

Анализ взаимодействия α -токсинов скорпиона с потенциал-чувствительными натриевыми каналами

Научный руководитель – Чугунов Антон Олегович

Черных М.А.¹, Василевский А.А.², Чугунов А.О.³

1 - Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия, *E-mail: M.baribal@gmail.com*; 2 - Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия, *E-mail: avas@ibch.ru*; 3 - Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия, *E-mail: batch2k@yandex.ru*

Потенциал-чувствительные натриевые каналы (Na_v) обеспечивают проведение потенциала действия в нейронах и мышечных клетках. Перспективными инструментами для изучения Na_v могут стать нейротоксины, выделяемые из естественных ядов различных организмов. Механизм их действия заключается в изменении динамики переходов между открытым, закрытым и инактивированным состояниями каналов, что в свою очередь влияет на параметры потенциала действия. В частности, α -токсины скорпионов - ингибиторы процесса инактивации Na_v , взаимодействующие с потенциал-чувствительным доменом четвертого повтора (ПЧД-4) канал. Интенсивное развитие методов криоэлектронной микроскопии позволило определять пространственную структуру Na_v , так, например, комплекса канала в активированном состоянии ПЧД-4 с α -токсином Aah2, стабилизирующим ПЧД-4 канала в инактивированном состоянии. До этого были доступны лишь структуры с активированным ПЧД-4 [1]. Согласно специфичности α -токсины скорпионов условно делят на три группы: инсектотоксины воздействуют только на Na_v насекомых, млекотоксины - Na_v млекопитающих, α -подобные способны ингибировать инактивацию каналов из обеих групп.

Полученный нами мутант ВеМ9, α -подобного токсина, после внесения двух точечных мутаций стал действовать как инсектотоксин, при помощи методов молекулярного моделирования мы установили основные области, способные обеспечивать это различие. Мы рассчитали траектории молекулярной динамики этого токсина и его производного, а также инсектотоксина ВјаГТ и млекотоксина Aah2, для них проанализировали молекулярную подвижность, внутримолекулярные контакты и картографические проекции поверхности белков: заряд, молекулярный гидрофобный потенциал и рельеф [2]. Также мы построили модели комплексов данных токсинов с Na_v , рассчитав данные межмолекулярных контактов и энергии взаимодействия.

Результаты моделирования говорят, что мутации, придающие ВеМ9 строгую инсекто-специфичность, 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 РНФ, 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 Nav 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