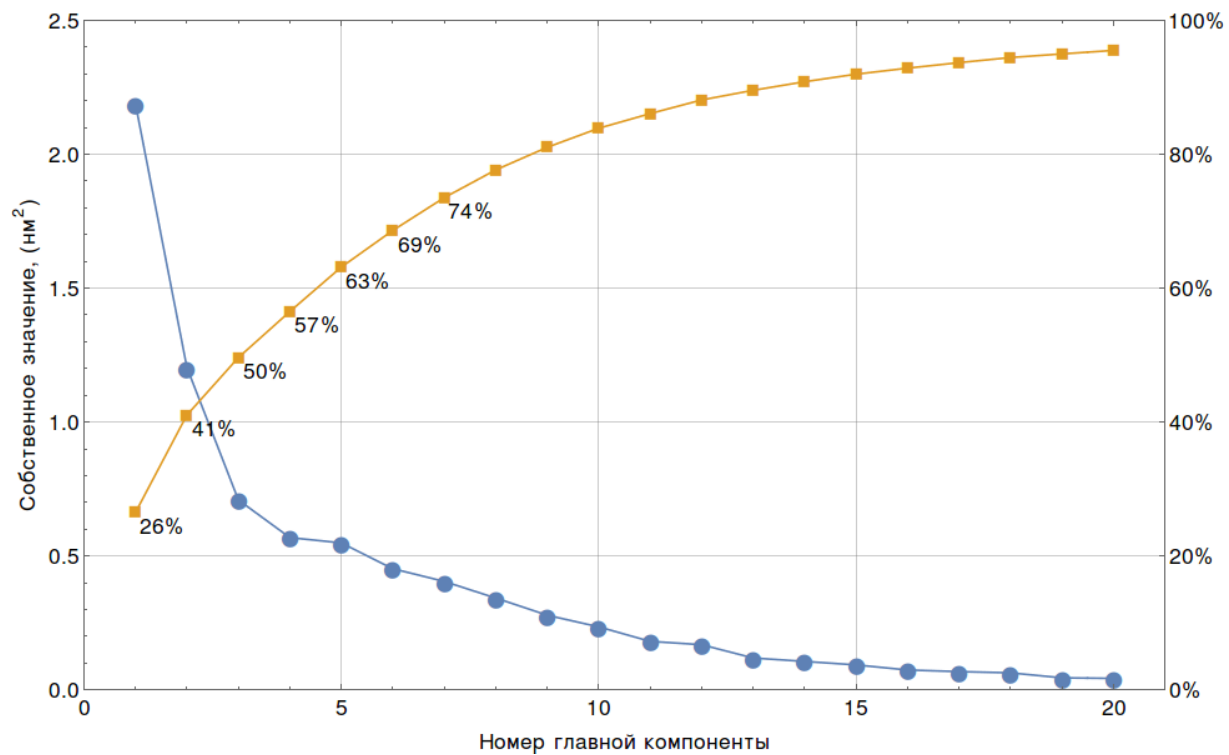


рис.1 Относительный вклад движений, соответствующих основным главным компонентам, в наблюдаемое разнообразие структур рецепторов семейства GPCR.

Литература

1. *Vsevolod Katritch, Vadim Cherezov, Raymond C. Stevens* Structure-Function of the G Protein–Coupled Receptor Superfamily – Annual Review of Pharmacology and Toxicology Vol. 53: 531-556 (Volume publication date January 2013)