

Молекулярная динамика сольватированных ионов в канале ГАМК-А рецептора

Терёшкин Эдуард Владимирович

молодой ученый

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

E-mail: ram@moldyn.org

Рецепторы гамма-аминомасляной кислоты типа А (ГАМК-А) относятся к лиганд-зависимым ионным каналам и обеспечивают синаптическую передачу путём конформационных изменений, вызываемых связыванием нейромедиатора [1]. Рецептор состоит из пяти субъединиц, образованных четырьмя α -спиралями. Трансмембранные домены ТМ1-ТМ4 каждой из α -спиралей формируют ионный канал. Центральная часть канала, собственно пора, образуется из ТМ2-фрагментов, обеспечивающих функциональную активность рецептора.

До настоящего времени нет данных о трёхмерной структуре канала рецептора ГАМК-А. В данной работе была получена теоретическая модель канальной части гомомерного ГАМК-А рецептора, состоящего из субъединиц подтипа $\alpha 1$. Модель была создана на основе моделирования по гомологии с каналом никотинового ацетилхолинового рецептора [2] и откорректирована путём проведения молекулярно динамических расчётов по аналогии с каналом глицинового рецептора [3,4]. Трёхмерная структура канала ацетилхолинового рецептора бралась из Базы данных белковых структур PDB: 1OED. При изучении миграции ионов использовался разработанный протокол управляемой молекулярной динамики [3]. Расчёты проводились в полноатомном приближении. Была изучена динамика прохождения ионов хлора, натрия и молекул воды.

В результате расчётов были найдены коэффициенты диффузии мигрирующих частиц, определены параметры флуктуаций внутреннего интерьера канала. Найденные значения коэффициентов диффузии согласуются с имеющимися экспериментальными данными. Было показано, что молекулы воды, выстилающие полость канала, значительно облегчают прохождение ионов сквозь канал рецептора. Присутствие ионов хлора во внеклеточной водной фазе также облегчает прохождение хлора через канал. На динамику ионов внутри канала оказывают влияние остатки аргинина, образующие два положительно заряженных кольца, что согласуется с полученными данными для глицинового рецептора.

Литература

1. Sieghart W., Sperk G. (2002) Subunit composition, distribution and function of GABA(A) receptor subtypes // *Curr. Top. Med. Chem.*, № 2 (8), p. 795-816.
2. Miyazawa A., Fujiyoshi Y., Unwin N. (2003) Structure and gating mechanism of the acetylcholine receptor pore // *Nature*, №423 (6943), p. 949-955.
3. Шайтан К.В. и др. (2006) Неравновесная молекулярная динамика наноструктур, включая биологические // *Химическая физика*, № 25 (9), с. 31–48.
4. Shaitan K.V, Tereshkina K.B, Levtsova O.V (2006) Molecular dynamics and design of transmembrane ion channels // *Proceedings of the 5th international conference on bioinformatics of genome regulation and structure*, p. 315-319