

АНАЛИЗ ГИДРОФОБНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ САЙТА СВЯЗЫВАНИЯ БЕТА2-АДРЕНЭРГИЧЕСКОГО РЕЦЕПТОРА

Новоселецкий В.Н., Пырклов Т.В.¹, Ефремов Р.Г.

Учреждение РАН Институт биоорганической химии им. академиков М.М.Шемякина и Ю.А.Овчинникова

Россия, 117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10

Тел./факс: (495) 336-20-00

E-mail: valeryns@mail.ru

¹Московский физико-технический институт (государственный университет)

Россия, 141700, г. Долгопрудный, Институтский пер., 9

Рецепторы, сопряженные с G-белками, (GPCR), участвуют в регуляции многочисленных биологических функций и, таким образом, представляют собой мишени для терапии разнообразных заболеваний. Широко используются в клинической практике бета-блокаторы – антагонисты бета-адренэргического рецептора. Ранее было показано, что связывание этих антагонистов сопровождается их гидрофобным взаимодействием с рецептором. Для построения численных моделей этого явления мы использовали веб-сервер PLATINUM (<http://model.nmr.ru/platinum>), созданный в нашей лаборатории. Данный сервер является удобным инструментом для оценки и визуализации гидрофобного и гидрофильного соответствия на поверхности контакта взаимодействующих молекул. В основу этих оценок положена концепция Молекулярного Гидрофобного Потенциала (МГП), которая использует эмпирические атомные константы гидрофобности, полученные из коэффициентов разделения органических соединений в среде октанол-вода.

В настоящей работе мы представляем теоретический подход к изучению гидрофобных взаимодействий между бета2-адренэргическим рецептором и набором его антагонистов с экспериментально определенными константами связывания. Недавно расшифрованная пространственная структура этого рецептора была использована в качестве мишени при выполнении молекулярного докинга молекул антагонистов. Хорошая корреляция ($R^2 = 0.8$) была обнаружена между pKd лигандов и соответствием гидрофобных свойств лиганда и рецептора. Таким образом, разработанный метод оценки гидрофобного соответствия может быть использован в дальнейшем для создания новых высокоаффинных ингибиторов бета2-адренэргического рецептора.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 07-04-01514-а, 09-04-13813-офи_ц), программ РАН «Молекулярная и клеточная биология» и «Основы фундаментальных исследований нанотехнологий и наноматериалов» и Федерального агентства по науке и инновациям в поддержку ведущих научных школ (грант НШ-4728.2006.4).