

## Моделирование взаимодействия $\alpha 7$ -никотинового рецептора с нейромодулятором Lynx1

Научный руководитель – Чугунов Антон Олегович

Заиграев М.М.<sup>1</sup>, Люкманова Е.Н.<sup>2</sup>, Чугунов А.О.<sup>3</sup>

1 - Московский физико-технический институт, Москва, Россия, *E-mail*: [maximzaigraev@yandex.ru](mailto:maximzaigraev@yandex.ru); 2 - Московский физико-технический институт, Москва, Россия, *E-mail*: [ekaterina-lyukmanova@yandex.ru](mailto:ekaterina-lyukmanova@yandex.ru); 3 - Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемакина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия, *E-mail*: [batch2k@yandex.ru](mailto:batch2k@yandex.ru)

$\alpha 7$ -Никотиновый ацетилхолиновый рецептор ( $\alpha 7$ -нАХР) —гомопентамерный лиганд-управляемый ионный канал, способный как к ионотропному (за счёт проводимости ионов  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), так и метаботропному сигналингу (за счёт взаимодействия с внутриклеточными белками-партнёрами, включая G-белки, JAK2, 14-3-3).  $\alpha 7$ -нАХР широко экспрессируется в нейрональных и глиальных клетках ЦНС, а также в клетках иммунной системы и эпителия. Особую роль  $\alpha 7$ -нАХР играет в когнитивных процессах. В нейронах  $\alpha 7$ -нАХР могут быть локализованы как на пресинаптической, так и на постсинаптической мембране. Пресинаптические  $\alpha 7$ -нАХР модулируют высвобождение нейромедиаторов как в возбуждающих (глутаматных), так и в ингибирующих (ГАМК) нейронах. Существуют также и внесинаптические  $\alpha 7$ -нАХР — они также модулируют активность нейронов, принимая участие в регуляции экспрессии генов и ремоделировании цитоскелета.

Значимую роль в регуляции  $\alpha 7$ -нАХР играет Lynx1 — GPI-заякоренный белок из семейства Lys6/uPAR, способный связываться с каналом и подавлять ионные токи за счёт стабилизации закрытого и/или десенситизированного состояния. Механизм действия Lynx1 на  $\alpha 7$ -нАХР до конца не ясен — в частности, неизвестно, взаимодействует ли Lynx1 с ортостерическим ацетилхолиновым сайтом подобно  $\alpha$ -бунгаротоксину (действуя как прямой антагонист), или же связывается только по внешней части С-петли без проникновения в основной сайт (действуя как негативный аллостерический модулятор). В этой работе были построены две альтернативные модели взаимодействия Lynx1 с  $\alpha 7$ -нАХР и проведён анализ контактов вдоль траекторий молекулярной динамики (МД) длительностью 600 нс.

Модели комплекса Lynx1– $\alpha 7$ -нАХР строили с помощью ансамблевого белок-белкового докинга по набору конформаций из МД Lynx1 (на базе модели AlphaFold DB: P0DP58) и  $\alpha 7$ -нАХР (две различных модели по гомологии (ПО MODELLER) отражали закрытое (шаблоны PDB: 7KOO, 7EKI, 7RPM) и десенситизированное (шаблоны: 7KOO, 7EKP, 8F4V) состояния). Модель десенситизированного рецептора учитывает наличие эпипатина в ортостерических сайтах. С помощью CHARMM-GUI были добавлены GPI-якорь (к Lynx1), а также N-гликаны (к  $\alpha 7$ -нАХР) и липидный бислой {PSM:DOPE:CHL:DOPC = 5:2:2:1}, близкий по составу к рафтам нейрональных мембран. Расчёты МД производились в GROMACS в силовом поле CHARMM36m, докинга — в MEGADOCK, пост-скоринг — в PLATINUM, анализ контактов — в IMPULSE.

По результатам анализа контактов выявлены значимые для связывания Lynx1 остатки со стороны  $\alpha 7$ -нАХР: K204 (для аллостерической моды), L60, W77, Y115, W171, Y210 (для ортостерической моды), R155, K165, D186, R208, F209, E211 (для обеих мод). На основе полученных данных планируется проверить моду связывания экспериментально — с помощью мутагенеза и электрофизиологии.

**Иллюстрации**

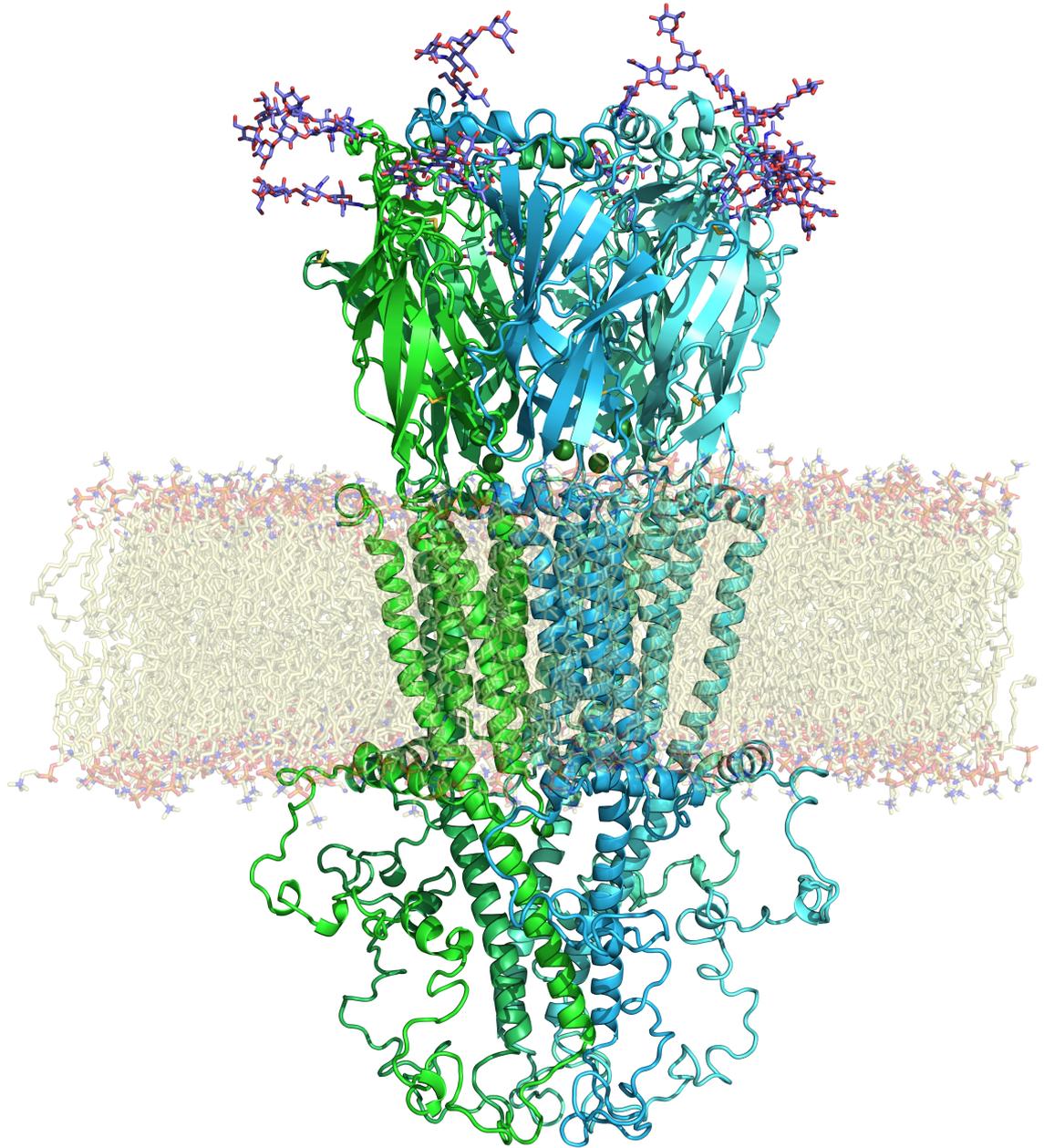


Рис. : Модель полноразмерного  $\alpha 7$ -нАХР в закрытом состоянии в липидной мембране, вид сбоку. Субъединицы рецептора выделены сине-зелёным спектром; липиды показаны бежевым, N-гликаны — сиреневым, ионы кальция — тёмно-зелёным.

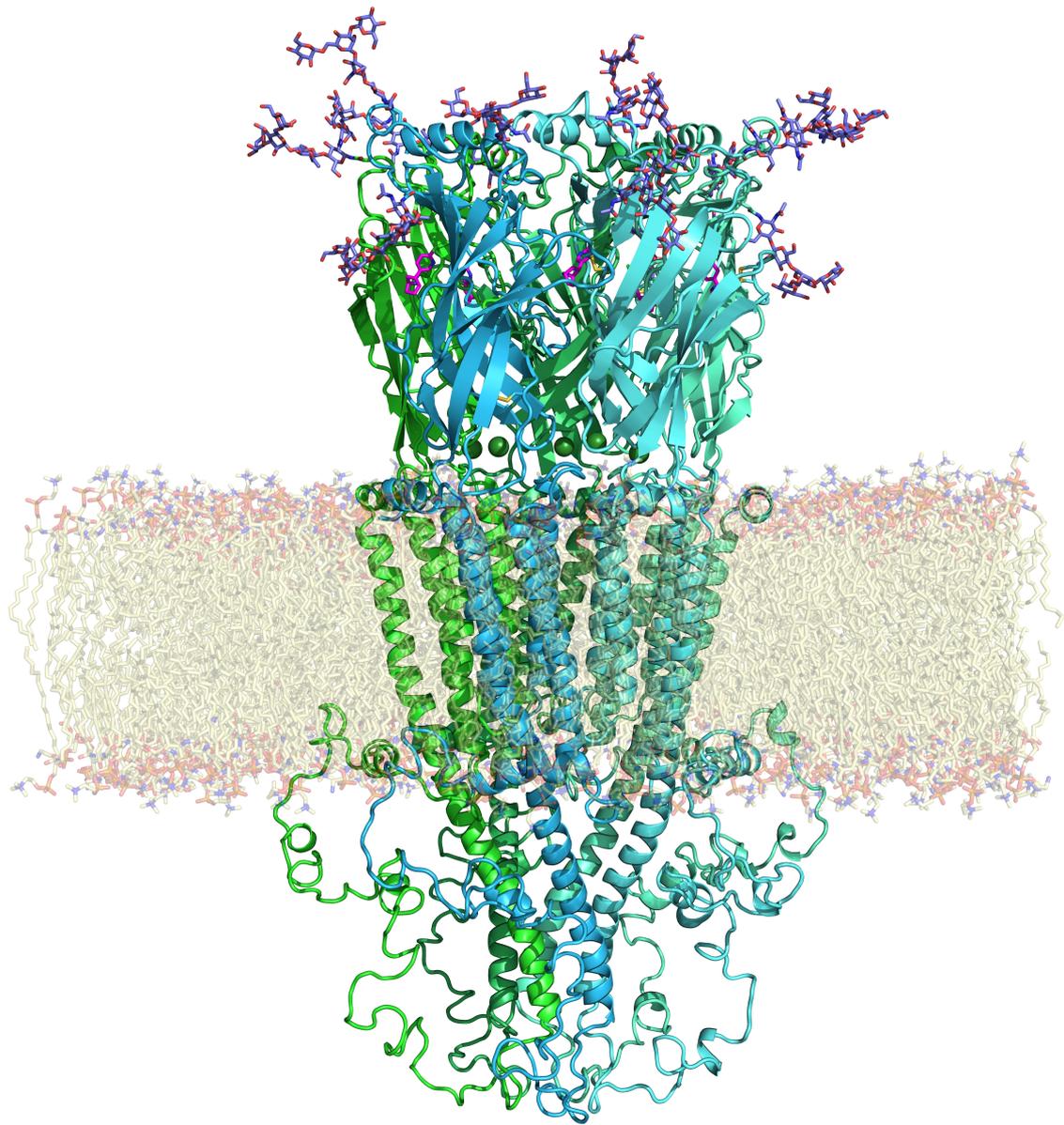


Рис. : Модель полноразмерного  $\alpha 7$ -нАХР в десенситизированном состоянии с эпибатидином в липидной мембране, вид сбоку. Субъединицы рецептора выделены сине-зелёным спектром; липиды показаны бежевым, N-гликаны — сиреневым, ионы кальция — тёмно-зелёным, эпибатидин — розовым.

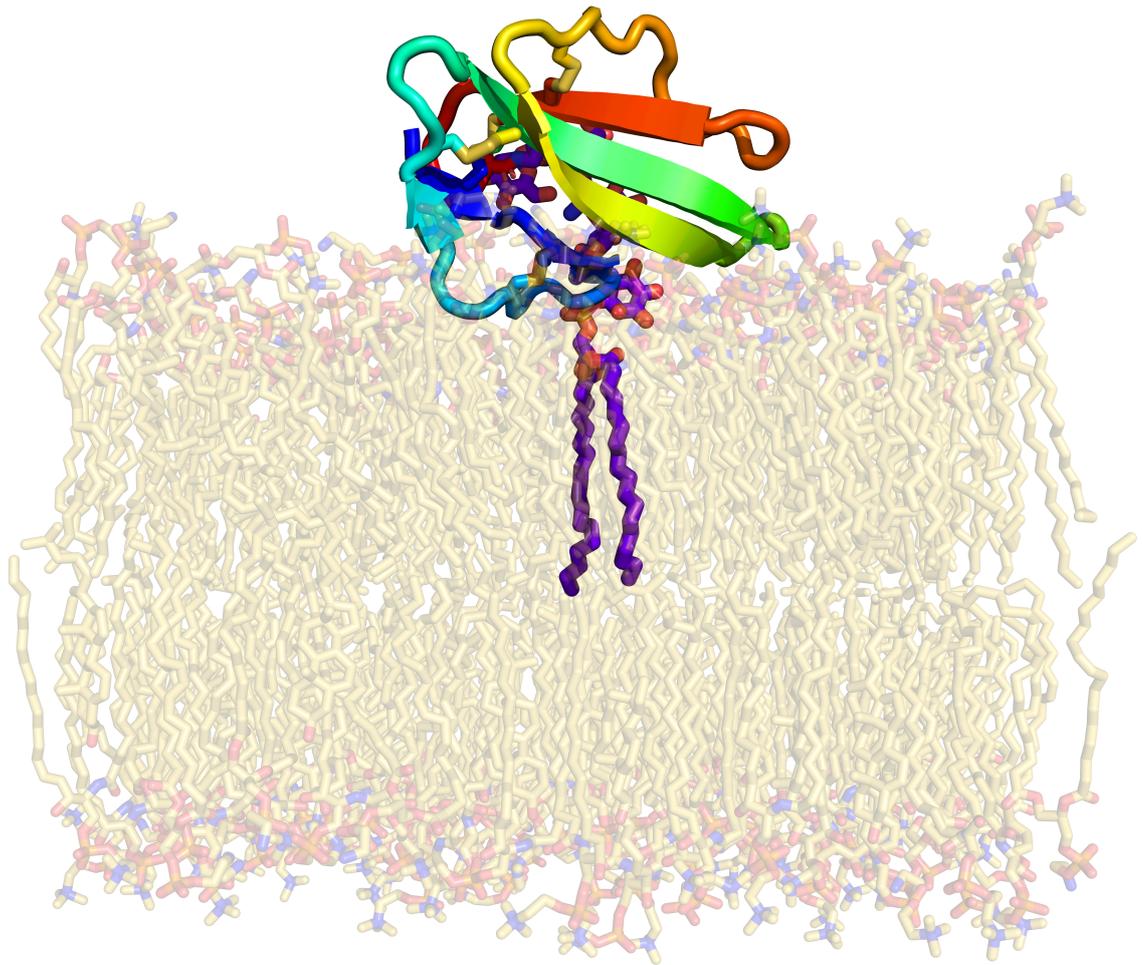


Рис. : Модель GPI-заякоренного Lupx1 в липидной мембране, вид сбоку. Lupx1 покрашен спектром от синего (N-конец) к красному (C-конец); GPI-якорь показан фиолетовым, липиды — бежевым.

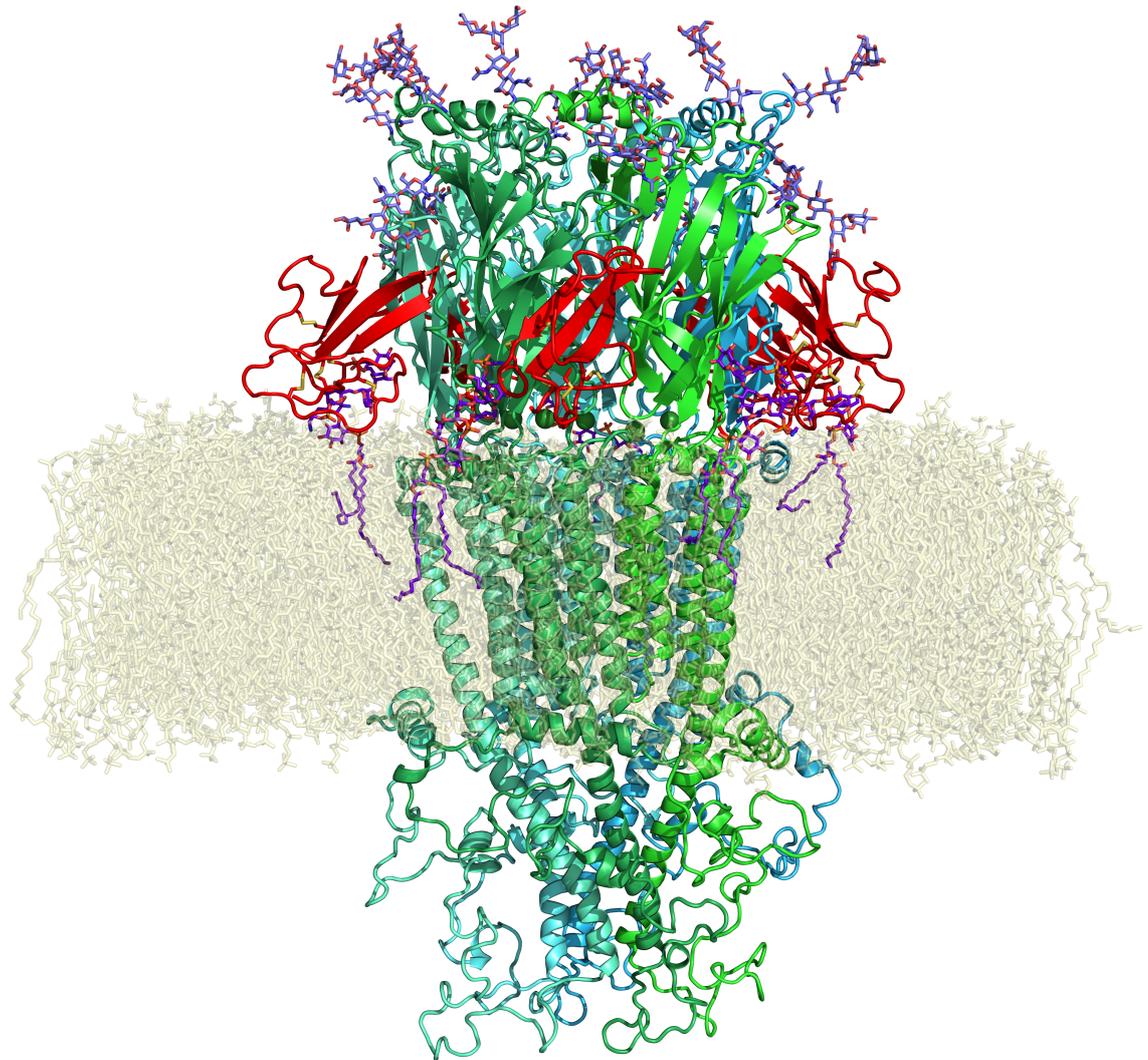


Рис. : Модель комплекса  $\alpha 7$ -нАХР в закрытом состоянии с пятью молекулами Lypx1 (ортостерическая мода взаимодействия). Lypx1 показан красным, GPI-якоря — фиолетовым, липиды — бежевым.

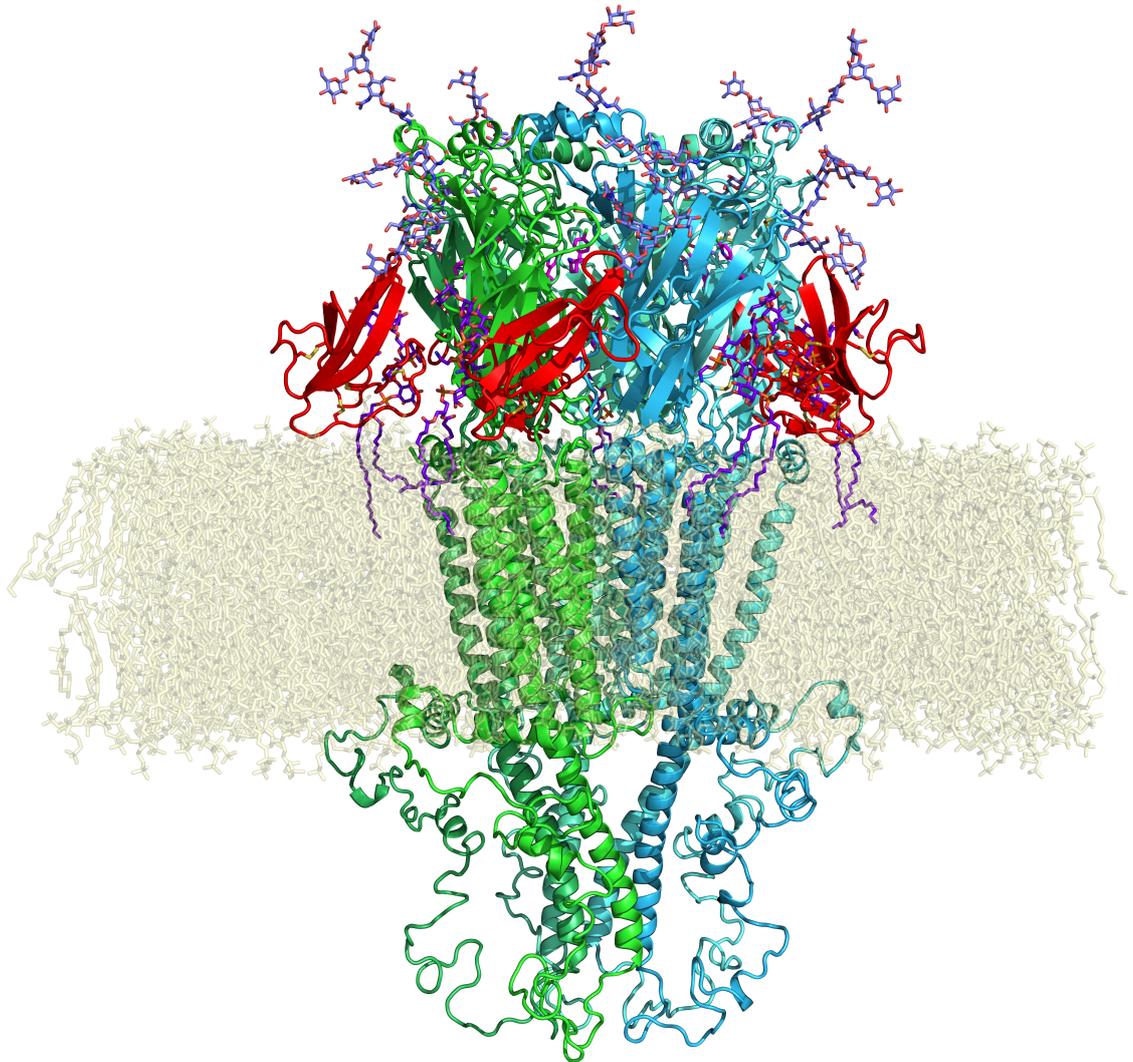


Рис. : Модель комплекса  $\alpha 7$ -нАХР в десенситизированном состоянии с пятью молекулами Lypx1 (аллостерическая мода взаимодействия). Lypx1 показан красным, GPI-якоря — фиолетовым, липиды — бежевым, эпибатидин — розовым.