

МАТЕРИАЛЫ КОНФЕРЕНЦИИ
И ШКОЛЫ

СТРУКТУРА SH3N ДОМЕНА БЕЛКА GRB2

© 2020 г. А. Болгов^{1,*}, С. Корбан¹, Д. Лузик², В. Жемков^{1,3},
К. Миви³, О. Рогачева^{2,4}, И. Безпрозванный^{1,3}

¹ Лаборатория молекулярной нейродегенерации

Санкт-Петербургского политехнического университета Петра Великого (СПбПУ), Санкт-Петербург, Россия

² Лаборатория биомолекулярного ЯМР Санкт-Петербургского государственного университета,
Санкт-Петербург, Россия

³ Отделение физиологии Юго-Западного медицинского центра Университета Техаса, Даллас, Техас, США

⁴ Отдел общей патологии и патологической физиологии Института экспериментальной медицины,
Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: bolg.alexandr@gmail.com

DOI: 10.31857/S0044452920070232

Структурные исследования очень важны для современной физиологии, так как позволяют понять различные физиологические процессы в живых организмах. Белки-адаптеры играют ключевую роль в процессах клеточного сигналинга, поэтому детальное понимание их свойств может помочь в разработке потенциальных терапевтических агентов для лечения различных заболеваний. Одним из таких белков является Grb2 (*англ.* growth factor receptor-bound protein 2) – небольшой белок (215 а.о.), состоящий из одного SH2 (Src homology 2) домена, и двух SH3 (Src homology 3) доменов, расположенных на N- и C-концах молекулы (Buday, 1999; Chardin et. al, 1995; Lewitzky et. al, 2001; Lowenstein et. al, 1992; Takenawa et. al, 1998). Связывая активированный рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) своим SH2 доменом, Grb2 присоединяет Sos1 к своим SH3 доменам, тем самым обеспечивая более сильное взаимодействие Sos1 и компонентов сигнальной системы Ras (Chardin et. al, 1995; Lowenstein et. al, 1992; Kouhara et. al, 1997). Ras система играет важную роль в регуляции клеточного роста и деления и является мишенью в терапии раковых заболеваний (Cox, Der, 2002).

В данном исследовании аминокислотная последовательность N-концевого SH3 (SH3N) домена Grb2 была экспрессирована в бактериальной культуре. Полученный белок был очищен и закристаллизован, после чего проводился PCA. Анализ дифракционных данных позволил получить структуру SH3N с разрешением 2.5 Å (ранее структура этого домена была получена лишь в контексте полноразмерного Grb2 с разрешением 3.1 Å []). Полученная структура показала высокую степень сходства с ранее полученными структурами, однако особенности взаимодействия белковых молекул в кристалле позволили увидеть кристаллическую структуру n-Src петли, структура которой была получена лишь методами ЯМР спектроскопии. Так же было обнаружено взаимодействие C-терминали исследуемого белка с центром связывания лигандов, что позволяет предположить наличие механизмов самоингибирования.

Полученная структура была опубликована в Protein Data Bank (PDB ID 6sdf). По результатам исследования была опубликована статья на английском языке (Bolgov et. al, 2020).

Финансирование работы: РФФ 20-45-01004.