

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Взаимосвязь асимметрии гидрофобных свойств молекулярной поверхности α -токсинов скорпионов и селективности их действия

Коромыслова А.Д.¹, Полянский А.А.², Василевский А.А.³, Чугунов А.О.⁴

1 - Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Биологический факультет, 2 - Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, , 3 - Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, , 4 - Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, , Москва, Россия

E-mail: djinka@mail.ru

Потенциал-чувствительные натриевые каналы (ПЧНК) — это интегральные белки мембраны клеток, селективно пропускающие ионы натрия. ПЧНК играют важную роль в проведении нервного импульса и возбудимости мышечной ткани и являются одной из главных мишеней животных ядов и нейротоксинов, в частности, полипептидных токсинов скорпионов, модифицирующих активность каналов и индуцирующих деполяризацию мембраны. Токсины скорпионов, действующие на ПЧНК, разделяют по типу сайта связывания и вызываемому эффекту на α - и β -токсины. α -Токсины действуют на т.н. третий рецепторный сайт и оказывают α -эффект — замедление быстрой инактивации ПЧНК, приводящее к продлению потенциала действия. Некоторые α -токсины действуют на каналы млекопитающих («млекотоксины»), другие — на каналы насекомых («инсектотоксины»), третьи действуют сразу на обе группы животных. Нахождение структурно-динамических характеристик α -токсинов скорпионов, которые объединяют токсины из одной группы и определяют их селективность, важно как для фундаментальных нейробиологических исследований, так и для разработки новых инсектицидов на основе инсектотоксинов ядов скорпионов.

Выделяют два эволюционно и функционально различающихся «домена» токсинов скорпионов: Core-домен («ядро» молекулы, включающее консервативный мотив $\beta\alpha\beta\beta$) и RC-домен, состоящий из петли в области N-конца и C-концевого участка токсина, сближенных за счёт внутримолекулярной дисульфидной связи. Предполагают, что специфичность токсинов по отношению к насекомым или млекопитающим определяет форма и свойства RC-домена. В данной работе методами молекулярной динамики и молекулярного гидрофобного потенциала были исследованы гидрофобные свойства поверхности α -токсинов скорпионов и их конформационная подвижность. Выяснено, что RC-домены млекотоксинов заметно более гидрофильны и динамически подвижны, чем остальная часть («ядро») молекулы, причем величина гидрофильности RC-домена связана с полужетальной дозой соответствующего млекотоксина (LD_{50}). Для двух других групп токсинов существенной разницы по этим параметрам между двумя доменами не наблюдается. Различия в гидрофобных свойствах млекотоксинов и токсинов других групп, вероятно, связаны с особенностями молекулярного строения тех типов натриевых каналов, на которые эти токсины действуют. Предполагаемая связь селективности токсинов с гидрофобными и динамическими свойствами RC-домена позволяет предположить существование у них функциональных доменов, сформировавшихся в процессе эволюции для диверсификации или специализации действия компонентов ядов. Данные результаты будут использованы для разработки более детальной модели селективности

Конференция «Ломоносов 2011»

α -токсинов скорпионов млекопитающие — насекомые и дизайна биоинженерных аналогов токсинов, селективно действующих на каналы насекомых.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки РФ (ГК П818).

Слова благодарности

Авторы выражают признательность д. ф.-м. н., профессору Ефремову Р.Г., как научному руководителю работы.