

ИССЛЕДОВАНИЕ МЕХАНИЗМА СВЯЗЫВАНИЯ ГЛИЦИНА И ИОНОВ С ПЕРЕНОСЧИКОМ GLYT1 С ПОМОЩЬЮ МЕТОДОВ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Карпычева С.А.¹, Ивонцин Л.А., Машковцева Е.В.¹, Нарциссов Я.Р.²

НИИ цитохимии и молекулярной фармакологии, Россия, 115404, Москва, ул. 6-ая
Радиальная 24/14, +79277254840, karpycheva@icmph.org

¹ФГАОУ ВО “Российский Национальный Исследовательский Медицинский
Университет им. Н.И. Пирогова” МЗ РФ (Пироговский Университет), Россия, 117513,
Москва, ул. Островитянова 1/6, +74954345582, elenamash@gmail.com

²Группа биомедицинских исследований, БиДиФарма ГмбХ, Германия, 22962, Зик, ул.
Бюльтбек 5, +49410787790, un_brg@icmph.org

Аминокислота глицин в центральной нервной системе выполняет двойную функцию: в глицинергических синапсах он выступает в качестве основного ингибирующего нейромедиатора, а в глутаматергических является обязательным ко-агонистом NMDA-рецепторов. Одним из важнейших регуляторов внеклеточной концентрации глицина в синаптической щели является мембранный транспортер GlyT1, который осуществляет Na^+/Cl^- -зависимый перенос медиатора [1]. Глициновый переносчик напрямую вовлечен в тормозную и возбуждающую синаптическую передачу и является фармакологической мишенью в терапии ряда неврологических заболеваний и психических расстройств. При этом детальный механизм функционирования GlyT1 остается нераскрытым.

В данной работе с помощью методов молекулярного моделирования исследовался процесс связывания глицина и ионов с переносчиком. Мембранно-белковый комплекс был сконструирован с использованием структуры GlyT1 в конформации, открытой во внеклеточную среду (PDB ID: 8WFL). С помощью метода классической молекулярной динамики было проведено три независимых расчета продолжительностью 1-2 мкс. Для оценки влияния ионного окружения на аффинность глицина применялись методы зонтичной выборки и расширенный протокол Funnel-Metadynamics.

На основе анализа полученных траекторий были выявлены ключевые аминокислотные остатки, участвующие в формировании белок-субстратного комплекса. Во всех расчетах наблюдалась спонтанная диссоциация глицина из сайта связывания, что позволило детально охарактеризовать его путь перемещения со стороны внеклеточной среды. Кроме того, была оценена аффинность глицина ($K_d = 7,28$ мМ) и установлена ее зависимость от степени занятости ион-связывающих сайтов. Результаты вносят вклад в понимание механизмов кооперативного связывания, специфичного для GlyT1, и расширяют представление о динамике и принципах работы натрий-зависимых транспортеров.

Литература.

1. *Зайцев, К.С., Машковцева, Е.В., Нарциссов, Я.Р.* Мембранные переносчики аминокислоты глицин в нервной ткани: структура, локализация, основные функции и регуляция // *Успехи современной биологии* 132, 4, 2012. Стр. 391-400.