

**РОЛЬ ТРАНСМЕМБРАННОГО ДОМЕНА В
АВТОФОСФОРИЛИРОВАНИИ pH-ЧУВСТВИТЕЛЬНОГО РЕЦЕПТОРА
IRR (INSULIN RECEPTOR-RELATED RECEPTOR)**

Научный руководитель – Петренко Александр Георгиевич

Агишева Александра Романовна

Студент (бакалавр)

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

E-mail: alexagisheva@gmail.com

А.Р. Агишева, О.В. Серова, А.Л. Калиниченко, М.А. Пигусова, Э.В. Бочаров, И.Е. Деев, А.Г. Петренко

Рецептор, подобный рецептору инсулина (IRR) - рецепторная тирозинкиназа семейства инсулинового рецептора (IR). Функционирует как внеклеточный щелочной сенсор, участвующий в регуляции кислотно-щелочного баланса путем контроля метаболического алкалоза. {1} Рецепторы семейства IR экспрессируются на поверхности клетки в виде дисульфид-связанных неактивных димеров. Связывание с лигандом вызывает структурные изменения в димерных рецепторах, которые стимулируют активность тирозинкиназы и передачу сигнала внутри клетки. {2}

Члены семейства IR имеют тесно связанные структуры и сходные механизмы активации, но можно предположить, что существуют различия, лежащие в основе специфичности их лиганда, в частности, чувствительность IRR к щелочному pH. Мы сделали несколько одинарных и двойных точечных мутаций в области трансмембранного домена IRR и определили изменения pH-чувствительных свойств этих мутантов. Клетки HEK293 трансфицировали плазмидными конструкциями, кодирующими мутантные формы IRR с заменами P928A, T927I-G930I, V929E-G930R, V929E, G930R, G930D, F942I-F943I, A938E-A939R. В результате было показано, что все мутанты, кроме IRR-G930D, хорошо экспрессируются и протеолизуются. Мутации P928A, T927I-G930I, F942I-F943I не влияли на характер активации. Двойная замена V929E-G930R приводила к автофосфорилированию рецептора при pH 7,4. Мутант V929E-G930R не реагировал на щелочную обработку как IRR дикого типа и имел максимальную активацию при нейтральном pH. Одиночные замены V929E и G930R также приводили к автофосфорилированию рецептора при pH 7,4. Но в отличие от двойного мутанта, мутанты с единичными заменами активировались при увеличении pH. Такой же характер активации мы наблюдали у двойного мутанта A938E-A939R.

Таким образом, замены аминокислот V929E-G930R, A938E-A939R, V929E и G930R в трансмембранном домене IRR приводят к автофосфорилированию рецептора в среде с нейтральным pH, что указывает на их роль в активации рецептора.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 17-00-00486, 19-34-51034, 19-04-01042, 20-04-00959), программой «Молекулярная и клеточная биология» Президиума РАН

Источники и литература

- 1) Deyev I.E. et al Cell metabolism 2011, 13, 679-689
- 2) Mark A. Lemmon and Joseph Schlessinger cell 2010 141(7): 1117–1134