

**Компьютерное моделирование взаимодействия токсина WTX с $\alpha 7$ -
никотиновым рецептором в нейрональной мембране**

Научный руководитель – Чугунов Антон Олегович

Заиграев М.М.¹, Чугунов А.О.², Люкманова Е.Н.³

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

Слабый токсин из *Naja kaouthia* (WTX) необратимо блокирует никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (нАХР). Эти рецепторы ответственны за холинергическую передачу сигналов в нервной системе и рассматриваются как перспективные фармакологические мишени. Никотиновый ацетилхолиновый рецептор $\alpha 7$ типа ($\alpha 7$ -нАХР) — гомопентамер, состоящий из $\alpha 7$ -субъединиц, — экспрессируется в мозге, иммунной системе и эпителии, где выполняет ряд важных физиологических функций, включая когнитивные и воспалительные процессы, а также гомеостаз эпителия.

Недавно была получена структура низкого разрешения комплекса модельного внеклеточного домена $\alpha 7$ -нАХР с WTX методом криоэлектронной микроскопии (крио-ЭМ) (Люкманова и др., неопубликованные данные). На этой основе в настоящей работе методами компьютерного моделирования была построена модель комплекса полноразмерного рецептора с WTX в мембранном окружении. При построении модели учитывались как данные ЯМР-спектроскопии о мембраноактивном сайте WTX, так и данные об остатках токсина, наиболее важных для его взаимодействия с рецептором.

Был проведён ансамблевый докинг WTX (код PDB: 2MJ0) в лиганд-связывающий участок модельного внеклеточного домена $\alpha 7$ -нАХР (код PDB: 4HQP) с помощью программы ZDOCK. С помощью молекулярной динамики (МД) был получен набор конформаций в программе GROMACS; для расчётов МД использовалось полноатомное силовое поле CHARMM36. Фильтрация решений докинга учитывала наличие ключевых лиганд-рецепторных контактов (с помощью программы PLATINUM) и соответствие решений данным крио-ЭМ и ЯМР. Для итогового отобранного решения с помощью моделирования по гомологии в программе MODELLER была построена модель комплекса полноразмерного $\alpha 7$ -нАХР с пятью молекулами WTX, погруженная в липидный бислой, близкий по составу к нейрональной клеточной мембране (POPC:POPE:CHOL = 2:1:1). По итогам расчёта МД комплекса эффективной длительностью >1500 нс был проведён анализ лиганд-рецепторных и лиганд-мембранных взаимодействий, что позволило уточнить экспериментальные данные и выявить остатки WTX, играющие наиболее важную роль при взаимодействии с $\alpha 7$ -нАХР (F10, R31, R32, W36, R37, Y52, E56, K62, R65) и мембраной (M0, T2, N5, E8, F10, K13, F14, Q15, I16, R18, N19, E21, K22, D44, D61, K62, R65).

Работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 19-74-20163.

Иллюстрации

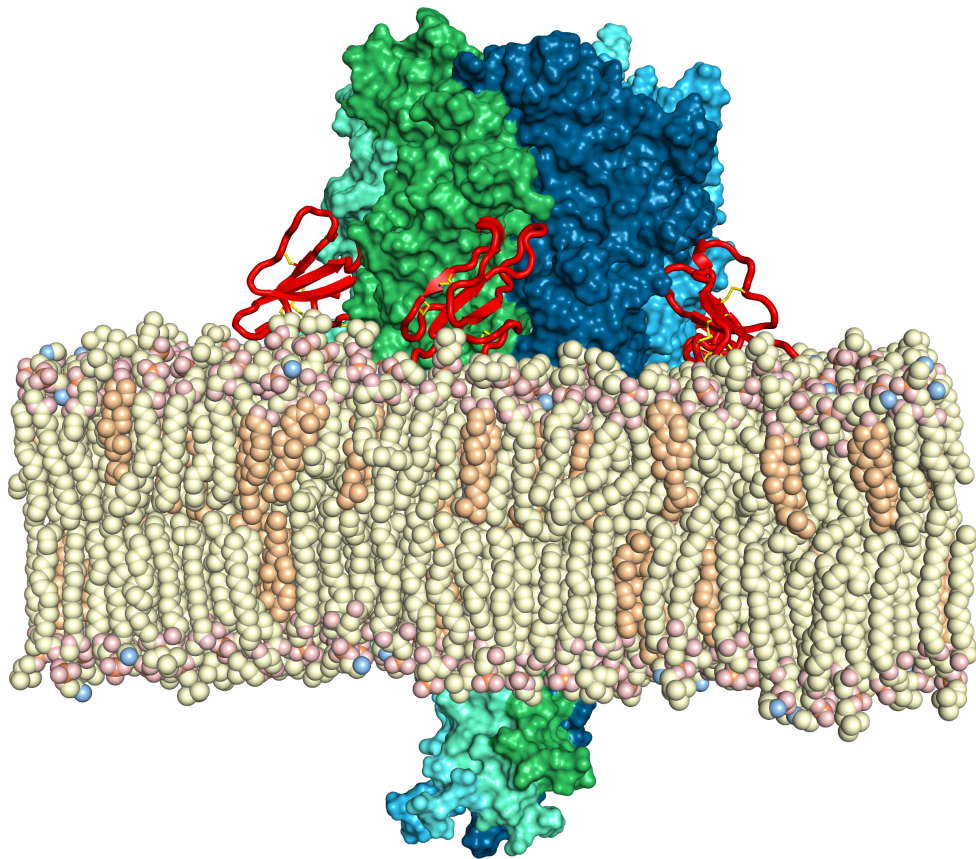


Рис. 1. Модель комплекса $\alpha 7$ никотинового рецептора с пятью молекулами токсина WTx и липидной мембраной, вид сбоку. WTx показаны красным цветом, субъединицы рецептора выделены сине-зелёным спектром.

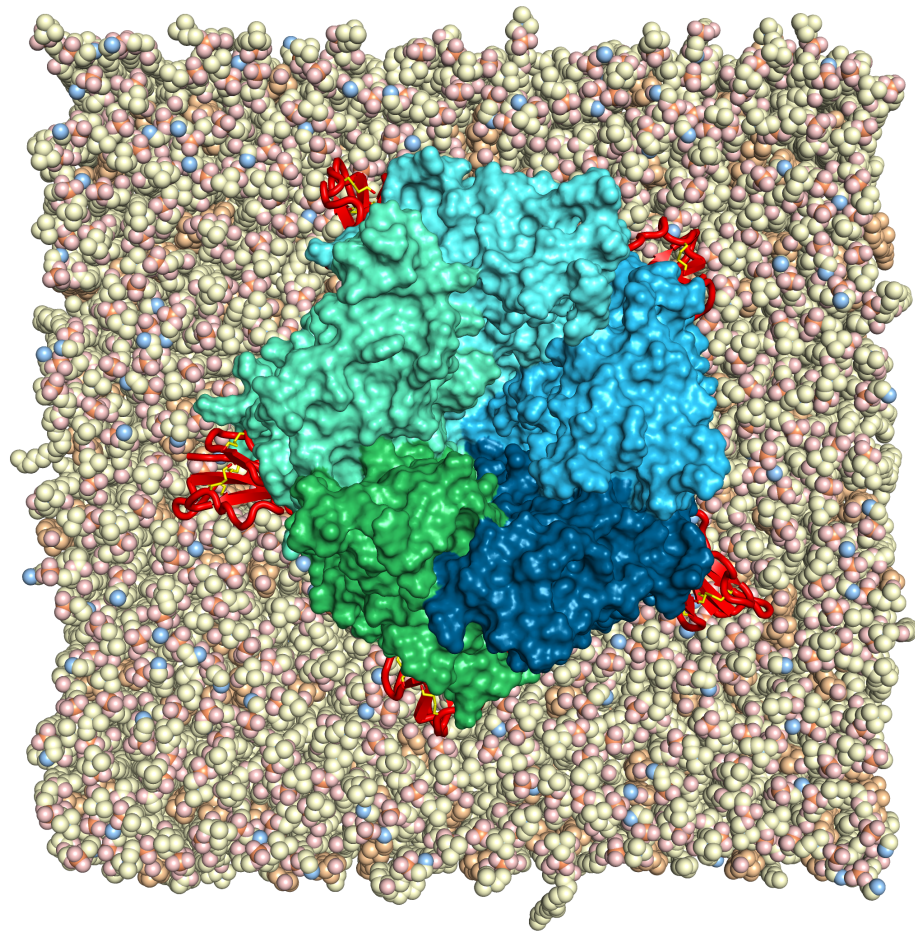


Рис. 2. Модель комплекса $\alpha 7$ -никотинового рецептора с пятью молекулами токсина WTx и липидной мембраной, вид сверху. WTx показаны красным цветом, субъединицы рецептора выделены сине-зелёным спектром.

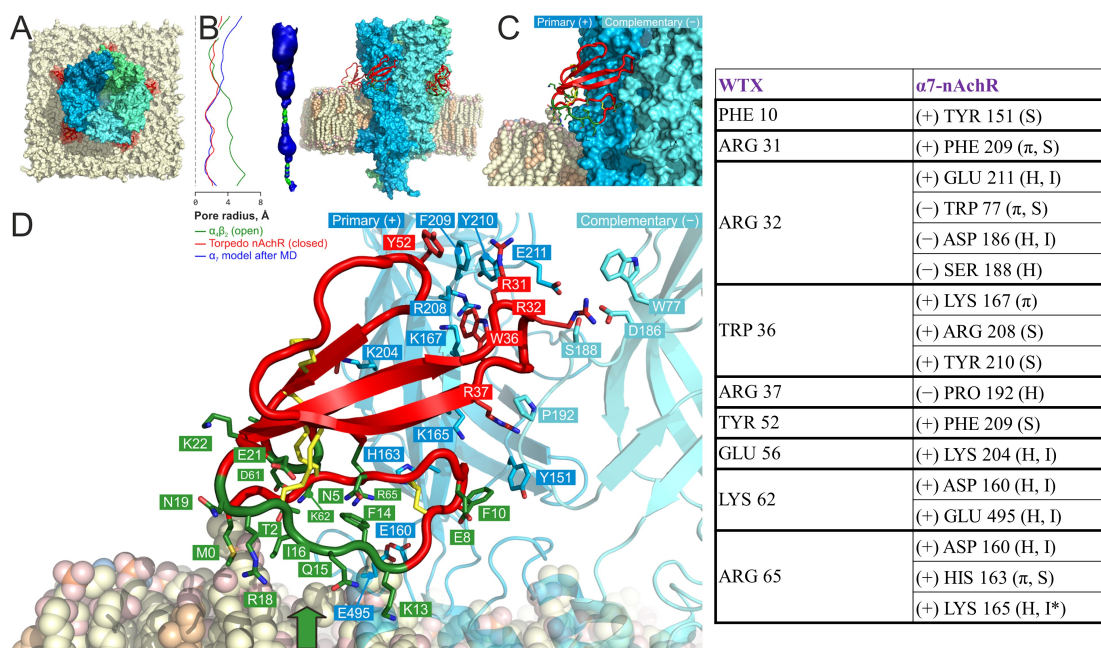


Рис. 3. Структура комплекса $\alpha 7$ -никотинового рецептора с токсином WTX. Субъединицы рецептора окрашены в сине-зелёный спектр, молекулы WTX показаны красным цветом. атомы углерода POPC и POPE окрашены бледно-жёлтым, атомы углерода холестерина — бледно-оранжевым; атомы фосфора показаны оранжевым, кислорода — красным, азота — синим. А. Общий вид комплекса сверху. В. Вид сбоку в разрезе и профиль радиуса поры, рассчитанный с помощью HOLE. С. Взаимодействие центральной петли токсина с сайтом связывания $\alpha 7$ -никотинового рецептора, образованного соседними субъединицами. D. Взаимодействие WTX с липидами и никотиновым рецептором. Взаимодействующие остатки рецептора показаны голубым; остатки токсина, взаимодействующие с мембраной более 5% времени от суммарной траектории, — зелёным. В таблице указаны попарно взаимодействующие остатки WTX и $\alpha 7$ -никотинового рецептора, тип субъединицы (основная (+) или вспомогательная (-)) и тип взаимодействия для данной пары остатков (H — водородные связи, I — ионные взаимодействия, S — стэкинг, π — пи-катионные контакты).