

Влияние холестерина на «мозаичность» поверхности липидного бислоя

Научный руководитель – Ефремов Роман Гербертович

Костюк Клим Алексеевич

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоинженерии, Москва, Россия

E-mail: 2601074@gmail.com

Распределение гидрофобных свойств на поверхности липидного бислоя обладает локальной гетерогенностью, формирующей т.н. “мозаичную картину”. Мембраны различного состава имеют характерные паттерны такой мозаичности, и их изменение может привести к изменению структуры и функции важных сигнальных белков [1].

Индукцируемая холестерином (ХС) повышенная упорядоченность ацильных цепей липидов, сопутствующее ей увеличение толщины бислоя, а также специфические невалентные взаимодействия с ХС модулируют активность мембранных белков, в частности, рецепторных тирозинкиназ (РТК) [3]. Однако молекулярные механизмы этих явлений до конца неизвестны, и их изучение - актуальная проблема, так как РТК часто становятся мишенями для таргетной терапии рака и других значимых патологий.

В настоящей работе для определения влияния ХС на гетерогенность гидрофобных свойств мембранной поверхности использовали метод молекулярной динамики (МД). При условии надёжной калибровки МД дополняет экспериментальные методы и позволяет получить важную информацию о процессах, происходящих в молекулярных масштабах. В связи с этим, основными задачами являлись валидация протокола МД на основании имеющихся в литературе экспериментальных данных и анализ гетерогенности гидрофобных свойств поверхности мембран с различным содержанием ХС.

Экспериментальных данных по влиянию ХС на мембраны сравнительно мало, наиболее изучены бислои из дипальмитоилфосфатидилхолина (ДМФХ), поэтому их выбрали для калибровки протокола МД. В дальнейшем методом МД изучали влияние ХС на свойства бислоя из пальмитоилолеоилфосфатидилхолина (ПОФХ), имитирующего эукариотические мембраны. Проведён сравнительный анализ параметров геометрической упаковки липидов в бислое и параметров порядка ацильных цепей в системах ПОФХ-ХС и ДМФХ-ХС при различной концентрации холестерина с целью валидации получаемых результатов. На основании результатов анализа водородных связей, плотности липидов и геометрических параметров систем охарактеризовали вертикальное и латеральное распределения ХС, которые согласуются с экспериментальными данными. На равновесных участках траекторий МД проанализировали гетерогенность гидрофобных свойств поверхности мембран и влияние на неё молекул ХС.

Полученные результаты позволят пролить свет на механизмы модулирования активности трансмембранных белков (в частности, РТК) путём воздействия на их мембранное окружение и на роль холестерина в этом процессе.

Источники и литература

- 1) Polyansky A.A., Volynsky P.E., Arseniev A.S., Efremov R.G. Adaptation of a membrane-active peptide to heterogeneous environment. II. The role of mosaic nature of the membrane surface // Journal of Physical Chemistry B, Vol. 113. 2009. No. 4. P. 1120-1126.

- 2) Fantini J., Barrantes F. How cholesterol interacts with membrane proteins: an exploration of cholesterol-binding sites including CRAC, CARC, and tilted domains // *Frontiers in Physiology*, Vol. 4. 2013.
- 3) Ge G., Wu J., Lin Q. Effect of Membrane Fluidity on Tyrosine Kinase Activity of Reconstituted Epidermal Growth Factor Receptor // *Biochemical and Biophysical Research Communications*, Vol. 282. 2001. No. 2. P. 511-514.