

# Молекулярный дизайн трансмембранных ионных каналов лиганд-зависимых рецепторов<sup>1</sup>

**Терёшкина Ксения Борисовна<sup>2</sup>**

*молодой ученый*

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия*

*E-mail: ksenia@moldyn.org*

В настоящее время актуальными являются задачи, направленные на изучение молекулярного дизайна и функционирования мембранных рецепторов. Среди различных классов мембранных рецепторов особое положение занимают лиганд-зависимые рецепторы. С мутациями в мембранных рецепторах связан целый ряд наследственных заболеваний, среди них эпилепсия, паркинсонизм, гиперэкplexия, различные сердечные заболевания и др (см. напр. [1]). Кроме того, с действием на ионные каналы связано применение анестетиков [2]. Путём изучения ионной миграции сквозь канал рецептора имеется возможность детектировать конформационные перестройки при связывании с лигандом, в том числе анестетиком, что интересно с точки зрения создания биосенсоров нового поколения.

В данной работе исследуется ряд рецепторов никотинового ацетилхолинового семейства: глициновый, ГАМК<sub>A</sub> и ацетилхолиновый. Все рецепторы семейства состоят из пяти субъединиц, содержащих по четыре трансмембранных домена. Трансмембранные домены TM2 образуют канал рецептора. При открытии канала ГлиР и ГАМК<sub>A</sub> в клетку поступают ионы Cl<sup>-</sup>, канала nAChR - ионы Na<sup>+</sup>. В работе с использованием методов моделирования по гомологии в сочетании с управляемой молекулярной динамикой построены модели: ионного канала глицинового рецептора, состоящая из TM2-доменов  $\alpha$ 1-субъединиц; мутантной формы канала - ГлиР-STM; ГАМК<sub>A</sub> рецептора, и проведено изучение миграции ионов в каналах. Протокол управляемой молекулярной динамики описан в работе [3]. В результате исследований было установлено, что на динамику миграции ионов оказывает влияние тонкий баланс электростатических взаимодействий. Отклонения в один аминокислотный остаток могут критическим образом сказаться на особенностях ионной миграции и даже переключить канал на селективное пропускание ионов противоположного знака, что может быть использовано при генотерапии. Было выяснено, что степень сольватации ионов и комплексов играет ключевую роль в процессах миграции. Установлен ряд проводимостей канала глицинового рецептора - Cl<sup>-</sup> > Br<sup>-</sup> > I<sup>-</sup> > SCN<sup>-</sup>, который полностью согласуется с экспериментальными данными. Результаты, полученные в исследовании, могут найти применение при разработке новых лекарственных препаратов, при разработке биосенсоров и нанобиоустройств.

## Литература

1. Benarroch E.E. GABA<sub>A</sub> receptor heterogeneity, function, and implications for epilepsy (2007) // *Neurology*, № 68 (8). - p. 612-614.
2. Tang P., Xu Y. From the Cover: Large-scale molecular dynamics simulations of general anesthetic effects on the ion channel in the fully hydrated membrane: The implication of molecular mechanisms of general anesthesia (2002) // *PNAS*, № 99 (25). - С. 16035-16040.
3. Шайтан К.В., Турлей Е.В., Голик Д.Н., Терешкина К.Б., Левцова О.В., Федик И.В., Шайтан А.К., Ли А., Кирпичников М.П. – Динамический молекулярный дизайн био- и наноструктур (2006) // *Российский химический журнал*. № 50 (2), p. 53–65.

<sup>1</sup> Работа поддержана РФФИ (07-04-01169, 06-04-08136), Роснаукой, Рособразованием и US CRDF (2803).

<sup>2</sup> Научный руководитель работы – профессор, д.ф.-м.н. К.В. Шайтан. Работа выполнена на кафедре биоинженерии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова.