

Секция «Биоинженерия и биоинформатика»

Молекулярное моделирование динамики взаимодействия мю-опиоидного рецептора с морфином

Асланян Г.Р.¹, Никогосян Л.Р.²

1 - Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, 2 - Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Российско-Армянский (Славянский) университет, Институт математики и высоких технологий, Ереван, Армения

E-mail: aslanyangev@gmail.com

Опиоидные рецепторы имеют огромную терапевтическую значимость, т.к. они являются основной мишенью при лечении как острой, так и хронической боли. В настоящее время идентифицировано 3 типа опиоидных рецепторов (μ, δ, κ). Активация μ -рецептора обеспечивает наиболее глубокое обезболивание, но эта активация ассоциирована с такими эффектами, как угнетение дыхания, эйфория, толерантность и зависимость. Морфин является одним из сильнейших анальгетиков, действующих через μ -рецептор, и назначается, в частности, больным с прогрессирующим течением онкологических заболеваний. Однако его действие также ограничено из-за побочных эффектов. Для создания новых анальгетиков с минимальными побочными эффектами удобным инструментом является метод компьютерного молекулярного взаимодействия. Исходя из этого нами было проведено молекулярное моделирование динамики взаимодействия μ -рецептора с морфином.

Для молекулярного моделирования динамики взаимодействия μ -рецептора с морфином использовался программный пакет Charmm 33b1,а для визуализации- VMD1.9 [1,2]. Для проведения моделирования использовалась кристаллическая структура μ -рецептора, взятая из PDB(Protein Data Bank). Моделирование было проведено в системе eef1, время моделирования 100нс, шаг моделирования 2фс.

Молекулярное моделирование динамики взаимодействия μ -рецептора с морфином показало, что агонист заходит в лиганд-связывающий кармашек, в состав которого входят аминокислоты asp147 и his297 и образует связи с конкретными аминокислотными остатками рецептора, ранее определенными методом сайт направленного мутагенеза[3,4]. Были определены конкретные участки лиганда, играющие важную роль в образовании связи с рецептором. Был проведен также сравнительный анализ структур неактивного рецептора и активного (связанного с агонистом). После активации рецептора изменения претерпели II внеклеточная петля, III и VI трансмембранные домены. Полученные результаты полностью совпадают с литературными данными.

Изучив комплекс рецептор-лиганд, в частности, участки, ответственные за образование связей, методом молекулярного моделирования можно получить наиболее перспективные модификации существующих лигандов и при помощи виртуального скрининга определить наиболее оптимальную структуру лиганда с максимальной аффинностью и эффективностью, что представляется крайне важным при поиске новых биологически активных соединений с заданными свойствами.

Литература

1. Brooks B., et al. CHARMM a program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations // 1983. JCC. No 4. P. 187-217.
2. Humphrey W., et al. VMD visual molecular dynamics // 1996. JMG. No 14. P. 33-38.
3. Mansour A., et al. Key residues defining the mu-opioid receptor binding pocket: a site-directed mutagenesis study // J Neurochem. 1997. No 68. P.344-353.
4. Bot G., et al. Mutagenesis of a single amino acid in the rat mu-opioid receptor discriminates ligand binding // J. Neurochem.1998 b. No 70. P. 358-365.

Слова благодарности

Выражаю благодарность Вартамян Г.С. и Назаряну К.Б.