

## Липид-связывающие сайты ионных каналов семейства TRPV: специфичность и структурные особенности

Научный руководитель – Ефремов Роман Гербертович

*Веретененко Ирина Ивановна*

*Студент (магистр)*

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

*E-mail: veretenenko.ii@phystech.edu*

Расположенные на окончаниях сенсорных нейронов ионные каналы семейства TRPV могут активироваться как под воздействием различных веществ природного и синтетического происхождения, так и при изменении физических параметров, в частности, температуры [2]. Методом криоэлектронной микроскопии (крио-ЭМ) показано [3], что в механизме температурной активации TRPV3 принимает участие молекула липида, находящаяся в т.н. «ваниллоидном кармане» (VBP) в закрытом состоянии и исчезающая из него при открытии канала. Согласно данным крио-ЭМ [4], в VBP закрытого TRPV1 находится фосфатидилинозитол (PI), однако тип данного липида в TRPV3 и его роль при активации канала остаются неясными.

Целью настоящей работы является установление функции липидов в механизме температурной чувствительности TRPV и причины специфичности VBP к PI в TRPV1. Для этого в программном пакете GROMACS [1] было проведено молекулярно-динамическое (МД) моделирование структур TRPV1 [5] и TRPV3 [6] в закрытом состоянии с липидами различных типов, расположенными в VBP: PI, фосфатидилсерина (PS), фосфатидилхолина (PC), фосфатидилэтаноламина (PE) и фосфатидилглицерина (PG). Сравнение физических характеристик сайтов показало меньший свободный объем и более положительное и однородное распределение электростатического потенциала на поверхности VBP TRPV3 по сравнению с TRPV1. Анализ полярных контактов липид-белок показал, что в TRPV1 и TRPV3 липиды взаимодействуют с аналогичными остатками спиралей S3, S4, S4-S5 линкера и TRP спирали. Однако, в TRPV1 большее свободное пространство VBP позволяет PI и PS образовать дополнительную водородную связь с расположенным ниже N-линкером. Кроме того, расчёт числа водородных связей липид-VBP подтвердил известную из крио-ЭМ селективность TRPV1 к PI.

Развитием данной работы является анализ свободной энергии связывания каждого из типов липидов с TRPV1 и TRPV3 и дизайн точечных мутаций, обеспечивающих изменение селективности липидов к VBP и позволяющих в перспективе направленным образом модулировать температурно-опосредованную активацию TRPV.

Работа поддержана грантом РФФИ 23-14-00313.

### Источники и литература

- 1) Bauer P., Hess B., Lindahl E., GROMACS 2022.6 Manual (2023), doi:10.5281/zenodo.8134358
- 2) Belvisi M. G., Dubuis E., Birrell M. A., Chest. 140, 1040–1047 (2011), doi:10.1378/chest.10-3327
- 3) Nadezhdin K. D. et al., Nat Struct Mol Biol. 28, 564–572 (2021), doi:10.1038/s41594-021-00615-4
- 4) Nadezhdin K. D. et al., Nat Commun. 12, 2154 (2021), doi:10.1038/s41467-021-22507-3

- 5) <https://www.rcsb.org/structure/7L2P>
- 6) <https://www.rcsb.org/structure/7MIN>