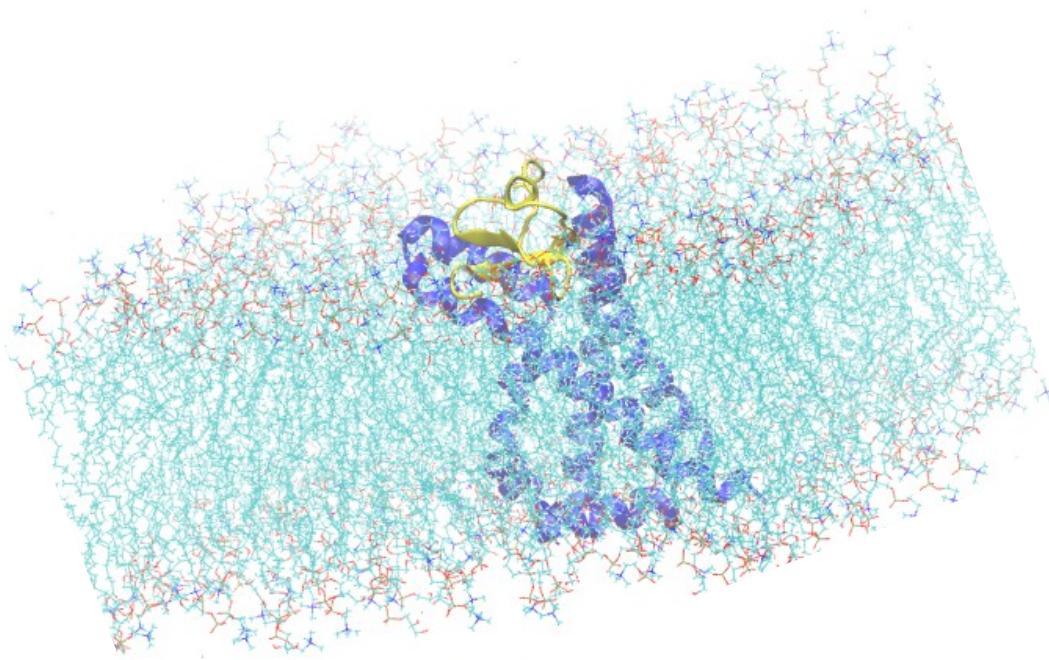




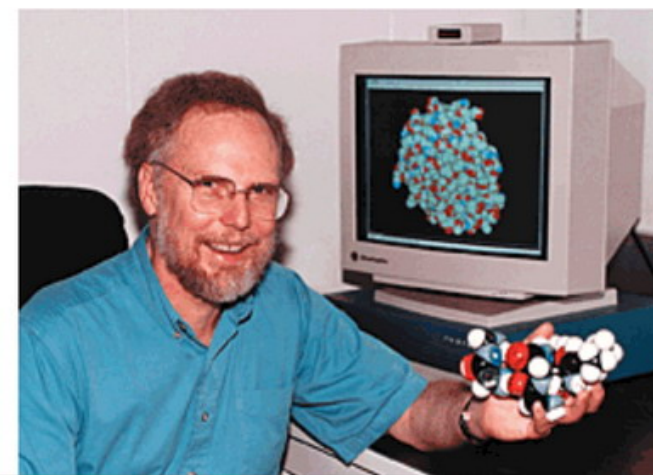
Изучение взаимодействия токсина VSTx1 из яда паука и потенциал-чувствительного домена калиевого канала KvAP методами ЯМР-спектроскопии и молекулярного моделирования



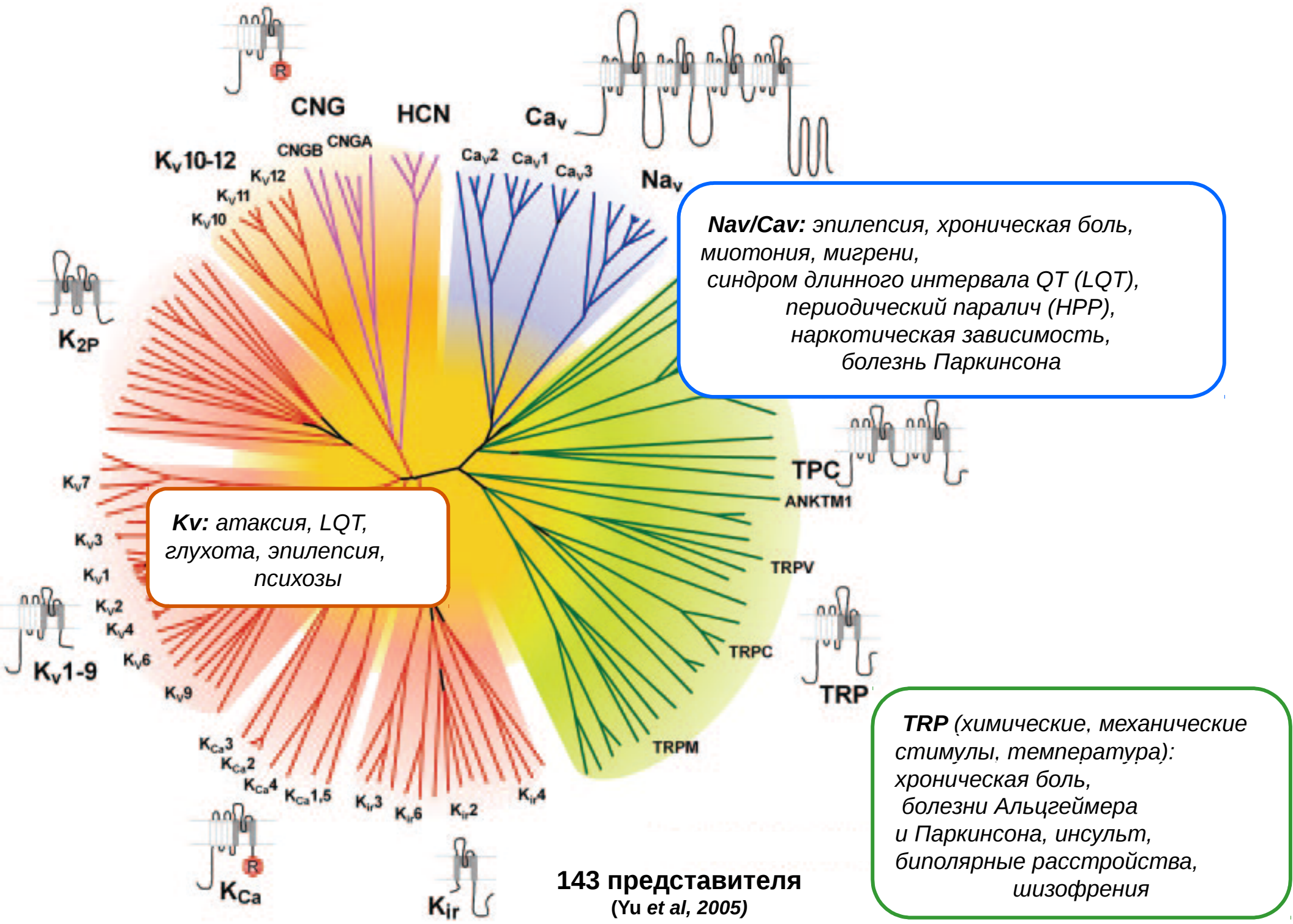
Петросян Н.С., Чугунов А.О.

Метод молекулярной динамики (МД)

$$\begin{aligned}
 U = & \sum_{\text{все связи}} \frac{1}{2} K_b (b - b_0)^2 + \sum_{\text{все валентные углы}} \frac{1}{2} K_\theta (\theta - \theta_0)^2 \\
 & + \sum_{\text{все двузранные углы}} K_\phi [1 - \cos(n\phi + \delta)] \\
 & + \sum_{\text{все невалентные пары}} \epsilon \left[\left(\frac{r_0}{r} \right)^{12} - 2 \left(\frac{r_0}{r} \right)^6 \right] \\
 & + \sum_{\text{все парциальные заряды}} \frac{332 q_i q_j}{r}
 \end{aligned}$$

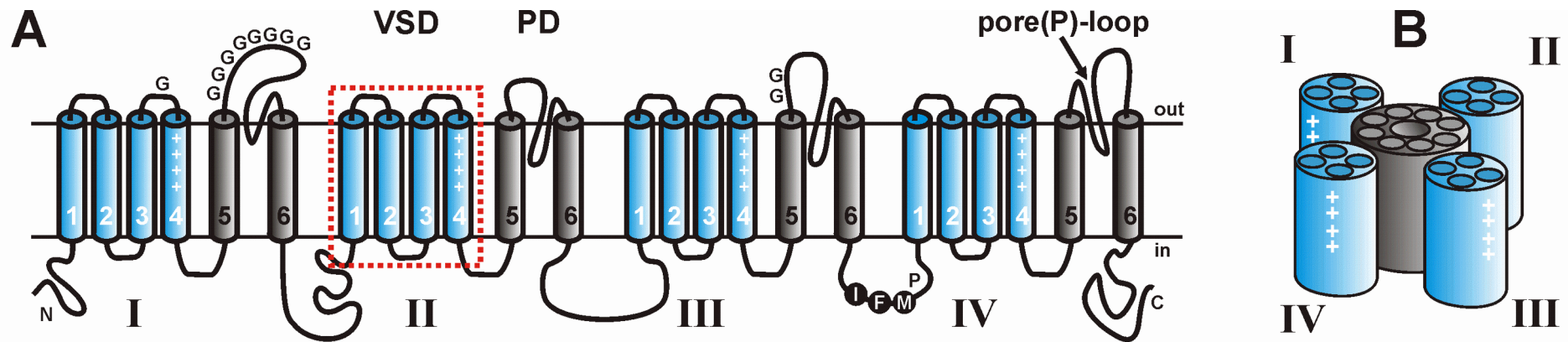


Суперсемейство Voltage-Gated-Like (VGL) ионных каналов

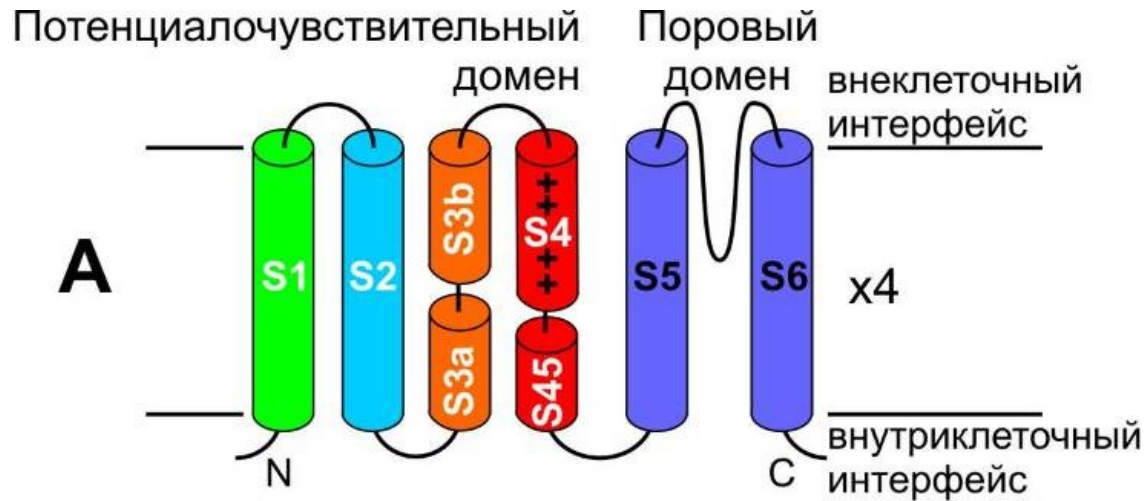


Организация каналов семейства VGL

α -субъединица Nav



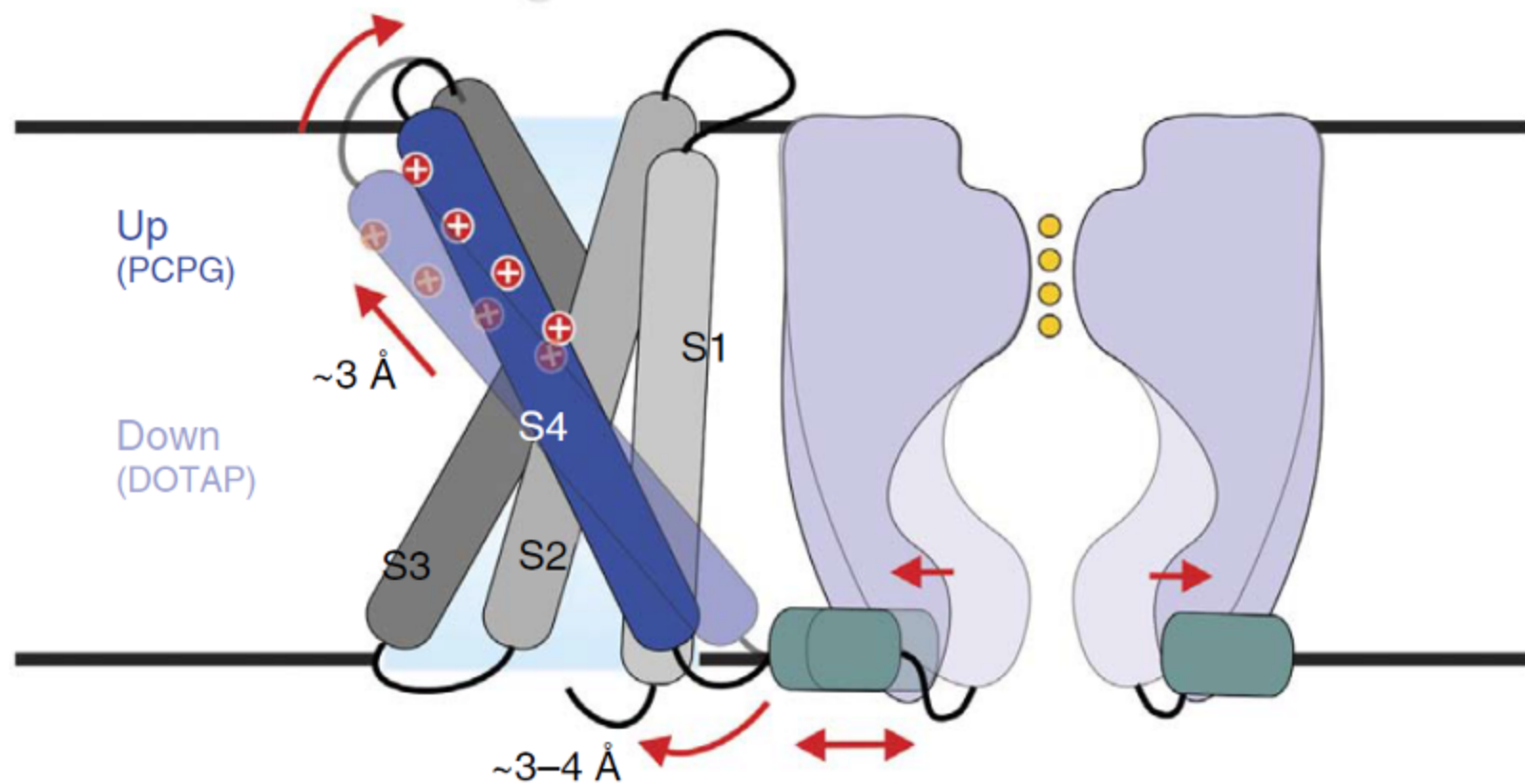
α -субъединица Kv



Модель потенциалозависимой активации канала KvAP

Up-деполяризация

Down-гиперполяризация



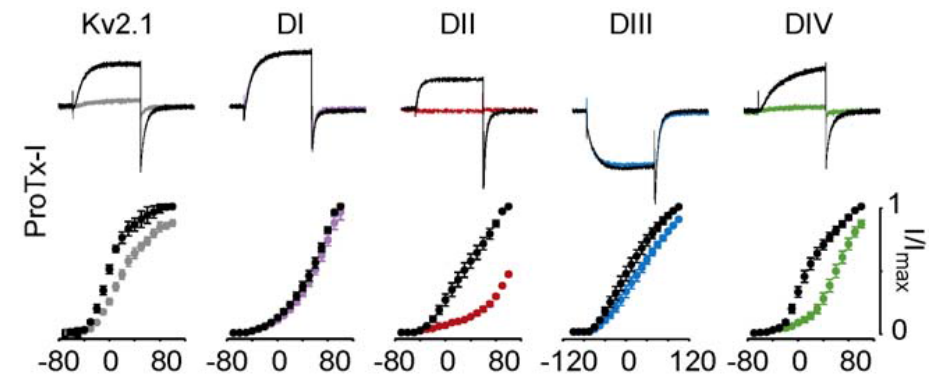
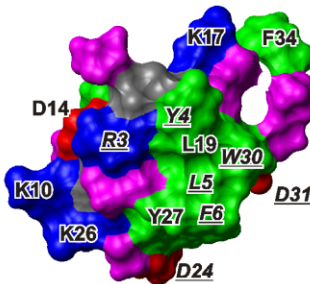
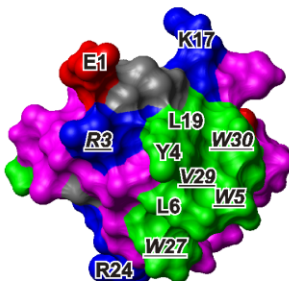
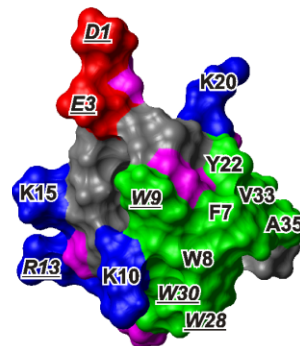
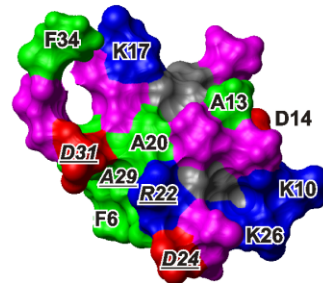
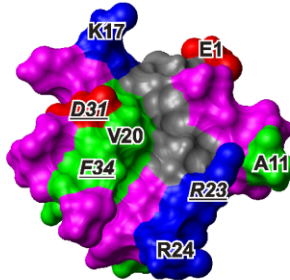
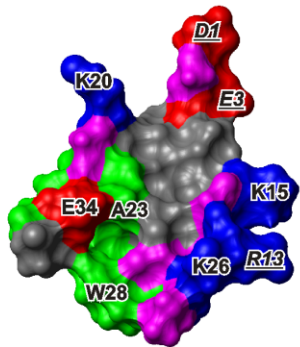
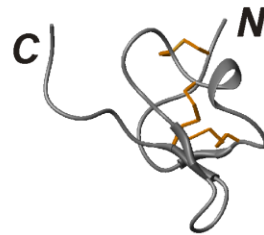
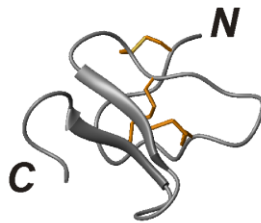
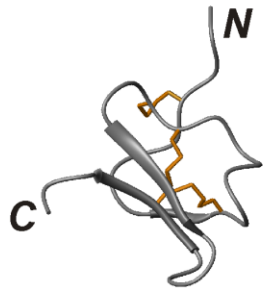
ПЧД – мишень мембранных активных токсинов пауков



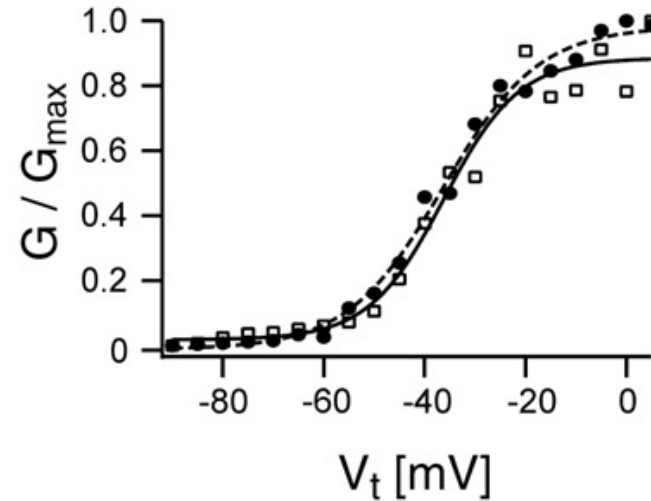
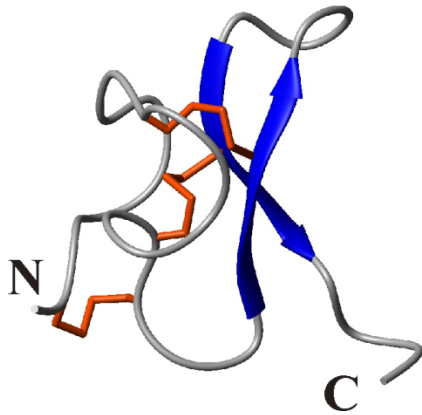
JzTx-III

ProTx-I

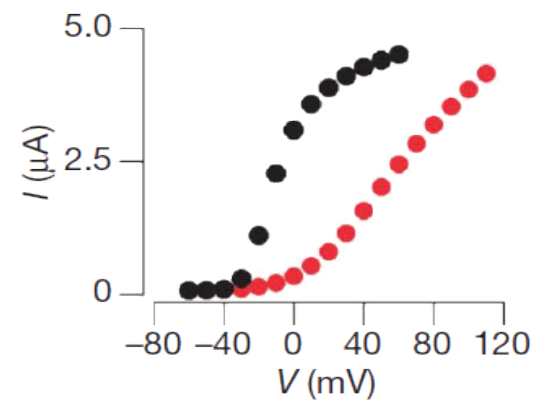
SgTx-I



VSTx1 – токсин паука *Grammostola spatulata*



VSTx1 блокирует KvAP в
инактивированном состоянии (ПЧД-«Up»)
(Schmidt et al, 2009)

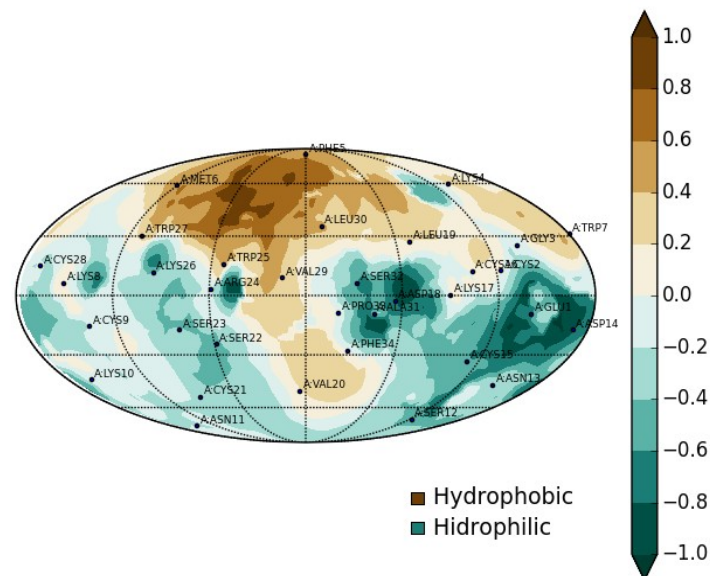
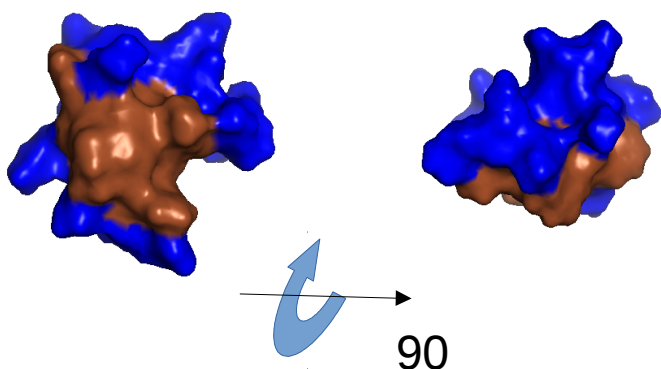


VSTx1 стабилизирует закрытое состояние
(ПЧД-«Down») химеры Shaker/KvAP (S3b-
S4), взаимодействуя с S3b (Alabi et al, 2007)

Молекулярная динамика VSTx1

Молекулярное моделирование:

- POPC:POPG (3:1)
- POPC
- Coarse-Grained MD
- Monte-Carlo Simulation



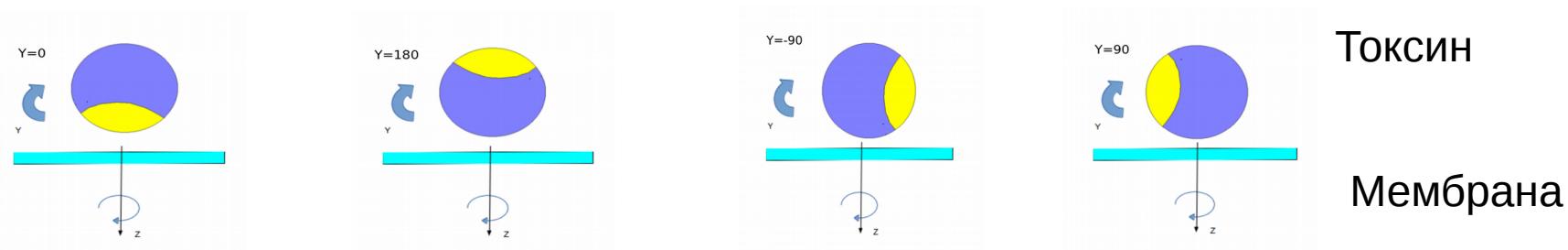
МГП (Молекулярный гидрофобный потенциал)

Белковая топография сформирована с помощью программного пакета CESS

ECGFMWKCKNSDCCKDLVCSRWKWCVLASPF

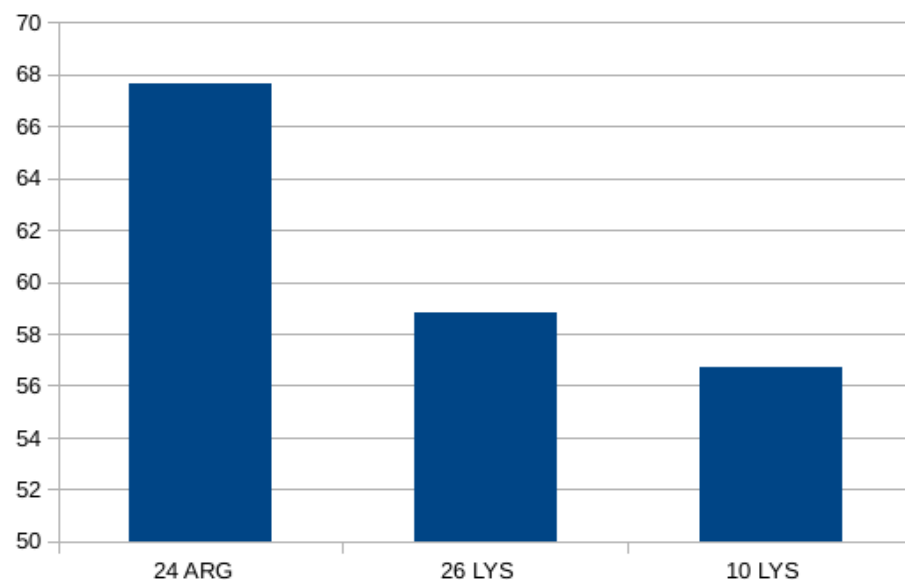
Результаты МД

Ориентация токсина относительно мембраны

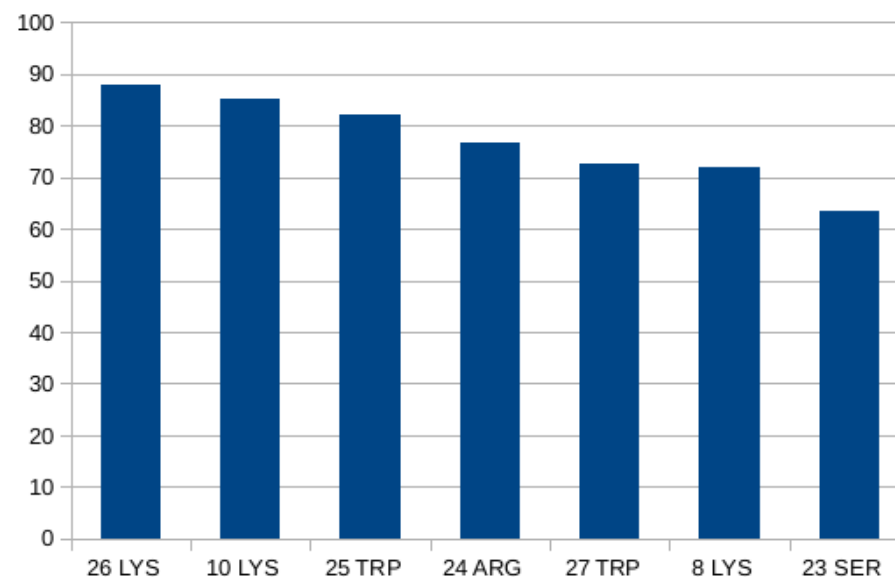


Примеры связей, траектория 200 нс, ориентация к мембране

Водородные связи



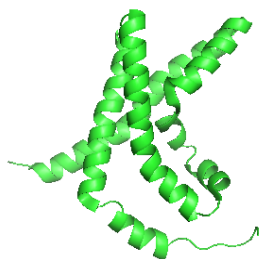
Гидрофобные взаимодействия



Молекулярная динамика KvAP

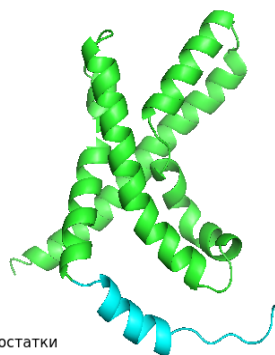
NMR Structure

2KYH



RSA Structure

1ORS

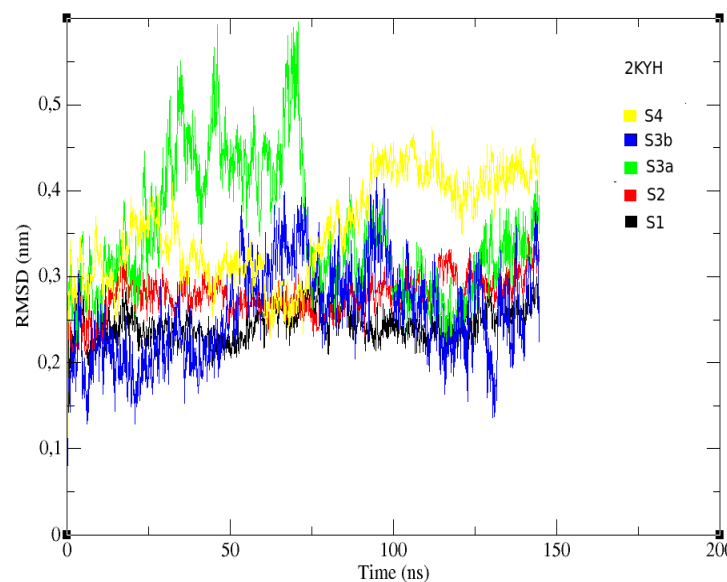
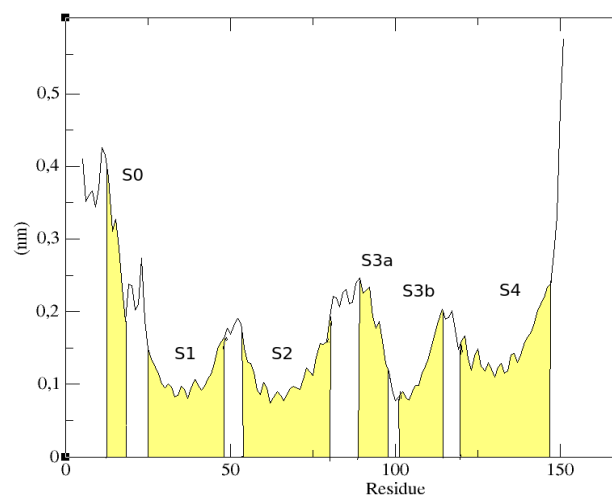


■ добавленные остатки

Молекулярное моделирование:

- Релаксация структур
- POPC:POPG (3:1)
- Кластеризация
- Белок-белковый докинг

RMS fluctuation



RMSD of helices

Модель комплекса

- МД ПЧД (2 мкс) и токсина (200 нс) → кластеризация
- Докинг 19×11 → 20,000 структур
- Фильтрация с учетом интерфейса (ЯМР) → 34 структуры
- Фильтрация с учетом ориентации (ЯМР) → 2 структуры
- МД комплексов (250 нс) → 1 структура

Best complex

