

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ СВЯЗЫВАНИЯ ЛИГАНДОВ С NMDA-РЕЦЕПТОРАМИ.

Захаров Г.А., Щеголев Б.Ф., Саватеева-Попова Е.В., Попов А.В.¹

Институт Физиологии им. И.П. Павлова, РАН, Россия, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6, тел: (812) 328-1301, E-Mail: Gennadiy.Zakharov@gmail.com

¹Институт Эволюционной Физиологии им. И.М. Сеченова, РАН, Россия, 194223, Санкт-Петербург, пр. М. Тореца, 44, тел: (812) 552-7901 E-Mail: avropov39@mail.ru

С помощью комплекса квантово-химических программ Gaussian 03 [1], в базисе 6-31G* [2] проведены неэмпирические квантово-химические расчеты равновесной геометрии и электронного строения ряда агонистов и антагонистов NR1-субъединицы NMDA-рецептора. С использованием пространственных структур связывающего сайта NR1 субъединицы [3] и комплекса программ Autodock 4.0 [4] проведен докинг этих лигандов как с закрытой, так и с открытой конформациями связывающего сайта рецептора.

Для ряда наиболее продуктивных конформаций, полученных в результате докинга, проведена оценка энергий связывания. При этом свободная энергия связывания кинуреновой кислоты, дихлоркинуреновой кислоты и глицина составляет 7.2, 9.2, и 7.1 ккал/моль соответственно.

С помощью комплекса программ Gaussian 03, с учетом корреляции электронов в рамках теории возмущений второго порядка по Мейлору-Плессету [5], определена энергия стэкинг-взаимодействия лигандов, содержащих ароматическое кольцо, с фрагментом Phe⁴⁸⁴ NR1-субъединицы. Обращено внимание на важную роль стэкинг-взаимодействия в связывании ароматических лигандов с NR1-субъединицей. Согласно полученным данным, стэкинг-взаимодействие обеспечивает начальную фиксацию лиганда в связывающем сайте рецептора; его вклад в полную энергию связывания возрастает от 8.4 ккал/моль для эндогенного лиганда кинуреновой кислоты до 10.1 ккал/моль в дихлоркинуреновой кислоте. Благодаря «плоскому» потенциалу стэкинг-взаимодействия ароматических колец возможны некоторые перемещения лиганда в плоскости ароматического кольца, что обеспечивает в дальнейшем образование необходимых водородных и электростатических взаимодействий между лигандом и рецептором.

Авторы выражают признательность проф. О.Е. Квятковскому (ФТИ им. Иоффе, РАН) за помощь в проведении расчетов.

Литература

1. Protein Data Bank www.rcsb.org/pdb/1pb7,1pbq
2. M. J. Frisch, G. W. Trucks, et al. Gaussian 03, Revision A.1 – Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 2003, p 3.
3. Schmidt M.W., Baldridge K.K., et al. // J. Comput. Chem. - 1993 N. 14, p. 1347-1350.
4. Morris, G. M. et al., // J. Computational Chemistry, 2007, V. 19, p. 1639-1662.