МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

УДК 577.322

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ АДЖИТОКСИНА 2 С ПОТЕНЦИАЛ-УПРАВЛЯЕМЫМ КАЛИЕВЫМ КАНАЛОМ Kv1.3

А.Д. Волынцева^{*}, В.Н. Новоселецкий, К.В. Шайтан, А.В. Феофанов

Кафедра биоинженерии, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова; Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, стр. 12; *e-mail: alenkavolynceva@gmail.com

Потенциал-управляемый калиевый канал Kv1.3 участвует во многих процессах возбудимых и невозбудимых клеток: поддержании потенциала покоя, переносе сигнала, апоптозе, регуляции клеточного объёма, активации и пролиферации лейкоцитов. Блокирование этого канала является эффективным подходом для лечения аутоиммунных, онкологических, хронических воспалительных и метаболических заболеваний. Одними из наиболее перспективных блокаторов канала Kv1.3 являются токсины, выделенные из яда скорпионов. Знание молекулярных аспектов процесса связывания пептидных блокаторов с каналом является важным условием для создания высокоэффективных и селективных лигандов. В работе с помощью моделирования по гомологии и применения молекулярной динамики были построены комплексы гибридного канала KcsA-Kv1.3 с аджитоксином 2. Анализ образуемых контактов позволил выявить полную картину взаимодействий, а также идентифицировать ключевые остатки, ответственные за аффинность связывания токсина. Результаты вычислительного эксперимента согласуются с экспериментальными данными и могут быть важны для разработки лекарств.

Ключевые слова: потенциал-управляемый калиевый канал Kv1.3, пептидные блокаторы, токсин, молекулярное моделирование, молекулярная динамика, структура комплексов.

Потенциал-управляемые калиевые каналы регулируют проницаемость клеточной мембраны для ионов K⁺ в ответ на изменение мембранного потенциала. Канал Kv1.3 в основном экспрессируется в нейронах, главным образом — в гипоталамусе и обонятельной луковице, и клетках иммунной системы, включая T- и B-лимфоциты, клетки микроглии, дендритные клетки и макрофаги [1].

Нарушения функционирования Ку1.3 канала связаны с нарушениями метаболизма и развитием таких заболеваний, как хронические воспалительные, аутоиммунные и онкологические. Лечение указанных заболеваний возможно путем коррекции активности каналов. Так, блокаторы канала Кv1.3 являются потенциальным фармакологическим инструментом для ослабления Т-клеточно-опосредованных аутоиммунных расстройств [2], что способствует лечению рассеянного склероза, сахарного диабета 1 типа, ревматоидного артрита, псориаза и хронической астмы [3]. Маргатоксин показал свою эффективность против аденокарциномы [4]. Блокирование канала Кv1.3 улучшает дифференцировку и созревание нервных клеток-предшественников, что может способствовать самовосстановлению нервных тканей [5]. В то же время блокаторы канала Kv1.3 подавляют пролиферацию и дифференцировку бурых адипоцитов [6], что позволяет рассматривать его как мишень при терапии ожирения и инсулинорезистентности.

Среди различных типов пептидных ингибиторов токсины α -КТх, обладающие консервативным цистеин-стабилизированным альфа-бета мотивом (СS α/β), блокируют калиевые каналы с высокой аффинностью и специфичностью [7]. Наиболее исследованным токсином является выделенный из яда скорпиона *Centuroides margaritatus* маргатоксин (MgTx). Этот пептид длиной 39 а.о. блокирует канал Kv1.3 с пикомолярной аффинностью [8]. К активно исследуемым блокаторам канала Kv1.3 относятся также харибдотоксин (ChTx), токсины Pi1, Pi2, Pi3, ShK, мауротоксин (MTx), ноксиустоксин (NTx), калиотоксин (KTx), аджитоксин-2 (AgTx2), хонготоксин (HgTx), BgK, HsTx1 и другие [1].

Благодаря небольшому размеру, компактной структуре, высокой эффективности и селективности токсины широко используются как фармакологические пробы для определения и характеристики структуры каналов [9]. Ограничением для применения пептидных блокаторов в терапевтических целях является их невысокая селективность в отношении родственных потенциал-управляемых калиевых каналов. Усиление аффинности и селективности природных блокаторов проводят путем ввода замен в аминокислотные последовательности. Для рационального отбора точечных замен на основе отличий во взаимодействиях исследуемого токсина со схожими Ку-каналами используются методы молекулярного моделирования. Успешными примерами являются введение замен K9S и S11R в последовательность токсина OSK1 [10], создание токсина ADWX-1 (замены G11R, I28T и D33H в токсине BmKTX) [11], OSK1-K16, D20 и OSK1-P12, K16, D20 [12].

В настоящей работе предложен алгоритм для оценки взаимодействия, возникающего в макромолекулярных комплексах. Для исследования интерфейса взаимодействия канала Kv1.3 построен его комплекс с аджитоксином-2 (AgTx2). Молекулярно-динамические расчеты позволили сделать предположение о молекулярных основах селективности связывания токсинов, что может в дальнейшем быть использовано при разработке специфичных блокаторов каналов.

Материалы и методы

Аминокислотная последовательность гибридного канала KcsA-Kv1.3 получена путём замещения остатков 50–65 KcsA на остатки 225–240 гомологичной области Р-петли канала Kv1.3. Структура токсина AgTx2 была получена из базы данных белковых структур PDB (pdb-код 1AGT) и уравновешена с помощью молекулярной динамики (МД) в течение 5 нс.

Модель комплекса гибридного канала KcsA-Kv1.3 с токсином AgTx2 была построена с помощью моделирования по гомологии в программе Modeller [13] по шаблону калиевого канала Kv1.2-2.1 в комплексе с ChTx (pdb-код 4JTA). Затем модельная структура токсина в комплексе была заменена на экспериментально полученную и предварительно уравновешенную с помощью MД.

Готовые комплексы были помещены в расчетную ячейку 7×7×9 нм, заполненную 11 000 молекулами воды (модель точечных зарядов) и около 100 ионами натрия и хлора для воспроизведения физиологических условий. Минимальное расстояние от комплекса до границы ячейки составляло 1 нм. Ион К+, окруженный молекулами воды, был помещен в сайт S3 селективного фильтра канала.

Для проведения расчетов был использован программный пакет Gromacs (www.gromacs.org) с силовым полем opls-AA [14]. Методы наискорейшего спуска и сопряжённых градиентов были применены для проведения минимизации потенциальной энергии системы. Затем системы были уравновешены в каноническом (NVT) и изотермоизобарическом (NPT) ансамбле при температуре 27°С и давлении 1 бар. Расчеты МД были произведены в течение 5 нс при условии заморозки Сαатомов остатков трансмембранных цепей канала для имитации мембранного окружения.

На основе распределения углов поворота молекулы AgTx2 в сайте связывания канала в течение траектории МД комплексов была выбрана предпочтительная ориентация токсина. Анализ гидрофобных и стэкинг-взаимодействий, водородных и ионных связей токсина с каналом был произведен с помощью расширенной версии программы Platinum (www.model.nmr.ru/platinum) [15] для 70 выбранных кадров траектории МД, в течение которых система была уравновешена (период 3–5 нс расчета МД). Под сильно взаимодействующими остатками понимались те, что удовлетворяют хотя бы одному условию: обладают существенной площадью гидрофобного контакта (> 0,2 Å²), образуют сильную водородную связь (значение параметра HB > 0,5) и/или короткодействующее ионное взаимодействие (расстояние между ионами < 6 Å) после усреднения параметров по 70 отобранным для анализа кадрам. Эти остатки были отнесены к интерфейсу взаимодействия и представлены в сводной таблице для анализа.

Результаты и обсуждение

Гибридный канал KcsA-Kv1.3 представляет собой гомотетрамер, каждая субъединица которого включает две пронизывающие мембрану спирали, соединённые частично структурированным полипептидом. Полипептид, включающий в себя Р-петлю, поровую спираль и фрагмент К⁺-селективного фильтра, обращен во внеклеточную часть мембраны. Замена фрагмента Р-петли бактериального канала KcsA на соответствующий участок эукариотического канала Kv1.3 увеличивает уровень гомологии внеклеточных доменов KcsA-Kv1.3 и Kv1.3 на 32% и приводит к формированию сайта связывания блокаторов канала Kv1.3 в гибридном канале KcsA-Kv1.3 [16, 17]. Гибридный канал KcsA-Kv1.3, так же, как и KcsA, не содержит потенциал-чувствительного домена, который не участвует в связывании поровых блокаторов [18, 19].

Экспериментальные структуры канала Кv1.3 и его комплексов с поровыми блокаторами до сих пор не получены, однако известна кристаллографическая структура калиевого канала Kv1.2-2.1 в комплексе с ChTx с разрешением 2,5 Å (pdb-код 4JTA) [19]. Эта структура является хорошим шаблоном для моделирования по гомологии, так как уровень гомологии между поровыми доменами KcsA-Kv1.3 и Kv1.2-2.1, а также между AgTx2 и ChTx составляет, соответственно, 31% и 44%. Известно, что уровень гомологии более 30% между белковыми последовательностями является приемлемым для построения достоверных структур [20]. Дополнительным преимуществом применения моделирования по гомологии является схожесть структур AgTx2 и ChTx.

В результате анализа стабильного участка траектории структуры комплекса гибридного канала KcsA-Kv1.3 с AgTx2 было обнаружено, что пептид поворачивается в сайте связывания канала KcsA-Kv1.3 на 12° (в плоскости мембраны при наблюдении с внеклеточной стороны) относительно исходного положения. Отметим, что ChTx не меняет своей ориентации относительно канала Kv1.2-2.1 в течение траектории МД по идентичному алгоритму (данные не показаны). Поворот AgTx2 может считаться характерным для взаимодействия с Кv1.3-каналом.

В уравновешенном комплексе AgTx2 ассиметрично связывается с плато, образованным субъединицами канала вокруг поры и окруженным четырьмя выступами Р-петель (рисунок). Вторичная структура AgTx2 не изменяется в комплексе по сравнению со структурой в свободном состоянии (среднеквалратичное отклонение (СКО) < 1,2 Å). Первый β-тяж и α-спираль AgTx2 обращены в противоположную от канала сторону, в то время как второй и частично третий β-тяжи образуют контакты с поверхностью канала. Площадь соприкосновения AgTx2 составляет примерно треть поверхности канала. Второй β-тяж образует бо́льшую часть контактов с порой канала, в то время как α-спираль преимущественно связывается с одной из Р-петель канала. Во время моделирования МД структура канала адаптируется к токсину в основном в регионах Р-петель, в то время как структура поровых спиралей, К⁺ селективного фильтра и петель D80-T85 не изменяется. Так, среднеквадратичное отклонение Сα-атомов консервативного К⁺ селективного фильтра (последовательность TVGYG) составляет < 1 Å после оптимизации. Жесткость большинства структурных элементов области поры гибридного канала KcsA-Kv1.3 и структуры AgTx2 в комплексе отражает общее свойство комплексов между токсинами α-КТх и Kv1-каналами [19, 21].

В результате проведенного анализа было выявлено 16 остатков AgTx2 и 11 остатков канала KcsA-Kv1.3, образующих контакты (таблица). Остатки токсина, участвующие во взаимодействии, образуют бо́льшую часть контактов за счет второго и третьего β -тяжей и α -спирали преимущественно с третьей субъединицей канала. Сеть образованных контактов сложна и включает в себя 12 гидрофобных взаимодействий, 21 водородную и 7 ионных связей.

Поровый домен канала Kv1.3 обогащен анионными остатками, в то время как AgTx2 имеет 7 катионных и только 1 анионный остаток. Большое число противоположно заряженных аминокислот позволяет предположить, что многоточечные электростатические взаимодействия играют важную роль в узнавании и связывании токсина каналом. Ионные взаимодействия рассматриваются как ключевые при образовании и стабилизации комплексов AgTx2 с другими каналами Kv1 [21, 22].

Среди катионных остатков AgTx2, участвующих во взаимодействии с поровым доменом, Lys27 играет особую роль как остаток, закупоривающий пору. Взаимодействие Lys27 с порой является идентичным для комплексов AgTx2 с родственными Kv1-каналами. Это экспериментально показано для комплекса с каналом Shaker [23], Kv1.3 [24], а также in silico для Kv1.6-канала [21]. Предполагается, что сила взаимодействия Lys27 с селективным фильтром канала характеризует стабильность образуемого комплекса [25]. В случае комплекса AgTx2 с каналом KcsA-Kv1.3 Lys27 образует водородные связи со всеми 4 боковыми группами остатков Туг78 селективного фильтра.



Риснок. Модель комплекса гибридного канала KcsA-Kv1.3 с AgTx2: вид с внеклеточной стороны (А) и в плоскости мембраны (Б, В). Боковые цепи субъединиц канала и токсина показаны в ленточном представлении. Номера субъединиц указаны арабскими цифрами. На видах в плоскости мембраны для удобства восприятия показаны только две субъединицы канала

Таблица

Контакты, образующиеся в комплексе гибридного канала KcsA-Kv1.3 с AgTx2*

AgTx2	KcsA-Kv1.3
Gly1	Asp80(4):HB, ION
Thr9	Thr56(2):HB Gly58(2):HB Tyr82(2):HB
Ser11	Gly79(2):HB Asp80(2):HPC, HB Tyr82(3):HPC
Pro12	Tyr82(3):HPC Val84(3):HPC
Ile15	Tyr82(3):HPC Val84(3):HPC
Lys19	Pro55(3):HB
Arg24	Asp64(3):HB, ION Asp80(3):ION Thr56(3):HB
Phe25	Leu81(3):HPC Tyr82(3):HPC
Lys27	Туг78(1, 2, 3, 4):НВ
Met29	Asp80(4):HPC Tyr82(1):HPC
Asn30	Ser57(1):HB Asp80(1):HB Tyr82(1):HB, ION
Arg31	Ser57(1):HB Asp64(1):ION Asp80(1):HB, ION Tyr82(2):HB
His34	Tyr82(1):HB
Thr36	Tyr82(4):HB Val84(4):HPC
Pro37	Val84(4):HPC
Lys38	Asp64(3):ION

^{*} Номер субъединицы канала указан в скобках. НРС — гидрофобный контакт, НВ — водородная связь, ION — ионная связь.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pérez-Verdaguer M., Capera J., Serrano-Novillo C., Estadella I., Sastre D., Felipe A.* The voltage-gated potassium channel Kv1.3 is a promising multitherapeutic target against human pathologies // Expert Opin. Ther. Targets. 2016. Vol. 20. N 5. P. 577–591.

2. *Beeton C., Wulff H., Standifer N.E. et al.* Kv1.3 channels are a therapeutic target for T cell-mediated autoimmune diseases // Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2006. Vol. 103. N 46. P. 17414–17419.

3. *Menteyne A., Levavasseur F., Audinat E. Avignone E.* Predominant functional expression of Kv1.3 by activated microglia of the hippocampus after Status epilepticus // PLoS One. 2009. Vol. 4. N 8. e6770. Значительный вклад в образование водородных связей также вносят остатки токсина Thr9 и Arg31. За образование гидрофобных взаимодействий отвечают Ser11, Pro12, Ile15, Phe25, Met29, Pro37. Взаимодействия остатков Arg24, Phe25, Lys27 и Asn30 являются ключевыми для образования комплекса с каналом Kv1.3, а также с каналами Shaker и Kv1.6, согласно результатам лабораторных и вычислительных экспериментов [21–24]. Эти остатки могут рассматриваться как основа высокой аффинности AgTx2 к каналам Shaker и Kv1.x (x = 3, 6).

Со стороны канала взаимодействующие остатки находятся в Р-петле, поровой спирали, селективном фильтре и на плато канала. Остатки поровой спирали (Asp64), селективного фильтра (Tyr78, Gly79) и плато (Asp80, Leu/Met81) являются инвариантными для каналов Kv1.x (x = 1-3, 6) и участвуют в связывании AgTx2 [21]. Значительное число инвариантных остатков, участвующих в процессе связывания AgTx2, возможно, является причиной высокой аффинности и низкой селективности взаимодействий AgTx2 с Kv1-каналами. В силу того, что Glu56, His58 и частично Tyr82 варьируют в ряду Kv1-каналов, остатки AgTx2, взаимодействующие с ними, могут рассматриваться как точки введения возможных мутаций, повышающих селективность взаимодействия.

Предложенный в данной работе алгоритм компьютерного моделирования комплекса потенциал-управляемого калиевого канала Kv1.3 с AgTx2 является эффективным способом построения достоверной структуры комплекса, а также получения полной картины образуемых между молекулами контактов. Проведенное моделирование показывает, что блокаторы, и в частности, AgTx2, способны адаптироваться к жесткой структуре каналов путем небольшого вращения в сайте связывания. Наибольший вклад в образование контактов с каналом вносят остатки токсина, расположенные на плато, которое образовано β-листом. Созданная нами модель выявляет детали взаимодействия Kv1.3 с AgTx2 и характеризует общие принципы связывания блокаторов с CSα/β-структурой с Kv1-каналами.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-14-00239).

4. Jang S.H., Choi S.Y., Ryu P.D., Lee S.Y. Anti-proliferative effect of Kv1.3 blockers in A549 human lung adenocarcinoma in vitro and in vivo // Eur. J. Pharmacol. 2011. Vol. 651. N 1–3. P. 26–32.

5. Zhou Y.-Y., Hou G.-Q., He S.-W., Xiao Z., Xu H.J., Qiu Y.T., Jiang S., Zheng H., Li Z.Y. Psora-4, a Kv1.3 blocker, enhances differentiation and maturation in neural progenitor cells // CNS Neurosci. Ther. 2015. Vol. 21. N 7. P. 558–567.

6. Bodendiek S.B., Mahieux C., Hänsel W., Wulff H. 4-Phenoxybutoxy-substituted heterocycles — a structure-activity relationship study of blockers of the lymphocyte potassium channel Kv1.3 // Eur. J. Med. Chem. 2009. Vol. 44. N 5. P. 1838–1852.

ВЕСТН. МОСК. УН-ТА. СЕР. 16. БИОЛОГИЯ. 2017. Т. 72. № 1

7. *Kuzmenkov A.I., Grishin E.V, Vassilevski A.A.* Diversity of potassium channel ligands: focus on scorpion toxins // Biochem. (Mosc). 2015. Vol. 80. N 13. P. 1764–1799.

8. Luna-Ramírez K., Bartok A., Restano-Cassulini R., Quintero-Hernández V., Coronas F.I., Christensen J., Wright C.E., Panyi G., Possani L.D. Structure, molecular modeling, and function of the novel potassium channel blocker urotoxin isolated from the venom of the Australian scorpion Urodacus yaschenkoi // Mol. Pharmacol. 2014. Vol. 86. N 1. P. 28–41.

9. Novoseletsky V.N., Volyntseva A.D., Shaitan K.V., Kirpichnikov M.P., Feofanov A.V. Modeling of the binding of peptide blockers to voltage-gated potassium channels: approaches and evidence // Acta Naturae. 2016. Vol. 8. N 2. P. 35–46.

10. *Chen R., Chung S.H.* Engineering a potent and specific blocker of voltage-gated potassium channel Kv1.3, a target for autoimmune diseases // Biochemistry. 2012. Vol. 51. N 9. P. 1976–1982.

11. Han S., Yi H., Yin S.J., Chen Z.Y., Liu H., Cao Z.J., Wu Y.L., Li W.X. Structural basis of a potent peptide inhibitor designed for Kv1.3 channel, a therapeutic target of autoimmune disease // J. Biol. Chem. 2008. Vol. 283. N 27. P. 19058–19065.

12. *Bhuyan R., Seal A.* Molecular dynamics of Kv1.3 ion channel and structural basis of its inhibition by scorpion toxin-OSK1 derivatives // Biophys. Chem. 2015. Vol. 203. P. 1–11.

13. *Sali A, Blundell T*. Comparative protein modeling by satisfaction of spatial restraints // J. Mol. Biol. 1993. Vol. 234. N 3. P. 779–815.

14. Jorgensen W.L., Maxwell D.S., Tirado-Rives J. Development and testing of the OPLS all-atom force field on conformational energetics and properties of organic liquids // J. Am. Chem. Soc. 1996. Vol. 118. N 45. P. 11225–11236.

15. Pyrkov T., Chugunov A., Krylov N., Nolde D.E., *Efremov R.G.* PLATINUM: a web tool for analysis of hydrophobic/hydrophilic organization of biomolecular complexes // Bioinformatics. 2009. Vol. 25. N 9. P. 1201–1202.

16. Legros C., Schulze C., Garcia M.L., Bougis P.E., Martin-Eauclaire M.F., Pongs O. Engineering-specific pharmacological binding sites for peptidyl inhibitors of potassium channels into KcsA // Biochemistry. 2002. Vol. 41. N 51. P. 15369–15375. 17. Kudryashova K.S., Nekrasova O.V., Kuzmenkov A.I., Vassilevski A.A., Ignatova A.A., Korolkova Y.V., Grishin E.V., Kirpichnikov M.P., Feofanov A.V. Fluorescent system based on bacterial expression of hybrid KcsA channels designed for Kv1.3 ligand screening and study // Anal. Bioanal. Chem. 2013. Vol. 405. N 7. P. 2379–2389.

18. *Eriksson M. A., Roux B.* Modeling the structure of agitoxin in complex with the shaker K^+ channel: a computational approach based on experimental distance // Biophys. J. 2002. Vol. 83. N 5. P. 2595–2609.

19. Banerjee A., Lee A., Campbell E., Mackinnon R. Structure of a pore-blocking toxin in complex with a eukaryotic voltage-dependent K^+ channel // Elife. 2013. Vol. 2. e00594.

20. *Webb B., Sali A.* Comparative protein structure modeling using MODELLER // Curr. Protoc. Bioinformatics. 2016. Vol. 54. P. 5.6.1–5.6.37.

21. Nekrasova O.V, Volyntseva A.D., Kudryashova K.S., Novoseletsky V.N., Lyapina E.A., Illarionova A.V., Yakimov S.A., Korolkova Y.V., Shaitan K.V., Kirpichnikov M.P., Feofanov A.V. Complexes of peptide blockers with Kv1.6 pore domain: molecular modeling and studies with KcsA-Kv1.6 channel // J. Neuroimmune Pharmacol. 2016. DOI: 10.1007/s11481-016-9710-9.

22. Yu K., Fu W., Liu H., Luo X., Chen K.X., Ding J., Shen J., Jiang H. Computational simulations of interactions of scorpion toxins with the voltage-gated potassium ion channel // Biophys. J. 2004. Vol. 86. N 6. P. 3542–3555.

23. *Gross A., Mackinnon R.* Agitoxin footprinting the shaker potassium channel pore // Neuron. 1996. Vol. 16. N 2. P. 399–406.

24. *Hidalgo P., Mackinnon R.* Revealing the architecture of a K+ channel pore through mutant cycles with a peptide inhibitor // Science. 1995. Vol. 268. N 5208. P. 307–310.

25. *Rashid M.H., Kuyucak S.* Free energy simulations of binding of HsTx1 toxin to Kv1 potassium channels: the basis of Kv1.3/Kv1.1 selectivity // J. Phys. Chem. B. 2014. Vol. 118. N 3. P. 707–716.

Поступила в редакцию 31.10.2016 Принята в печать 05.12.2016

MOLECULAR BIOLOGY

MOLECULAR MODELING OF INTERACTIONS OF AGITOXIN 2 WITH VOLTAGE-GATED POTASSIUM CHANNEL Kv1.3

A.D. Volyntseva^{*}, V.N. Novoseletsky, K.V. Shaitan, A.V. Feofanov

Department of Bioengineering, School of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskiye gory 1-12, Moscow, 119234, Russia; *e-mail: alenkavolynceva@gmail.com

Voltage-gated potassium channel Kv1.3 is involved in a number of processes in excitable and non-excitable cells: maintenance of resting membrane potential, transfer of signals, apoptosis, regulation of cell volume, activation and proliferation of white blood cells. Blocking this channel is an effective approach for the treatment of autoimmune, oncological, chronic inflammatory and metabolic diseases. The most prospective blockers of Kv1.3 are toxins isolated from the venom of scorpions. Knowledge of the molecular aspects of binding of peptide blockers with channel is an important condition for the creation of highly effective and selective ligands. In the present work a complex of hybrid channel KcsA-Kv1.3 with agitoxin 2 was built using homology modeling and molecular dynamics simulation. Analysis of formed contacts allowed us to reveal

a complete pattern of interactions and to identify key residues that are responsible for the toxin binding affinity. Results of computational experiment are consistent with the experimental data and important for drug development.

Keywords: voltage-gated potassium channel Kv1.3, peptide blockers, toxin, molecular modeling, molecular dynamics, complex structure.

Сведения об авторах

Волынцева Алёна Дмитриевна — мл. науч. сотр. кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-57-38; e-mail: *alenkavolynceva@gmail.com*

Новоселецкий Валерий Николаевич — канд. физ-мат. наук, доцент кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-57-38; e-mail: valeryns@gmail.com

Шайтан Константин Вольдемарович — докт. физ-мат. наук, профессор, зам. зав. кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-57-38; e-mail: shaytan49@yandex.ru

Феофанов Алексей Валерьевич — докт. биол. наук, профессор кафедры биоинженерии биологического факультета МГУ. Тел.: 8-495-939-57-38; e-mail: *avfeofanov@yandex.ru*