

Молекулярное моделирование AMPA-рецепторов с фоточувствительными блокаторами

Научный руководитель – Волынский Павел Евгеньевич

Курницкий Глеб Андреевич

Аспирант

Московский физико-технический институт, Москва, Россия

E-mail: gleb.kurnickii@gmail.com

AMPA-рецепторы — ионотропные глутаматные рецепторы, обеспечивающие быструю синаптическую передачу в ЦНС. В норме редактирование мРНК субъединицы GluA2 в Q/R-сайте (замена Q607R) делает рецептор непроницаемым для Ca^{2+} . При старении эффективность редактирования снижается, появляются кальций-пропускающие AMPA-рецепторы (CP-AMPA), что ведет к эксайтотоксичности и нейродегенерации, делая CP-AMPA важной терапевтической мишенью.

Нашими коллегами из ИБХ РАН и ИЭФБ РАН разработаны фотопереключаемые поровые блокаторы на основе полиаминов и азобензола. В исходной транс-конфигурации они эффективно блокируют ток Ca^{2+} ; при облучении зеленым светом азобензол переходит в цис-форму, аффинность падает, и проводимость канала восстанавливается [1]. Соединения селективны к CP-AMPA и не взаимодействуют с кальций-непропускающими AMPA- и NMDA-рецепторами, однако эффективность фото-переключения остается неполной. Для рационального дизайна более эффективных блокаторов мы применили методы молекулярного моделирования.

Был проведен молекулярный докинг наиболее эффективных блокаторов в *транс*- и *цис*-конфигурации в пору рецептора, так что положение лиганда совпало с экспериментальными данными относительно положения других ацилполиаминов [2]. Затем была проведена молекулярная динамика (МД) полученных комплексов с использованием программного пакета GROMACS и силового поля AMBER99sb-ILDN. Лиганды для МД были подготовлены с помощью программы ACPYPE, топологию двойной связи для силового поля определяли с помощью программы GAMESS. Длина МД-траектории для каждой системы составляла 500 нс. Для анализа контактов между лигандами и рецептором была использована программная среда Impulse [3] и язык программирования Python. Анализ МД-траекторий позволил выявить ключевые различия в механизмах связывания двух изомеров. Для *транс*-изомеров наблюдаются стабильные стекинг-взаимодействия азобензольной группы с ароматическими аминокислотами «гидрофобного кармана» рецептора, тогда как в *цис*-форме эти контакты нарушаются. Кроме того, различия в длине полиаминового хвоста влияют на характер связывания в области «электростатического пояса» вокруг остатка D590, что сказывается на прочности удержания блокатора в поре. Полученные данные позволили разработать критерии создания новых лигандов высокой эффективности:

- 1) Транс-изомер должен иметь водородные связи в поре и электростатические взаимодействия в аспаратном поясе;
- 2) Цис-изомер должен иметь больше взаимодействий в гидрофобном кармане;
- 3) При изомеризации лиганда из транс-конфигурации в цис увеличивается свободный объем поры. Чем больше разница в занимаемом лигандом объеме между двумя состояниями (особенно в районе 0-10 Å), тем эффективнее происходит разблокировка канала.

Источники и литература

- 1) Nikolaev M. et al. Optical control of calcium-permeable AMPA receptors by azobenzene-spermines //British Journal of Pharmacology. 2025. V. 182(21). P. 5173-5191.
- 2) Twomey E. C. [et al.]. Mechanisms of Channel Block in Calcium-Permeable AMPA Receptors // Neuron. Cell Press, 2018. V. 99(5). P. 956–968.e4.
- 3) Krylov N. A., Efremov R. G. libxtc: an efficient library for reading XTC-compressed MD trajectory data //BMC Res. Notes. 2021. V. 14(1): 124.