

## Исследование моделей комплексов токсина ВеКм-1 с изоформами канала ERG

Научный руководитель – Чугунов Антон Олегович

*Доброхотов Н.А.<sup>1</sup>, Чугунов А.О.<sup>2</sup>, Василевский А.А.<sup>3</sup>*

1 - Московский физико-технический институт, Москва, Россия, *E-mail: nikita.dobrokhtov@mail.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. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия, *E-mail: avas@ibch.ru*

Калиевые каналы — транспортные порообразующие белки клеточных мембран, функция которых состоит, в частности, в поддержании и регуляции трансмембранной разности потенциалов. Один из их представителей — human Ether-à-go-go Related Gene 1 (hERG1, Kv11.1), отвечающий за фазу реполяризации потенциала действия в клетках сердца.

Токсин ВеКм-1 из яда скорпионов — селективный пептидный блокатор hERG1. Также известно, что этот токсин блокирует другие подтипы каналов ERG человека и крысы (а именно: hERG2, hERG3, rERG1, rERG2, rERG3) с различным сродством [1]. В данной работе мы предприняли попытку объяснить различия в силе связывания пептида с указанными каналами. Мы использовали сведения о пространственной структуре канала hERG1 и токсина ВеКм-1, а также структурное моделирование комплексов пептида с изоформами hERG и расчеты молекулярной динамики (МД). Модель комплекса ВеКм-1-hERG1 строили при помощи ансамблевого белок-белкового докинга с фильтрацией решений на основе данных двойного мутагенеза [2]. Комплексы с другими изоформами получили, “замещая” hERG1 на модель нужного канала, построенную по гомологии.

Была проведена МД шести полученных комплексов, проанализированы межмолекулярные контакты и соответствующие им энергетические вклады, характеризующие эффективность взаимодействия ВеКм-1 с изоформами ERG. Наибольшее отличие в аффинности токсина ВеКм-1 наблюдается к каналам rERG2 и rERG3 (в ~500 раз) [2]. Анализ показал, что его можно объяснить электростатическим притягиванием N-концевого остатка R1 ВеКм-1 и E431 в rERG2 (у rERG3 в этом положении T582) и отталкиванием R20 от R598 в rERG3 (у rERG2 здесь Q447). Аналогичные пояснения можно привести и в случае других пар каналов. Таким образом, молекулярное моделирование современного уровня позволяет объяснить структурные причины наблюдаемых в эксперименте различий в аффинности лигандов к ионным каналам.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 20-44-01015).

### Источники и литература

- 1) Restano-Cassulini R et al. Species diversity and peptide toxins blocking selectivity of ether-a-go-go-related gene subfamily K<sup>+</sup> channels in the central nervous system. 2006. *Mol. Pharmacol.* 69, 1673-83. DOI: 10.1124/mol.105.019729
- 2) Tseng GN et al. Probing the outer mouth structure of the HERG channel with peptide toxin footprinting and molecular modeling. 2007. *Biophys. J.* 92, 3524-3540. DOI: 10.1529/biophysj.106.097360