

Расчет взаимодействия пептидных блокаторов с потенциал-зависимыми калиевыми каналами

Вольничева Алена Дмитриевна

Аспирант

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

E-mail: alenkavolynceva@gmail.com

Калиевые каналы - трансмембранные белки, регулирующие биологические процессы за счет контроля потоков ионов калия через клеточную мембрану. Калиевые каналы играют важную роль в диагностике и лечении заболеваний [5]. Исследуется их терапевтический потенциал в лечении расстройств, связанных с нарушениями возбудимости нейронов, сердечных ритмов, когнитивных функций [1]. В последние годы особое внимание уделено роли калиевых каналов в развитии опухолей [2]. Лечение этих заболеваний проводят путем блокирования или модулирования работы конкретного канала [4].

Мы оценивали разницу в связывании белкового блокатора аджитоксина с гибридными каналами KcsA-Kv1.x (x=1, 2, 3, 6). Комплексы каналов с аджитоксином были построены по гомологии с комплексом мутированного бактериального канала с харибдотоксином (PDB ID 2A9H).

Для полученных систем были проведены молекулярно-динамические расчеты с использованием программного пакета Gromacs [6] и силового поля opls-AA. Для поиска достоверного положения аджитоксина в сайте связывания произведено вращение блокатора относительно оси канала с интервалом в 5°; так, чтобы важный для связывания Lys27 оставался в поре канала. Выбор предпочтительной ориентации был совершен с помощью анализа распределения углов поворота токсина в отдельных фреймах траектории МД. Для расчетов энергии связывания аджитоксина с каналами был использован метод Umbrella sampling. Анализ гидрофобных и стейкинг-взаимодействий, водородных и ионных связей токсина и калиевых каналов проводился с помощью программы Platinium [3].

В результате работы были предложены мутации для увеличения сродства и селективности аджитоксина. Проведенные расчеты энергий - важный этап при изучении молекулярных основ селективности токсинов к различным потенциал-зависимым калиевым каналам. В дальнейшем, это позволит предложить новые способы создания селективных блокаторов, которые смогут найти применение в исследовательской и медико-биологической практике.

Список литературы

Castle N.A. Pharmacological modulation of voltage-gated potassium channels as a therapeutic strategy. *Expert Opin Ther Pat.*, 2010, **20**(11):1471-503.

Huang X., Jan L.Y. Targeting potassium channels in cancer. *J Cell Biol.*, 2014, **206**(2):151-62.

Pyrkov T.V., Chugunov A.O., Krylov N.A., Nolde D.E., Efremov R.G. PLATINUM: a web tool for analysis of hydrophobic/hydrophilic organization of biomolecular complexes. *Bioinformatics.* 2009, **25**(9):1201-2.

Rashid M.H., Kuyucak S. Free Energy Simulations of Binding of HsTx1 Toxin to Kv1 Potassium Channels: the Basis of Kv1.3/Kv1.1 Selectivity. *J. Phys. Chem. B.*, 2014, **118**(3):707-16.

Tian C., Zhu R., Zhu L., Qiu T., Cao Z., Kang T. Potassium Channels: Structures, Diseases, and Modulators. *Chem. Biol. Drug. Des.*, 2014, **83**(1):1-26.

Gromacs: <http://www.gromacs.org>

Слова благодарности

Работа велась при поддержке гранта Российского научного фонда № 14-14-00239 от 14.07.2014 «Исследование молекулярных основ селективности взаимодействия пептидных блокаторов с калиевыми каналами» (Руководитель – Феофанов А.В.).