

ИССЛЕДОВАНИЕ КООРДИНАЦИИ ИОНОВ В КАЛИЙ-ХЛОРНОМ КОТРАНСПОРТЕРЕ КСС2 С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОЛЕКУЛЯРНО-ДИНАМИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Степанова Е.Ю.¹, Ивонцин Л.А., Машковцева Е.В.¹, Нарциссов Я.Р.²

НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии, Россия, 115404, Москва, ул.6-ая
Радиальная 24/14, +74953274987, stepanova@icmph.org

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет),
117513, г. Москва, ул. Островитянова 1, +74954345582, elenamash@gmail.com

²Группа биомедицинских исследований, БиДиФарма ГмбХ, Германия, 22962, Зик, ул.
Бюльтбек 5, +49410787790, yn_brg@icmph.org

Поддержание низкого уровня внутриклеточного хлора является необходимым условием для генерации тормозного постсинаптического потенциала в нейронах центральной нервной системы. Ключевую роль в этом процессе играет калий-хлорный котранспортер КСС2, осуществляющий сопряженный электронейтральный перенос ионов K^+ и Cl^- через мембрану [1]. При этом, несмотря на значительный прогресс в структурных исследованиях, молекулярный механизм функционирования КСС2 остается не до конца изученным, включая организацию сайтов связывания и состав ионов, вовлеченных в процесс транспорта.

В данной работе проведено молекулярно-динамическое (МД) моделирование мембранно-белкового комплекса человеческого КСС2 (PDB ID: 6M23). Были рассмотрены системы с различной комбинацией ионов в сайтах связывания, а также выполнено по три независимых МД расчета для каждой из систем продолжительностью до 1 мкс.

В структуре КСС2 были идентифицированы сайты связывания транспортируемых ионов K^+ и Cl^- , а также дополнительный анионный сайт, обладающий высокой аффинностью к Cl^- . Показано, что при отсутствии дополнительного аниона транспортируемый Cl^- из основного сайта может занимать данный участок связывания. Для аминокислотных остатков сайтов связывания были установлены конформационные изменения боковых групп, влияющие на координацию ионов. Для транспортируемых ионов K^+ и Cl^- характерно сохранение гидратной оболочки, в отличие от дополнительного Cl^- , что коррелирует с их повышенной подвижностью. Стабильная координация K^+ реализуется при кооперативном участии обоих ионов Cl^- , тогда как отсутствие любого из них приводит к снижению времени удержания катиона в своем сайте связывания.

Литература.

1. Xie, Y., Chang, S., Zhao, C., Wang, F., Liu, S., Wang, J., Delpire, E., Ye, S., Guo, J. Structures and an activation mechanism of human potassium-chloride cotransporters // *Science advances*, 6 (50), 2020. Pp. eabc5883.