

КОМПЬЮТЕРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КОМПЛЕКСА АКТИВНОГО ЦЕНТРА РЕЦЕПТОРА ХОЛЕЦИСТОКИНИН-2 С ЛИГАНДОМ ССК-4 И ЕГО АНАЛОГАМИ

С.В. Шульгин^{1,2}, П.Е. Кузнецов^{1,2},
Н.Б. Кузнецова¹

Саратовский государственный университет
им. Н.Г. Чернышевского¹,
институт биохимии и физиологии растений
и микроорганизмов РАН²

Холецистокининовые рецепторы относятся к классу родопсиновых рецепторов и к мембранным G-протеин связывающим белкам. Состоят из семи трансмембранных доменов, трех внеклеточных, трех внутриклеточных петель, имеют внеклеточный N-концевой участок и внутриклеточный C-концевой участок. По литературным данным, во взаимодействии с лигандом ССК-8 участвуют три внеклеточных петли рецептора холецистокинин-2 (ССК₂), при этом из экспериментальных данных ЯМР спектроскопии известна пространственная структура лишь одной внеклеточной петли. Нами на основании петель родопсинового рецептора путем точечных аминокислотных замен были сконструированы две оставшиеся петли ССК₂ рецептора. Пространственная структура каждой петли оптимизировалась последовательно методом молекулярной механики и полуэмпирическим квантово-химическим методом РМЗ с применением молекулярно-механического силового поля *Ambers*. Для уточнения геометрии и имитации водного микроокружения петли помещались в бокс с молекулами воды (плотность 1 мг/мл) и проводились расчеты полученного комплекса методом молекулярной динамики с применением молекулярно-механического силового поля *Ambers*. Выход на равновесие определяем по постоянному (с точностью до флуктуаций) значению полной энергии

системы. Время выхода на равновесие ~1000 пс.

Минимальным пептидным фрагментом, узнаваемым ССК₂ рецептором, является тетрапептид ССК-4, проявляющий более выраженную селективность именно к ССК₂ рецептору по сравнению с октапептидом ССК-8. На основании литературных данных нами был сконструирован активный центр ССК₂ рецептора, образуемый тремя внеклеточными петлями. Далее нами было проведено молекулярное моделирование комплекса молекулы тетрапептида ССК-4 с активным центром рецептора ССК₂. При этом в полученном комплексе фиксировались водородные связи между атомами молекулы тетрапептида ССК-4 и соответствующими атомами аминокислот внеклеточных петель активного центра ССК₂ рецептора. Проводилась оптимизация геометрии молекулы тетрапептида ССК-4 в комплексе последовательно методом молекулярной механики и полуэмпирическим квантово-химическим методом РМЗ с применением молекулярно-механического силового поля *Ambers*. Данные расчеты проводятся с целью анализа электронной структуры лиганда ССК-4. В дальнейшем предполагается провести аналогичные расчеты для синтетических аналогов лиганда ССК-4, на основании чего планируется доказать разработанный нами ранее механизм формирования анксиогенных или анксиолитических свойств у аналогов тетрапептида ССК-4.

Таким образом, появляется возможность на основании разработанного нами комплекса молекулы тетрапептида ССК-4 и его аналогов с активным центром рецептора ССК₂ и механизма формирования анксиогенных или анксиолитических свойств у аналогов ССК-4 предсказать биологическую активность и фармакологические свойства предполагаемого аналога или сконструировать новый аналог тетрапептида ССК-4 с заданными фармакологическими свойствами.