

Анализ специфичности взаимодействия токсина ВеМ9 с потенциал-чувствительными натриевыми каналами

Научный руководитель – Чугунов Антон Олегович

Черных М.А.¹, Кульдюшев Н.А.², Беркут А.А.³

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра биоинженерии, Москва, Россия, *E-mail: M.baribal@gmail.com*; 2 - Московский физико-технический институт, Москва, Россия, *E-mail: nikita.kuldushev@phystech.edu*; 3 - Московский физико-технический институт, Москва, Россия, *E-mail: problemka2008@gmail.com*

Потенциал-чувствительные натриевые каналы (Na_v) играют центральную роль в проведении потенциала действия в возбудимых клетках. Нейротоксины из яда членистоногих, способные модифицировать переходы между открытым, закрытым и инактивированным состояниями каналов, являются многообещающими инструментами в изучении структуры и динамики Na_v . α -Токсины скорпионов ингибируют процесс инактивации Na_v за счет взаимодействия с потенциал-чувствительным доменом четвертого повтора (ПЧД-4) белка. Стремительный взлет криоэлектронной микроскопии позволил совсем недавно определить пространственную структуру ряда Na_v , в том числе - в комплексе с α -токсином Aah2, стабилизирующим ПЧД-4 канала в активированном состоянии, в то время как без токсина и в отсутствие трансмембранного потенциала можно получить структуру только инактивированного состояния [1]. α -Токсины скорпионов делятся на три группы согласно их специфичности: инсектотоксины взаимодействуют только с Na_v насекомых, млекотоксины - с Na_v млекопитающих, α -подобные - с обеими группами каналов.

В этой работе мы методом мутагенеза установили две аминокислотные замены, превращающие α -подобный токсин ВеМ9 в инсектотоксин, и методами молекулярного моделирования установили причину подобного изменения специфичности. Для этого были рассчитаны траектории молекулярной динамики этого токсина и его производного, а также инсектотоксина VjaIT и млекотоксина Aah2. По данным молекулярной динамики были изучены молекулярная подвижность, карты внутримолекулярных контактов и картографические проекции свойств поверхности белков, включая рельеф, молекулярный гидрофобный потенциал и заряд [2]. Также были построены модели комплексов данных токсинов с несколькими формами Na_v для дальнейшего расчета энергии взаимодействия и построения карт межмолекулярных контактов.

Результаты моделирования говорят, что мутации, придающие ВеМ9 строгую инсектоспецифичность, приводят к перераспределению свойств поверхности, заметных на картах, а также к потере характерных для млекотоксинов внутримолекулярных контактов. Анализ моделей комплексов указывает на то, что специфичность реализуется за счет отличий в распределении межмолекулярных контактов токсина с определенными участками ПЧД-4 и порового домена первого повтора.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ, грант № 20-44-01015.

Источники и литература

- 1) Clairfeuille T., Cloake A., Infield D. T., Llongueras J. P., Arthur C. P., Li Z. R., Jian Y., Martin-Eauclaire M. F., Bougis P. E., Ciferri C., Ahern C. A., Bosmans F., Hackos D. H., Rohou A., Payandeh J. Structural basis of α -scorpion toxin action on Na_v channels. // Science. 2019. Vol. 363, N. 6433

- 2) Chugunov A. O., Koromyslova A. D., Berkut A. A., Peigneur S., Tytgat J., Polyansky A. A., Pentkovsky V. M., Vassilevski A. A., Grishin E. V., Efremov R. G. Modular organization of α -toxins from scorpion venom mirrors domain structure of their targets, sodium channels. // J Biol Chem. 2013; Vol. 288. N 26.P. 19014-27