

Новый механизм функционирования рецептора p75

Научный руководитель – Гончарук Сергей Александрович

Артемьева Лилия Евгеньевна

Аспирант

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

E-mail: artemeva.le@phystech.edu

Рецептор нейротрофинов p75 (p75NTR) влияет на многие процессы в нервных клетках: развитие, дифференцировку, регуляцию апоптоза и воспаления, и другие. Однако точный механизм функционирования рецептора до сих пор остаётся неясен. p75 представляет собой трансмембранный белок, который состоит из внеклеточного (ВКД), трансмембранного (ТД) и внутриклеточного доменов (ВД), включая так называемый домен смерти (ДС). Основная гипотеза активации рецептора, похожа на механику движений щипцов с ситечком для заварки чая: внутриклеточные домены в неактивном состоянии взаимодействуют друг с другом, а в момент связывания лиганда внеклеточными доменами, внутриклеточные расходятся в стороны и способны к запуску внутриклеточных каскадов реакций. Подходящим методом для проверки этой гипотезы является ЯМР-спектроскопия. Мы исследовали димеризацию домена смерти в различных конфигурациях рецептора: димеры p75NTR без внеклеточных доменов и такие же димеры с мутацией, имитирующей активированное состояние рецептора. Такие модели рассматривались как в различных средах, имитирующих мембрану: липидных нанодисках и липосомах, как и в настоящей мембране штамма *E.coli*. Также мы экспрессировали отдельно домены смерти без трансмембранных доменов, и измерили вращательную и поступательную диффузию с помощью ЯМР. Эти данные позволили рассчитать гидродинамические радиусы и молекулярную массу глобулярного белка, чтобы установить их мономерное или димерное состояние.

Мы ясно показываем, что нет никакого различия в поведении ДД в любом контексте. В то же время мы обнаружили значительное различие в скорости олигомеризации рецептора для дикого типа и мутантного рецептора. Обобщая все данные, мы предлагаем новую модель активации p75NTR.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда # 19-74-30014