

**Конформационная динамика  $\beta_2$ -адренорецептора в присутствии холестерина**

**Алексеев Евгений Сергеевич**

*Студент (специалист)*

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Химический факультет, Кафедра физической химии, Москва, Россия

*E-mail: darkarcanis@mail.ru*

Актуальной проблемой исследования мембранных белков является вопрос: ансамбль доступных конформационных форм рецептора предопределен его пространственным строением или является следствием его взаимодействия с лигандами? В результате моделирования [1] установлено, что при отсутствии белка, участвующего в передаче сигнала, конформационное равновесие между активной и неактивной формами  $\beta_2$ -адренорецептора, всегда смещено в сторону неактивной формы. Однако в данной работе исследователи не включали в расчетную систему молекулы холестерина, тогда как ряд фактов свидетельствует о том, что под действием холестерина конформационное равновесие может изменяться. Например, экспериментально установлено, что в присутствии холестерина увеличивается термостабильность  $\beta_2$ -адренорецептор [2], а для родственного аденозинового A<sub>2A</sub> рецептора в ходе молекулярно-динамического моделирования было показано, что холестерин стабилизирует конформацию внутримембранных спиралей [3]. Кроме того, в большинстве известных кристаллических структур присутствует одна или несколько сокристаллизованных молекул липида холестерина [4].

С целью определить, какие конформационные состояния  $\beta_2$ -адренорецептора стабилизируются в присутствии холестерина, было проведено молекулярно-динамическое моделирование рецептора в присутствии и отсутствии холестерина в модельной системе (рецептор в гидратированном липидном бислое). Вычисления проведены на базе суперкомпьютера «Ломоносов» НИВЦ МГУ имени М.В. Ломоносова с использованием программного пакета GROMACS, силовое поле CHARMM36, длина молекулярно-динамических траекторий составляла 0.7 мкс.

Получено, что в отсутствие холестерина конформация рецептора соответствует неактивной форме. Присутствие холестерина стабилизирует особую конформацию рецептора, промежуточную между активной и неактивной формами. Полученные данные позволили сделать энергетические оценки для конформационных переходов.

### Источники и литература

- 1) Rosenbaum D.M., Zhang C., Lyons J.A., Holl R., Aragao D., Arlow D.H., Rasmussen S.G.F., Choi H.J., DeVree B.T., Sunahara R.K., Chae P.S., Gellman S.H., Dror R.O., Shaw D.E., Weis W.I., Caffrey M., Gmeiner P., Kobilka B.K. Structure and Function of an Irreversible Agonist- $\beta_2$ -adrenoceptor Complex // Nature. 2011, V.469. P.236-240.
- 2) Hanson M.A., Cherezov V., Griffith M.T., Roth C.B., Jaakola V.-P., Chien E.Y.T., Velasquez J., Kuhn P., Stevens R.C. A Specific Cholesterol Binding Site Is Established by the 2.8 Å Structure of the Human  $\beta_2$ -Adrenergic Receptor // Structure. 2008. V.16. P.897-905.
- 3) Lyman E., Higgs C., Kim B., Lupyan D., Shelley J.C., Farid R., Voth G.A. A Role for a Specific Cholesterol Interaction in Stabilizing the APO Configuration of the Human A<sub>2A</sub> Adenosine Receptor // Structure. 2009. V.17. P.1660-1668.
- 4) Алексеев Е.С., Богдан Т.В. Влияние холестерина на переход  $\beta_2$ -адренорецептора в активное состояние: молекулярно-динамическое моделирование // VII Национальная

кристаллохимическая конференция, тезисы докладов. Россия, Суздаль. 17–21 июня 2013.

**Слова благодарности**

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 14-04-01198-а).