

PyMOL

2rh1 – химерный белок из бета-2-адренорецептора, сопряженного с G-белком, и лизоцима T4 (*B2-adrenergic G protein-coupled receptor/lysozyme T4*) [1].

Бета-2-адренорецептор осуществляет катехоламиновую активацию аденилатциклазы с участием G-белков. Рецептор кодируется геном ADRB2 и находится в плазматической мембране, аппарате Гольджи и эндосомах [2].

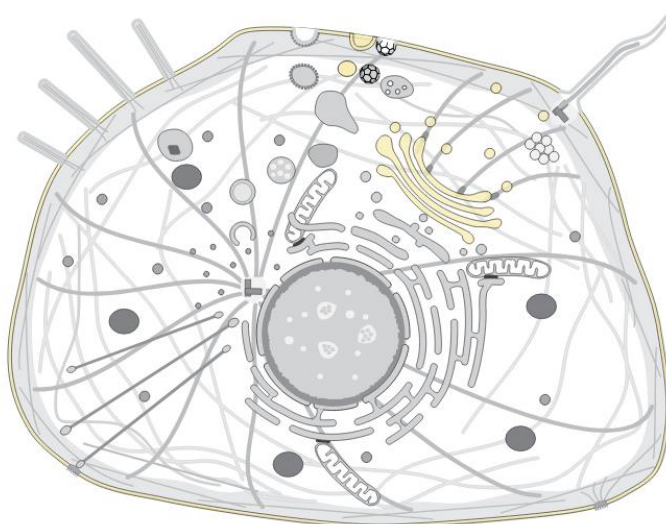


Рис. 1. Локализация белка в клетке [5].

Рецепторы, сопряженные с G-белком (*GPCRs, G protein-coupled receptors*), принадлежат одному большому семейству генов. Для этих рецепторов характерна конфигурация 7ТМ (*seven-transmembrane*) [3, 4]. Известно, что β 2AR обладают внутренней конформационной гибкостью, что является затруднением для кристаллизации этих рецепторов для рентгеноструктурного анализа [4]. Чтобы взаимодействовать с набором различных лигандов и передавать сигналы через множественные сигнальные пути, 7ТМРс (7-трансмембранные рецепторы, канонического перевода не нашла) принимают ансамбли разных конформаций (принимают активные и неактивные формы).

Белки выделялись в экспрессионной системе Sf9 (*Spodoptera frugiperda*). На основе исследований в биофизике было предположено, что третья внутриклеточная петля и С-конец β 2AR – самые подвижные [5]. Чтобы понизить подвижность этих участков и повысить площадь полярной поверхности (*polar surface area*), исследователи заменяют третью внутриклеточную петлю Т4-лизоцимом, способным к кристаллизации белком с лучшей растворимостью [4]. Поэтому в моем PDB-файле химера из человеческого бета-2-адренорецептора (β 2AR), сопряженного с G-белком ([P07550](#)), и Т4-лизоцима ([P00720](#)) из фага Т4 (*Escherichia virus T4*).

В PDB-файле представлен комплекс β 2AR/T4 lysozyme с каразололом. Для этого рецептора каразолол является частичным обратным агонистом: данный лиганд стабилизирует

неактивную форму рецептора, однако активность β 2AR/T4 lysozyme, связанного с каразололом, снижается примерно на половину [1].

На Рис. 2 изображена модель сайта связывания каразолола с рецептором. Лиганд взаимодействует с белком двумя водородными связями: 1) между атомом азота лиганда и атомом кислорода Asn-312; 2) между атомами кислорода лиганда и Asp-113. Имеется возможный Т-стекинг между остатком Phe-290 и ароматическим кольцом каразолола. Также можно рассмотреть возможное электростатическое взаимодействие между депротонированным (судя по модели структуры) атомом кислорода Asp-113 и атомом азота лиганда при условии наличия положительного заряда (на модель лиганда был добавлен водород).

На Рис. 3 изображена химическая структура каразолола.

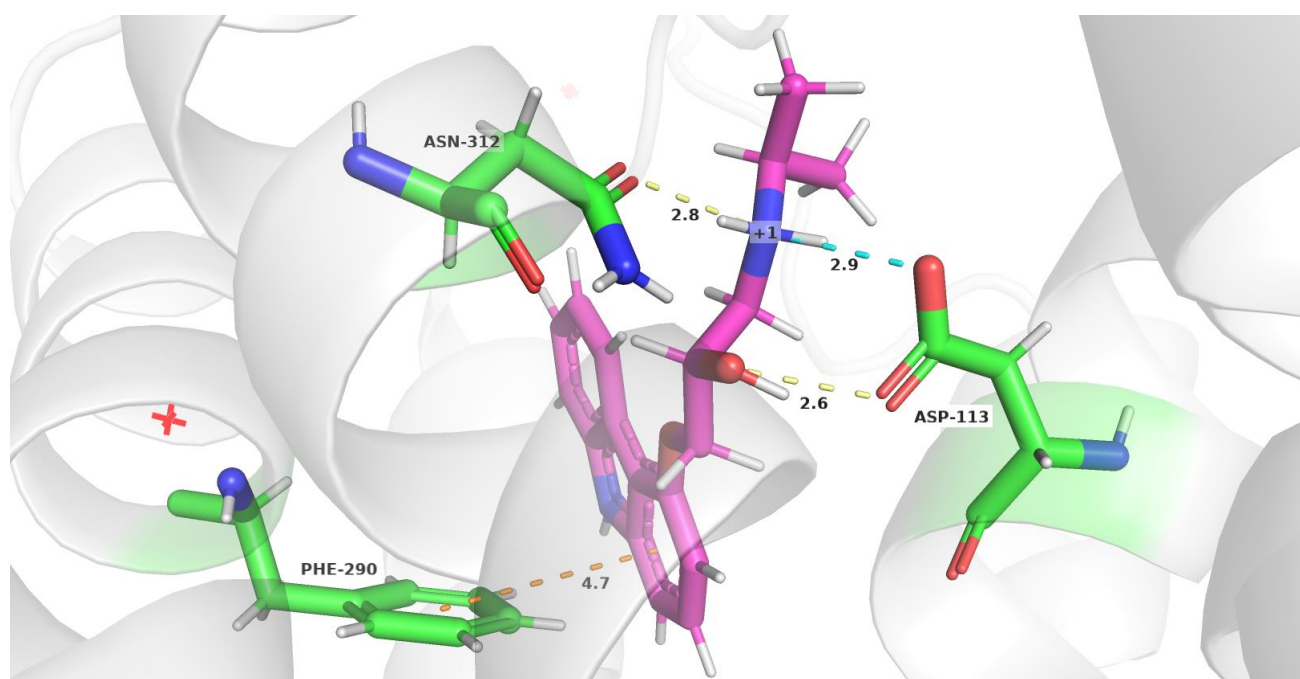


Рис. 2. Сайт связывания бета-2-адренорецептора (окрашен в зеленый) с каразололом (окрашен в розовый). Водородные связи помечены желтым пунктиром пунктиром, потенциальный Т-стекинг помечен оранжевым пунктиром, солевой мостик помечен голубым пунктиром.

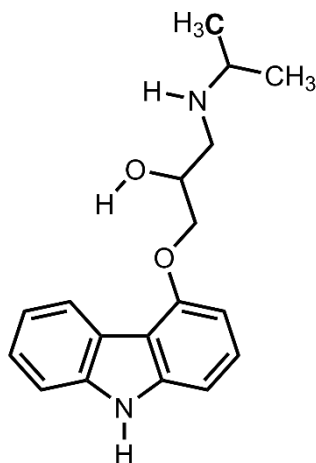


Рис. 3. Структура каразолола – обратного агониста бета-2-адренорецептора, сопряженного с G-белком

Источники

1. Vadim Cherezov 1, Daniel M Rosenbaum, Michael A Hanson, Søren G F Rasmussen, Foon Sun Thian, Tong Sun Kobilka, Hee-Jung Choi, Peter Kuhn, William I Weis, Brian K Kobilka, Raymond C Stevens. High-resolution crystal structure of an engineered human beta2-adrenergic G protein-coupled receptor. *Science* 2007 Nov 23;318(5854):1258-65. doi: 10.1126/science.1150577. Epub 2007 Oct 25.
2. <https://www.uniprot.org/uniprot/P07550> - страница на Uniprot о бета-2-адренорецепторе
3. Pierce, K., Premont, R. & Lefkowitz, R. Seven-transmembrane receptors. *Nat Rev Mol Cell Biol* 3, 639–650 (2002). <https://doi.org/10.1038/nrm908>
4. Shukla, Arun & Sun, Jinpeng & Lefkowitz, Robert. (2008). Crystallizing Thinking about the 2-Adrenergic Receptor. *Molecular pharmacology*. 73. 1333-8. 10.1124/mol.108.045849.
5. Granier S, Kim S, Shafer AM, Ratnala VR, Fung JJ, Zare RN, and Kobilka B (2007). Structure and conformational changes in the C-terminal domain of the β 2-adrenoceptor: insights from fluorescence resonance energy transfer studies. *J Biol Chem* 282:13895–13905.

Ссылки

1. [2rh1.pdb](#)
2. [Сессия](#)