



Московский институт электроники и математики им. А.Н. Тихонова
Международная лаборатория суперкомпьютерного атомистического
моделирования и многомасштабного анализа

ВЛИЯНИЕ ОСТАКА ASN676 НА СВОЙСТВА ПОРЫ ИОННОГО КАНАЛА TRPV1

Руководитель : Ефремов Роман Гербертович (ИБХ РАН)

Консультанты: Трофимов Юрий Алексеевич (ИБХ РАН)

Крылов Николай Андреевич (ИБХ РАН)

Докладчик: Хадеева Лилия Равилевна (НИУ ВШЭ)

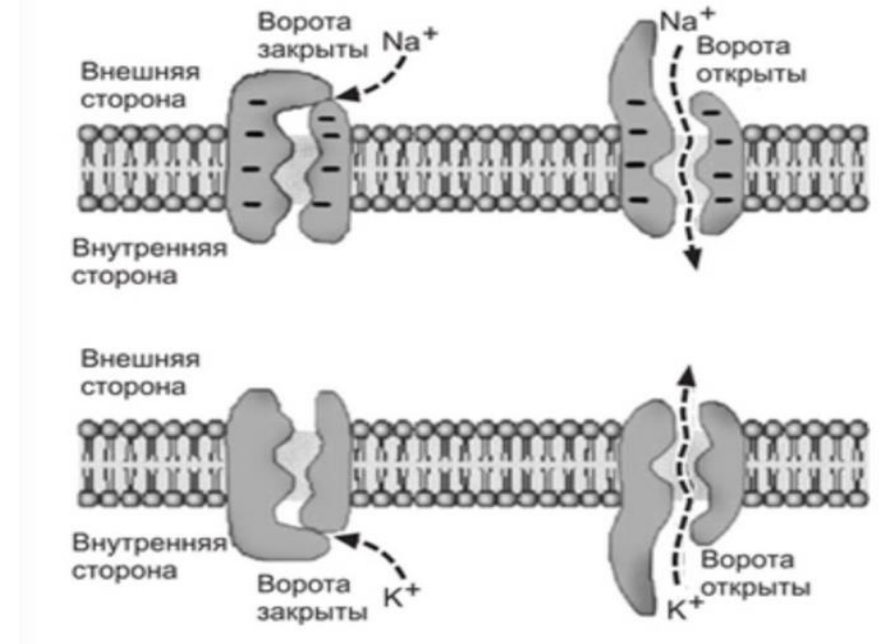
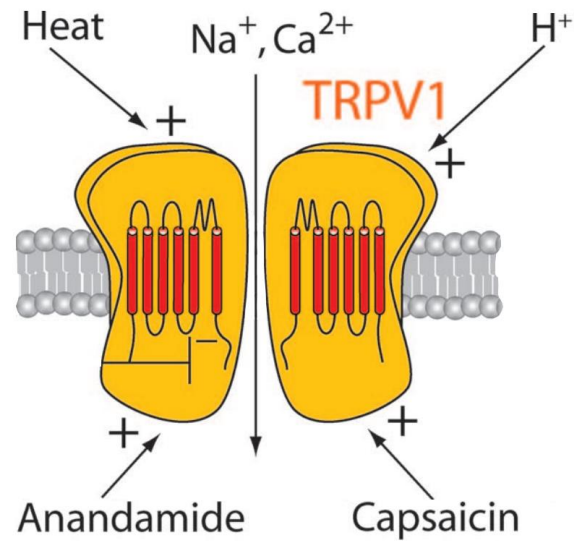
ИОННЫЙ КАНАЛ TRPV1

Ионные каналы – это белки, образующие поры в клеточной мембране и обеспечивающие проведение через неё ионов и молекул воды.

Ванилоидный рецептор TRPV1 – ионный канал, активируемый различными химическими и физическими стимулами:

- капсаицином;
- низким значением pH;
- температурой выше 43°C и т.д.

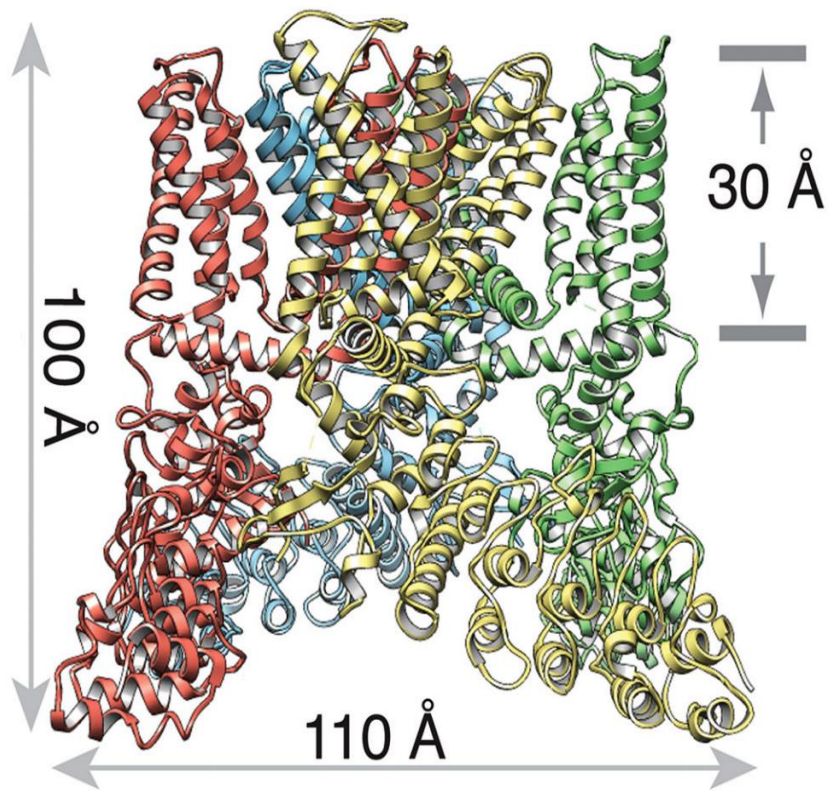
Является рецептором систем, ответственных за чувствительность к острому вкусу и высоким температурам.



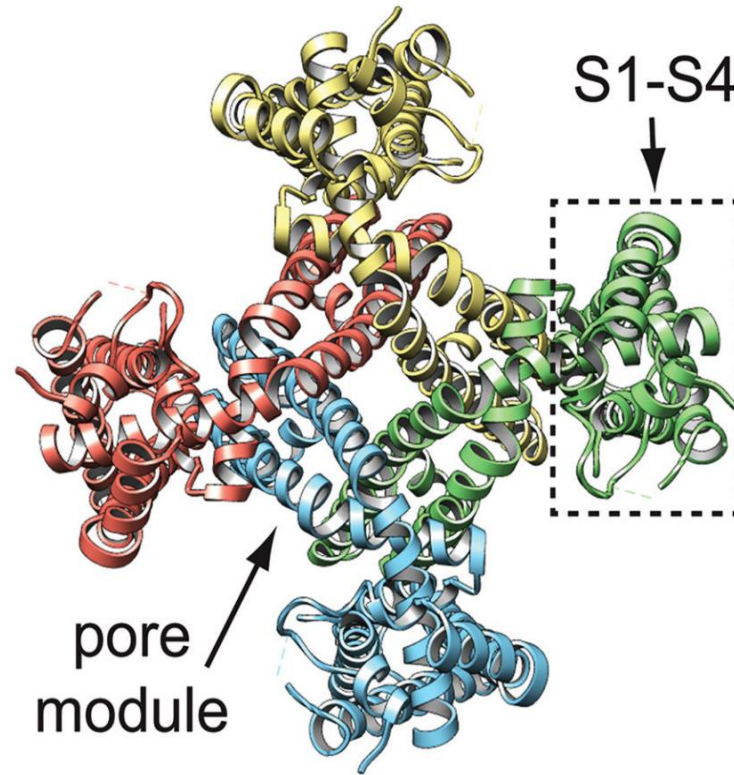
Источник: Benarroch (2008)

СТРУКТУРА TRPV1

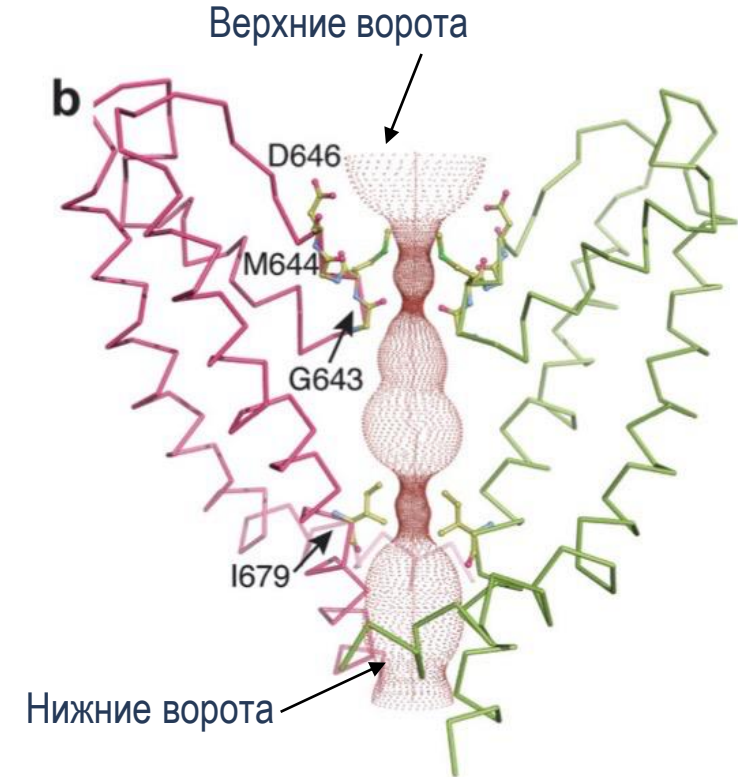
Ленточная модель канала TRPV1, образованного четырьмя субъединицами, обозначенными различными цветами.



Вид сбоку



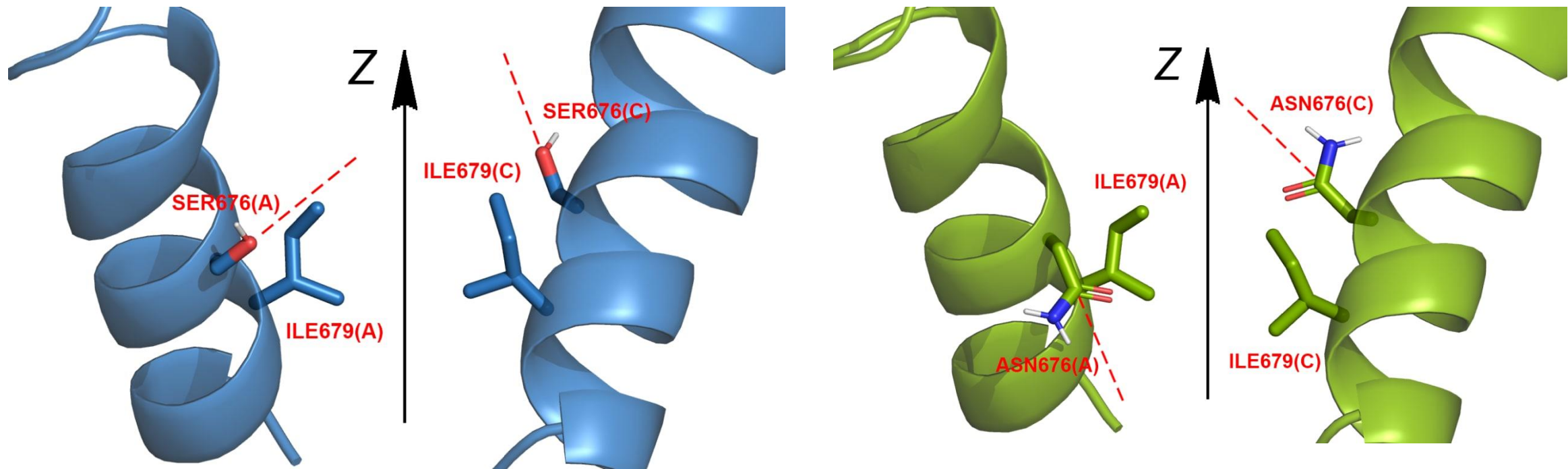
Вид снизу на трансмембранную часть канала



Доступный для растворителя путь вдоль поры

Asn676Ser

Asn676 – консервативный остаток. Согласно работе *Kasimova*¹, его ориентация управляет проводимостью TRPV1.



Расположение остатков и виды их ориентаций в поре

¹Kasimova M., Yazici A., Yudin Y. et al. Ion Channel Sensing: Are Fluctuations the Crux of the Matter J. Phys. Chem. Lett. 9. 1260-1264 (2018).

Цель и задачи

Целью данной работы является изучение влияния остатка Asn676 и его точечной замены на остаток Ser на характеристики стенок поры TRPV1 и поведение в ней воды

Задачи:

- Подготовка модельной системы и осуществление МД- расчетов для исследования свойств мутаций.
- Анализ результатов МД-расчетов.
- Изучение влияния Asn676 на характеристики поры TRPV1 в открытом состоянии – проведение анализа данных динамики воды в створе, уровня гидратации и проводимости створа нижних ворот TRPV1

МД-МОДЕЛИРОВАНИЕ TRPV1

Программный пакет **GROMACS 2020**

Силовое поле **Amber99sd-ildn**

Шаг интегрирования 2 фс

NPT ансамбль

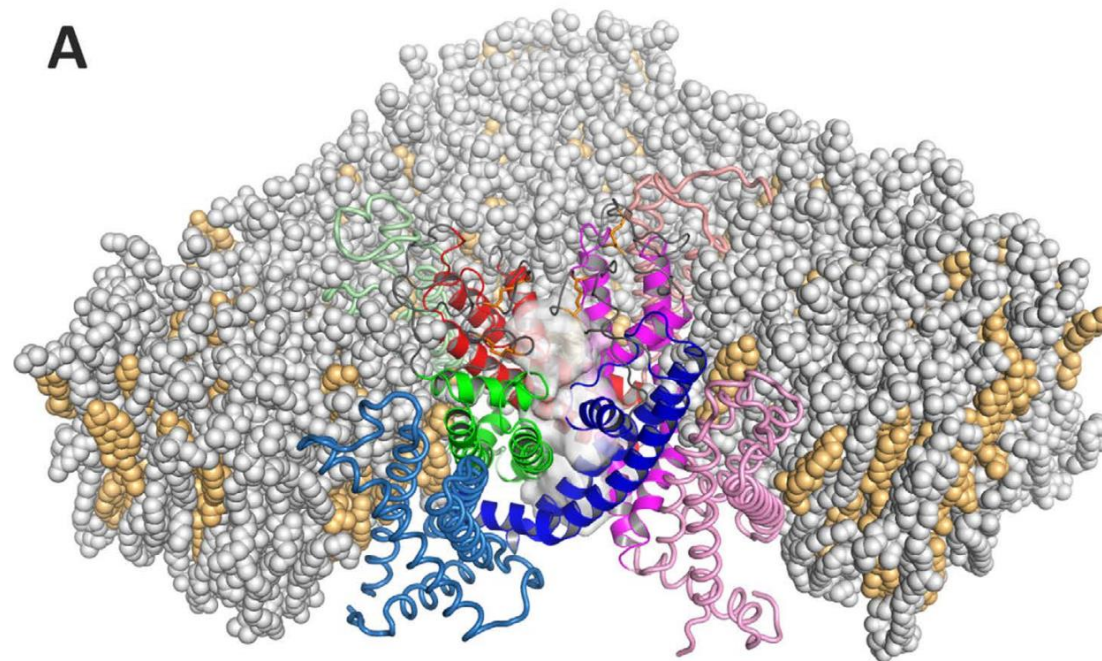
Температура 310К

Экспериментальные

структуры белка:

PDB Id: 3J5Q

Вода: TIP3P



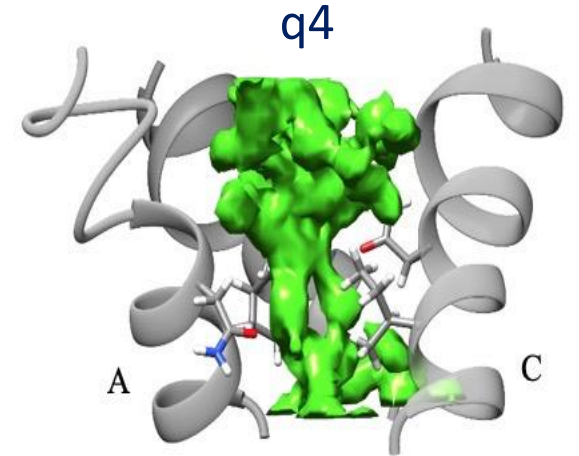
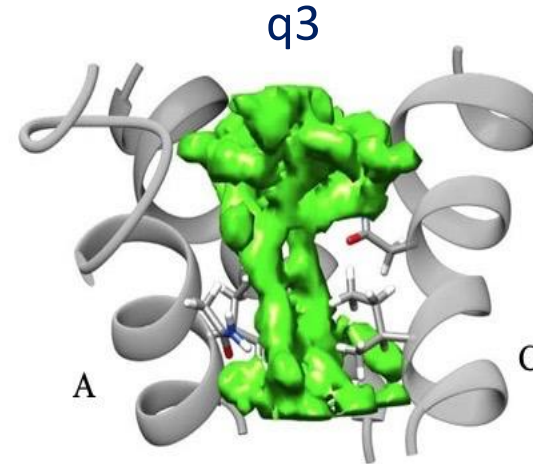
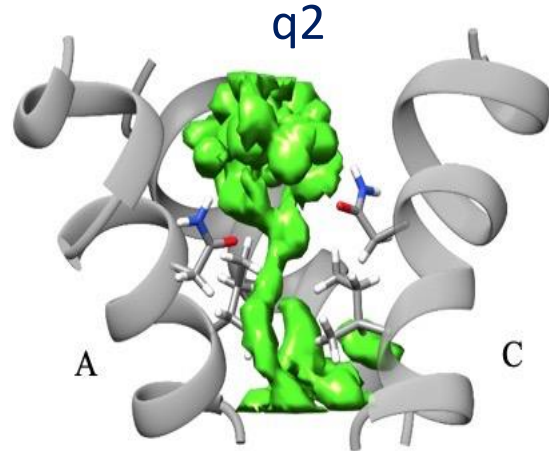
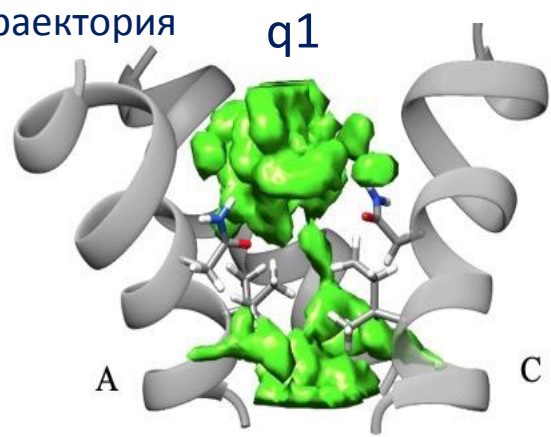
*Общий вид моделируемого белка TRPV1 в мембране**

Источник: Chugunov A.O. et al. Temperature-sensitive gating of TRPV1 channel as probed by atomistic simulations of its trans- and juxtamembrane domains Scientific Rep. 6 No 33112. 1-16 (2016)

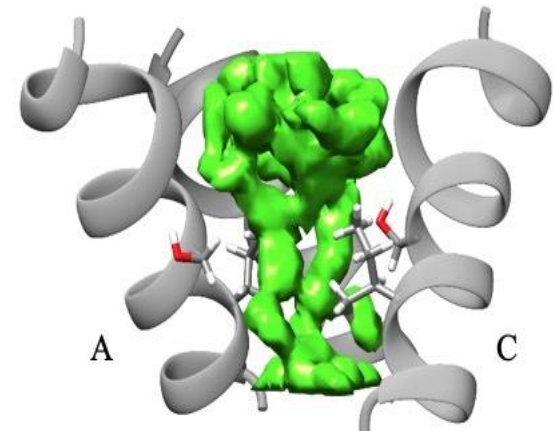
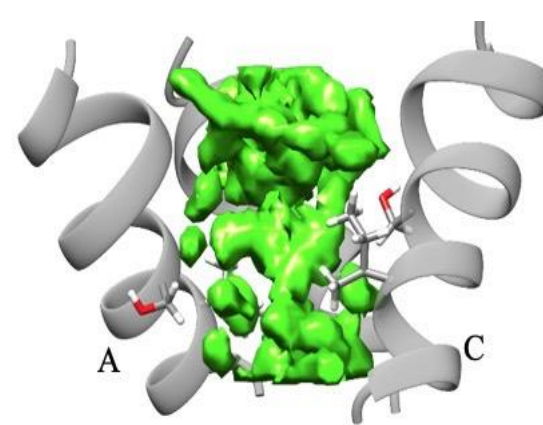
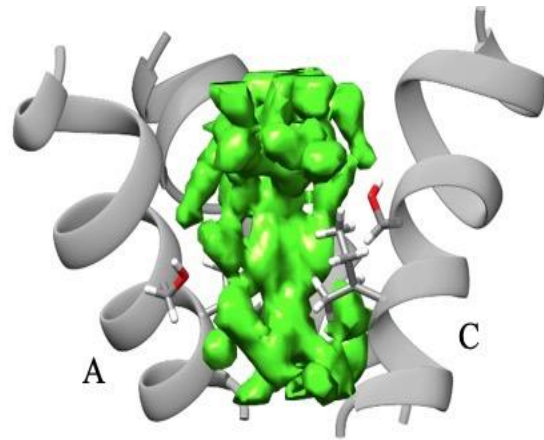
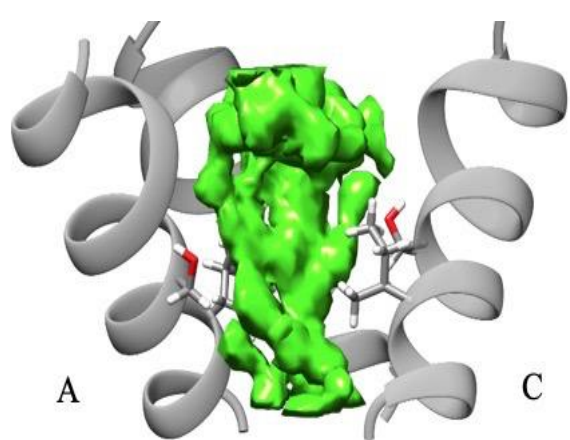
Распределение воды в створе нижних ворот

Белок дикого типа

траектория



Белок мутантного типа

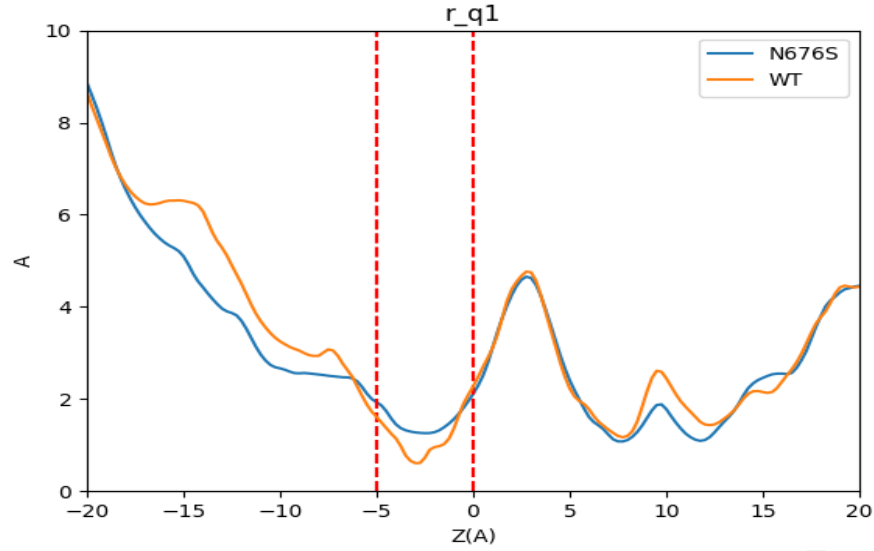


Зеленая поверхность – усреднённая по траектории плотность воды $\rho > 0,03$ мол./ Å^3 ,
серый – основная цепь белка в ленточном представлении

Профили радиуса поры, погонной плотности для дикого типа (оранжевый) и мутантного типа (голубой) в траекториях q1 и q2

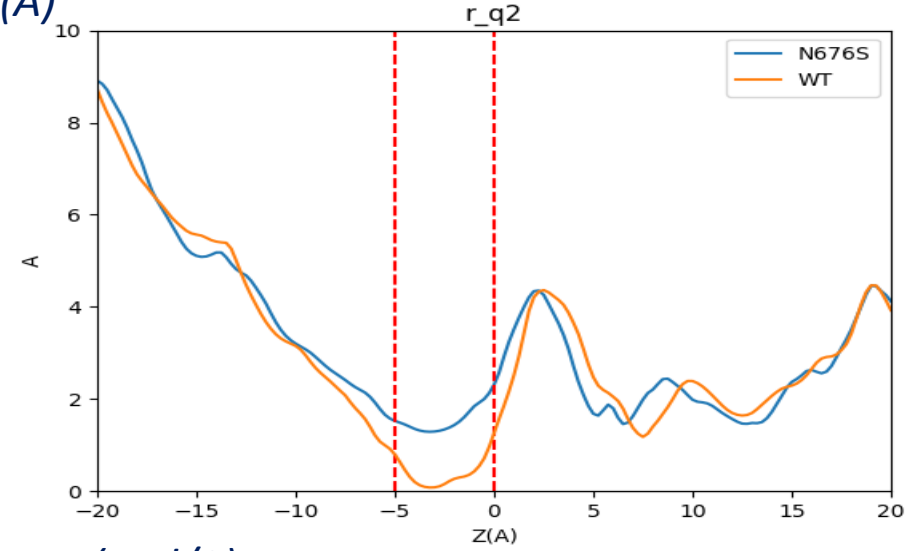
траектория

q1



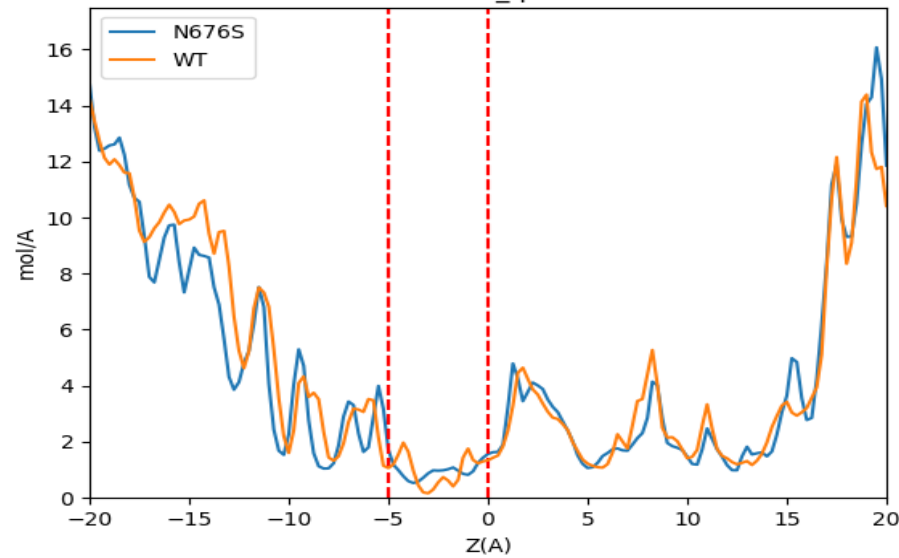
Радиус поры (A)

q2

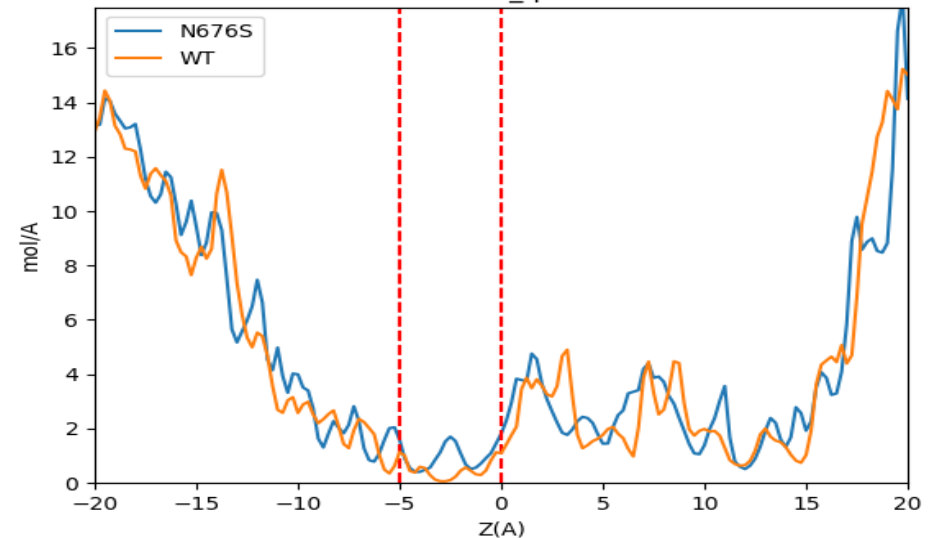


Погонная плотность (mol/A)

dens_q1

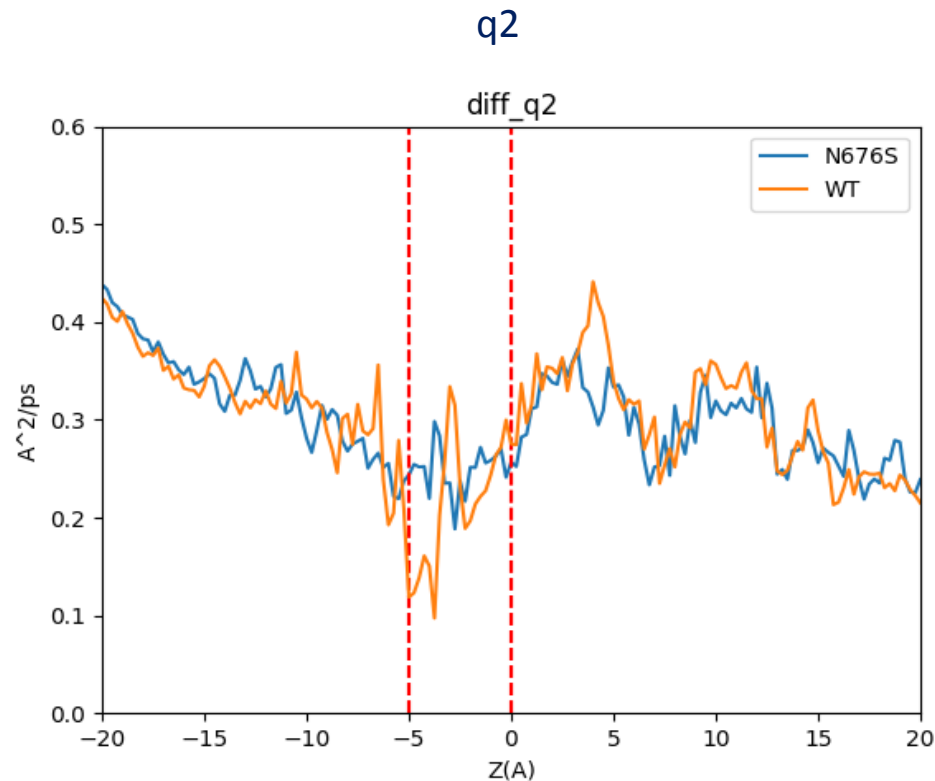
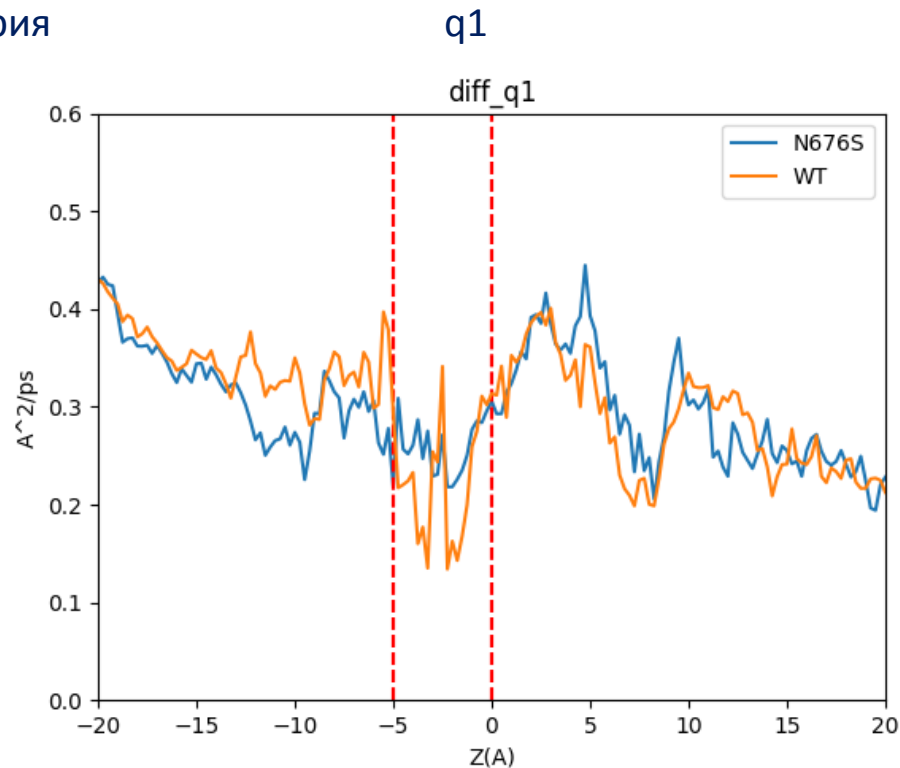


dens_q2



Профили коэффициента трансляционной динамики для дикого типа (оранжевый) и мутантного типа (голубой) в траекториях q1 и q2

траектория

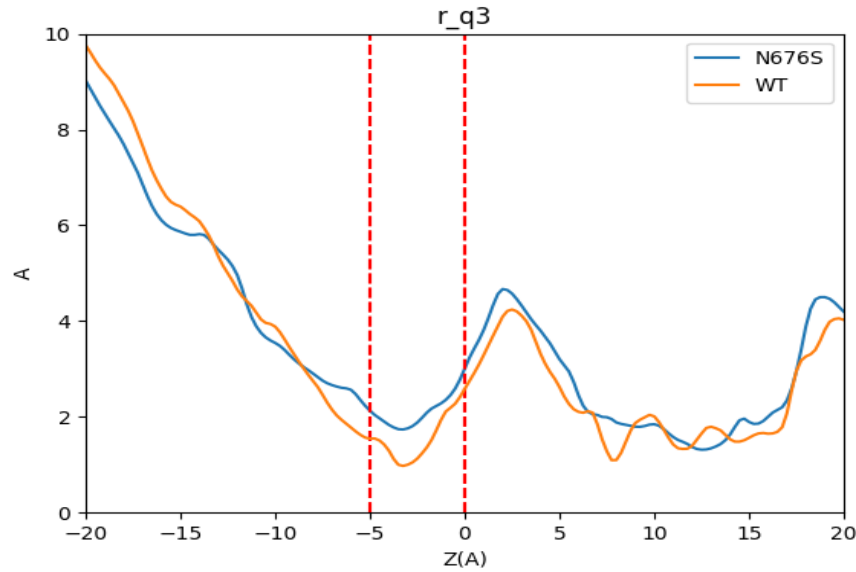


коэффициент трансляционной динамики воды (A^2/ps)

Профили радиуса поры, погонной плотности для дикого типа (оранжевый) и мутантного типа (голубой) в траекториях q3 и q4

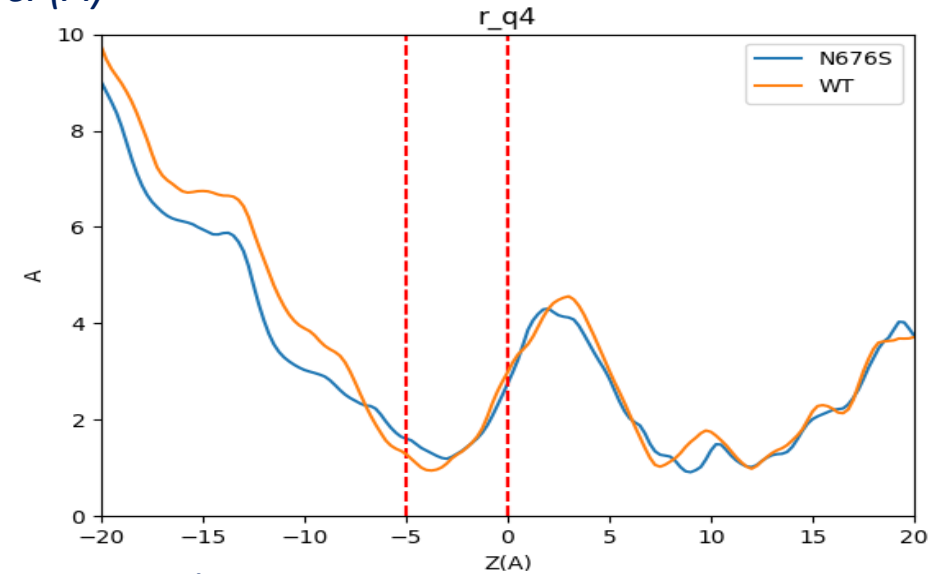
траектория

q3



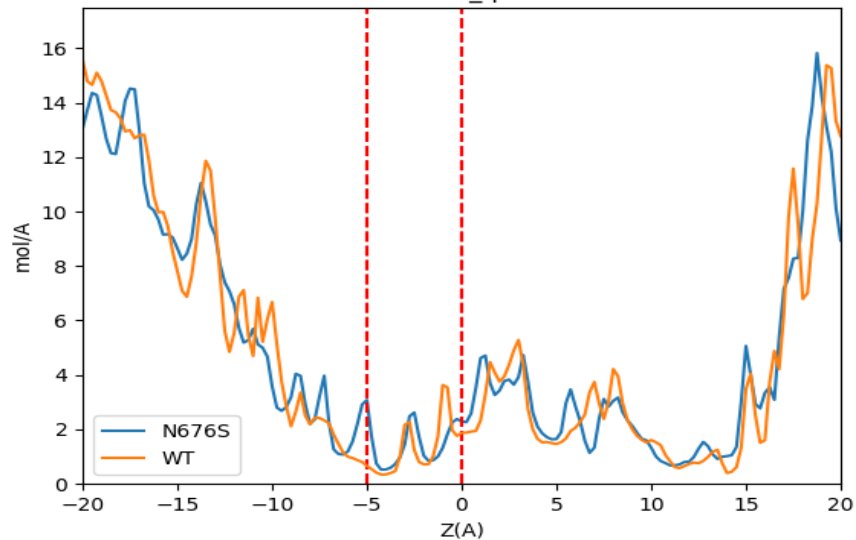
Радиус поры (A)

q4

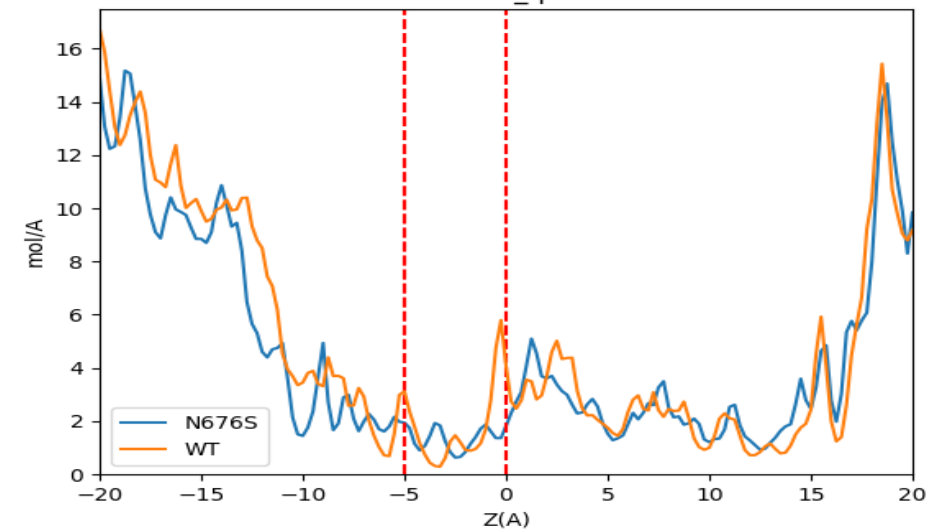


Погонная плотность (mol/A)

dens_q3



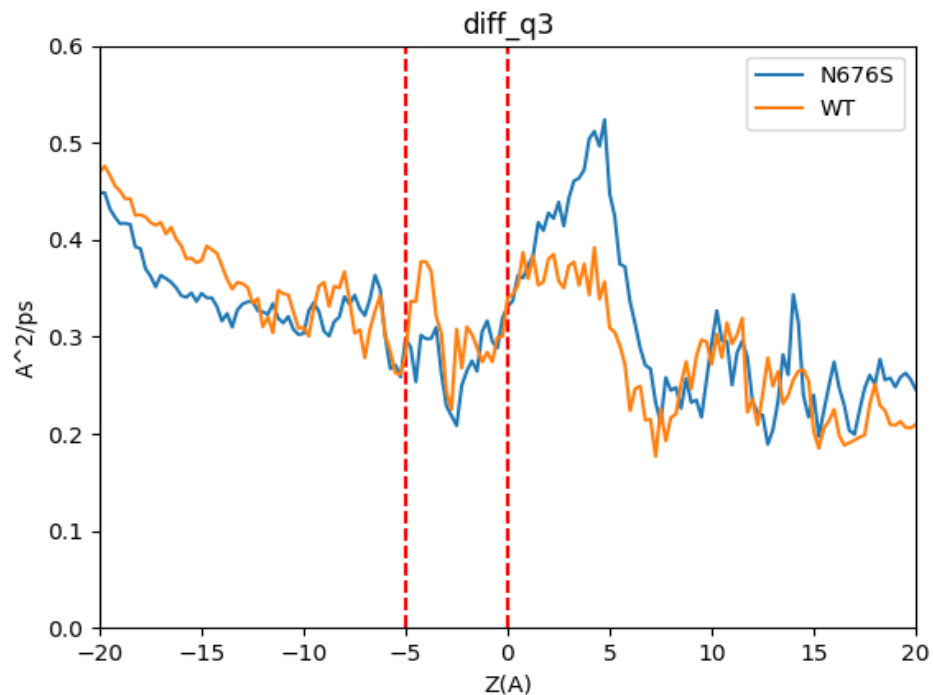
dens_q4



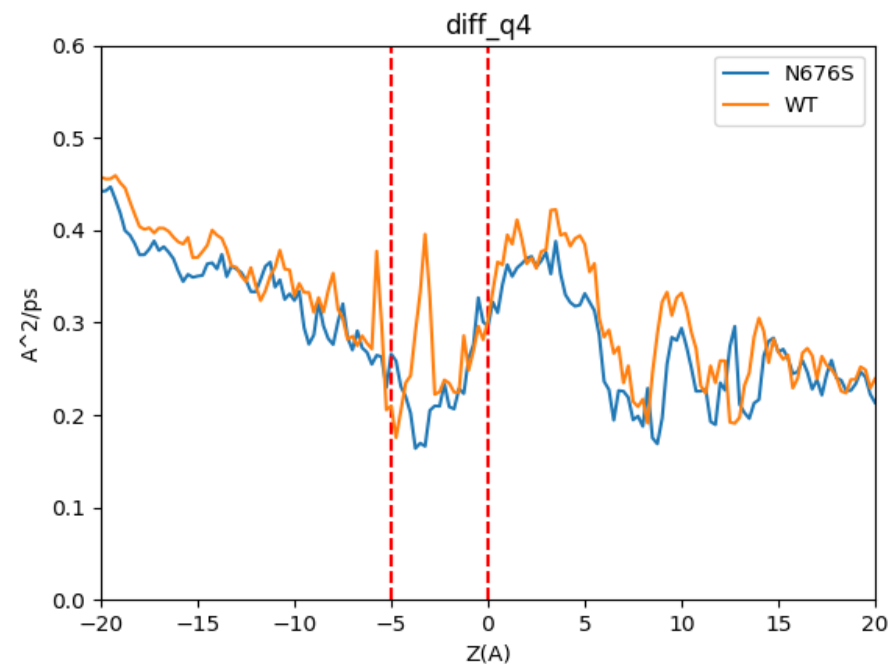
Профили коэффициента трансляционной динамики для дикого типа (оранжевый) и мутантного типа (голубой) в траекториях q3 и q4

траектория

q3

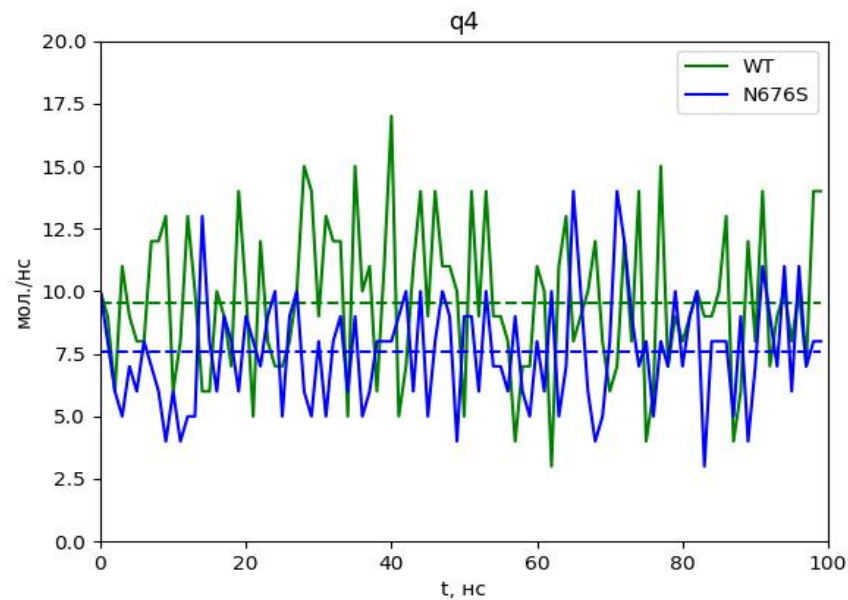
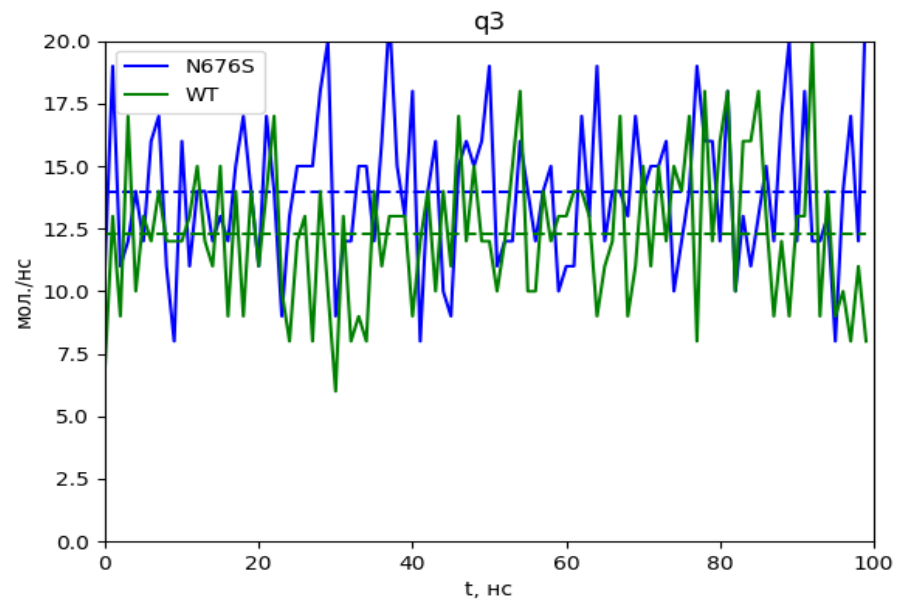
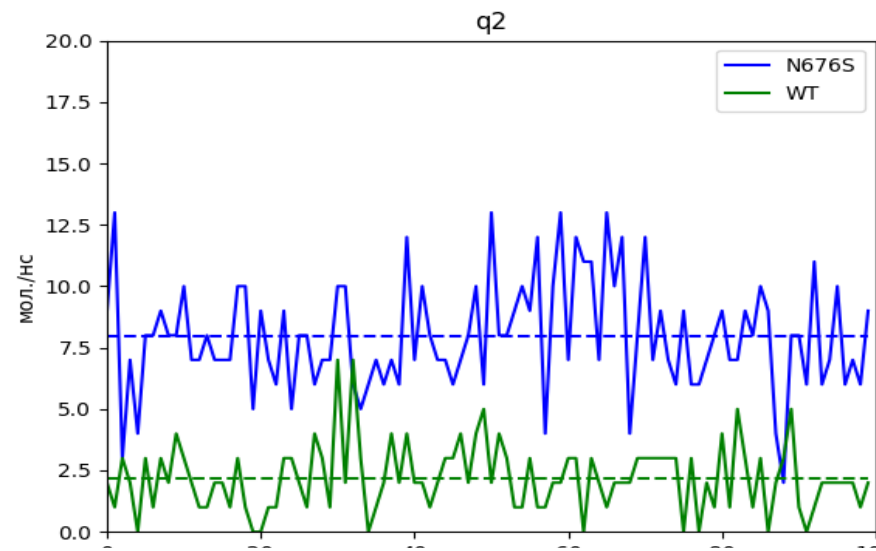
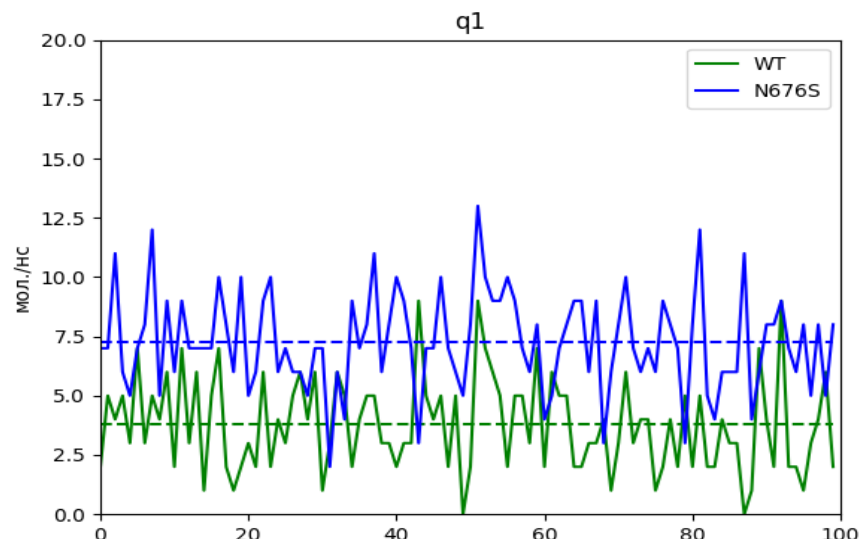


q4

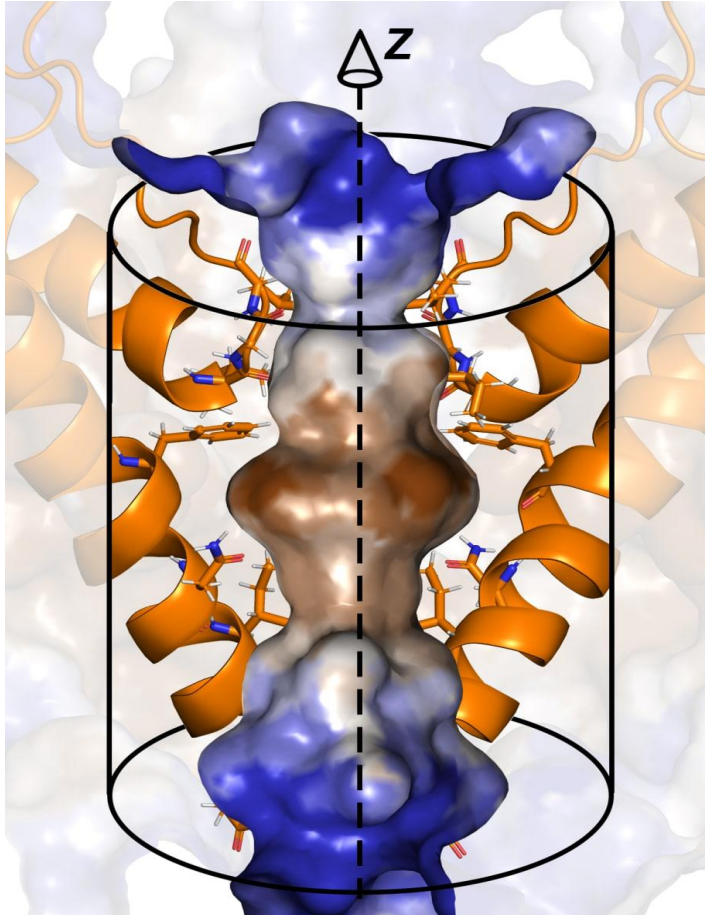


коэффициент трансляционной динамики воды (A^2/ps)

Проводимость (мол./нс) воды нижними воротами дикого типа (синий) и мутантного типа (зеленый)



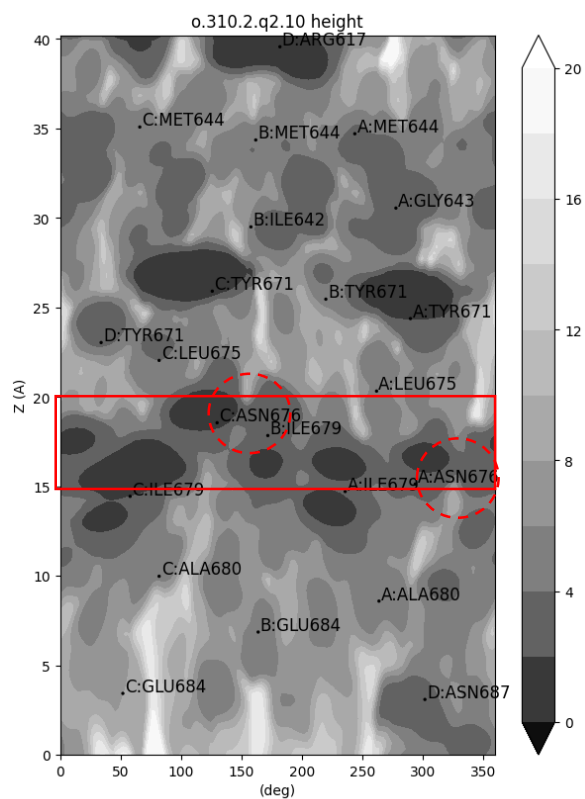
Картирование свойств



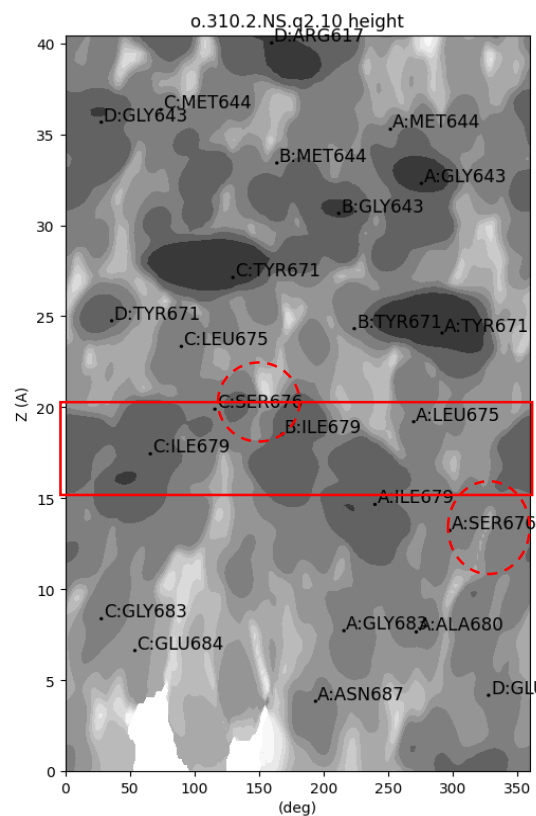
Карты рельефа и карты распределения значений молекулярного гидрофобного потенциала (МГП) - это развертки цилиндрических проекций поверхности поры для различных траекторий. На картах обозначены положения остатков с наибольшей площадью поверхности, экспонированной в пору.

- Карты рельефа отображают расстояние от оси цилиндра до поверхности поры, цветовая шкала в ангстремах.
- Карты распределения МГП отображают гидрофобные и гидрофильные области, цветовая шкала в единицах $\log P$, где P – коэффициент распределения в системе октанол/вода.

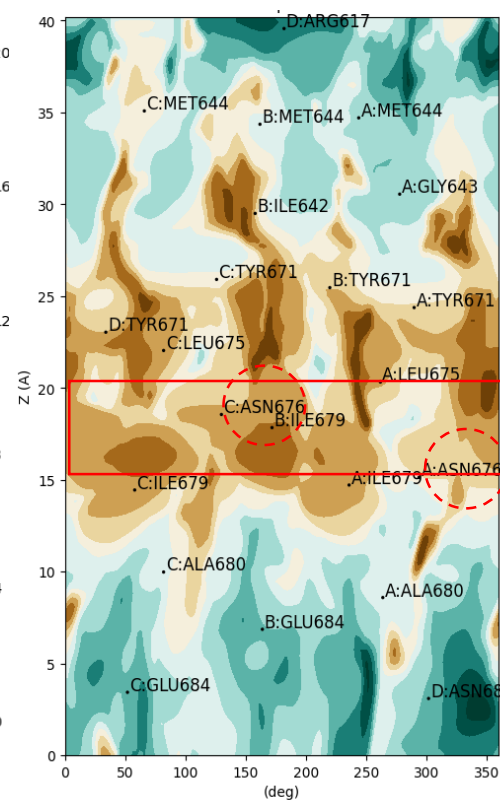
Цилиндрические проекции свойств поверхности поры для траекторий q2



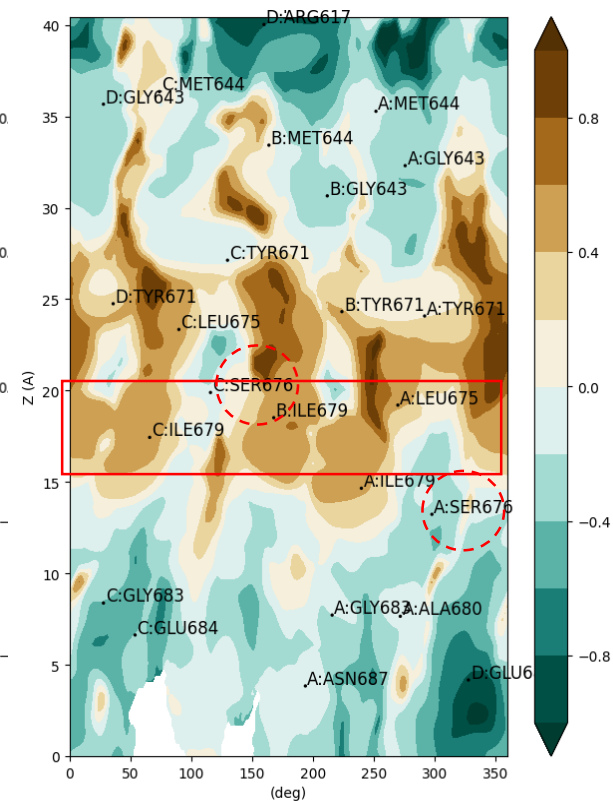
Белок дикого типа



Белок мутантного типа



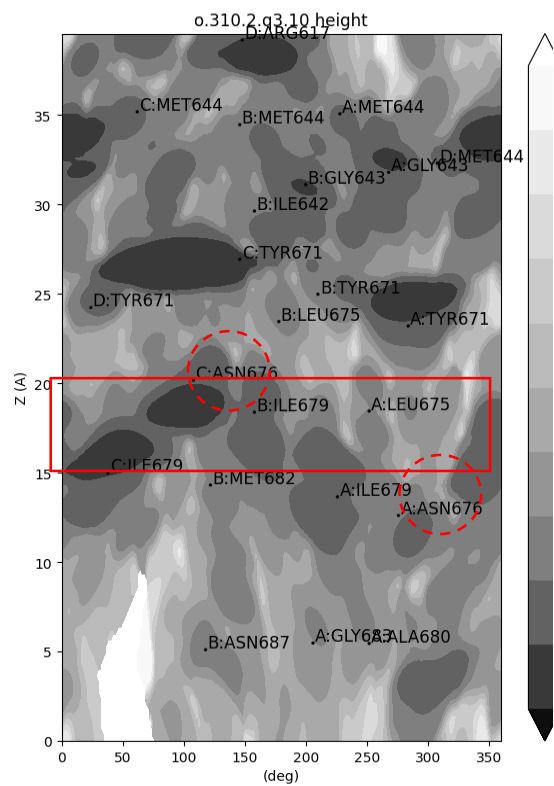
Белок дикого типа



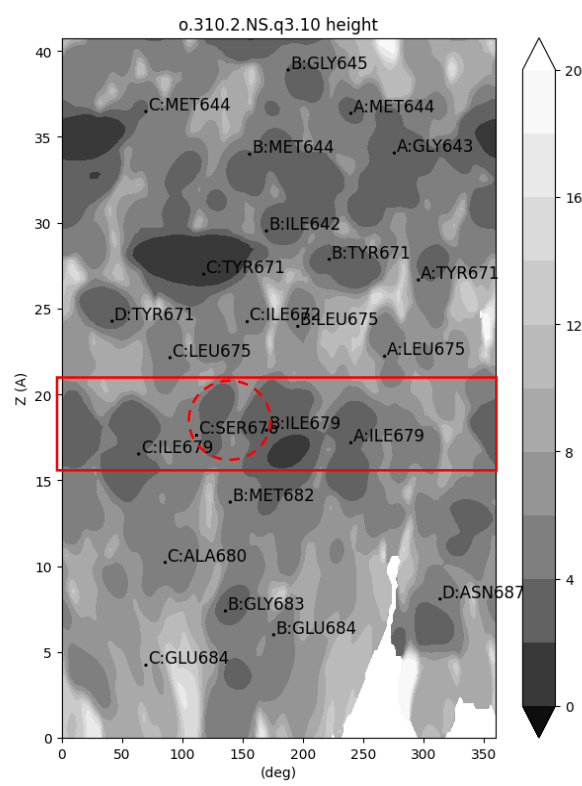
Белок мутантного типа

Слева – карта рельефа (цветовая шкала – ангстремы), справа – карта распределения МГП (цветовая шкала – усл. ед.; значения МГП >0 – гидрофобная поверхность, МГП <0 – гидрофильная).

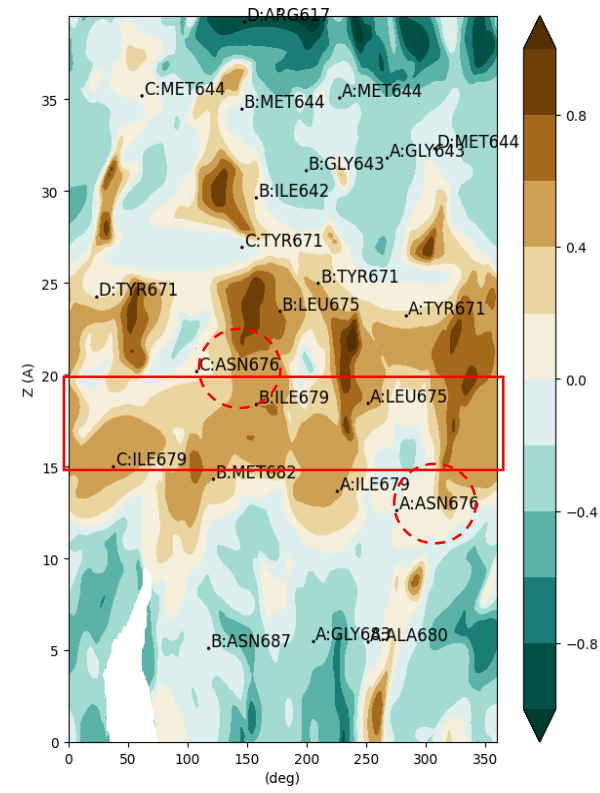
Цилиндрические проекции свойств поверхности поры для траекторий q3



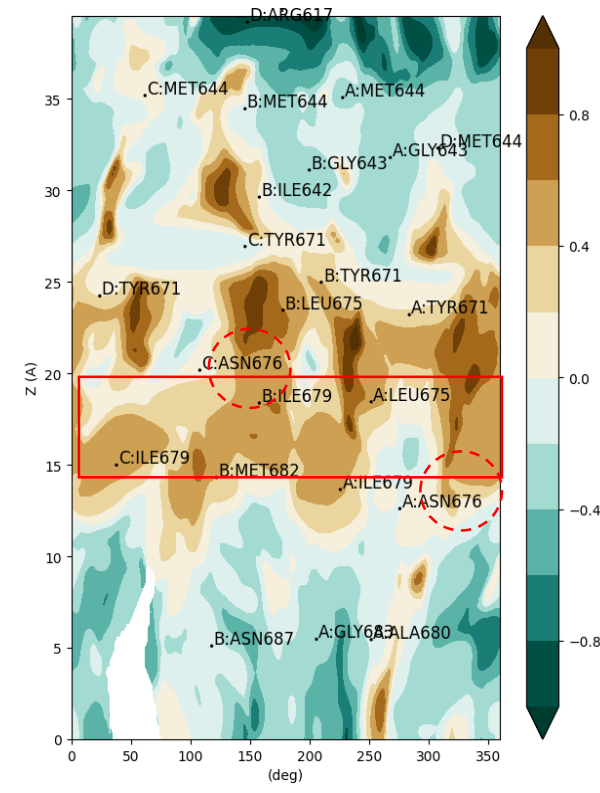
Белок дикого типа



Белок мутантного типа



Белок дикого типа



Белок мутантного типа

Слева – карта рельефа (цветовая шкала – ангстремы), справа – карта распределения МГП (цветовая шкала – усл. ед.; значения МГП >0 – гидрофобная поверхность, МГП <0 - гидрофильная).

Выводы

- Ориентация Asn676 управляет уровнем гидратации и проводимостью створа нижних ворот TRPV1, а также динамикой воды в створе.
 - Верхняя ориентация Asn676 приводит к состоянию с низкой проводимостью за счет уменьшения радиуса и увеличения гидрофобности створа
 - Нижняя ориентация Asn676 убирает из створа боковую цепь. В створе образуется дополнительное пространство для молекул воды, в результате возникает состояние с высокой гидратированностью и проводимостью ворот
- Сериновая мутация аналогична нижней ориентации Asn676.

Спасибо за внимание!



РАСЧЕТ КОЭФФИЦИЕНТА ДИФФУЗИИ

Соотношение Эйнштейна

$$\langle \Delta r(t)^2 \rangle = 2dDt$$

Наш расчет, учитывающий локальность

$$D(z) = \frac{1}{6T} \sum_{t=0}^T \frac{1}{N_w(z, t)} \sum_{i=0}^{N_w(z, t)} \Delta R_i^2(z, t)$$