

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ

УДК 577.1:547.96

©Коллектив авторов

МЕТАБОТРОПНЫЕ ГЛУТАМАТНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ: МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ТРАНСМЕМБРАННОГО ДОМЕНА РЕЦЕПТОРА mGluR1 И ПОСТРОЕНИЕ МОДЕЛИ ЕГО ДИМЕРА

М.С. Беленикин¹, В.А. Палиолин¹, Н.С. Зефилов^{1,2}

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Химический факультет, 119992 Москва;

тел.: 9391620, факс: (095)9390290; эл.почта: zefirov@org.chem.msu.su;

²Институт физиологически активных веществ РАН, Черноголовка

Используя структуру родопсина в качестве белка-шаблона, а также результаты, полученные с помощью метода эволюционного следа (МЭС), в данной работе проведено построение пространственной структуры трансмембранного домена (ТМД) метаботропного глутаматного рецептора mGluR1, состоящего из семи α -спиралей. Показано, что область петель между IV и V α -спиралями играет важную роль в связывании лигандов и передаче сигнала. Построена модель димера, в том числе и на основании данных, полученных с помощью МЭС для более чем 700 рецепторов сопряженных с G-белками. В ТМД имеются две потенциальные области димеризации (олигомеризации) - между II и III, а также V и VI α -спиралями. Построенная молекулярная модель ТМД, а также экспериментальные данные для N-концевых доменов свидетельствуют об участии в димеризации V и VI α -спиралей, в то время как α -спирали II и III являются дополнительной областью взаимодействия с ТМД других рецепторов при образовании функциональных комплексов.

Ключевые слова: метаботропный глутаматный рецептор, mGlu1, молекулярное моделирование, трансмембранный домен, димеризация.

ВВЕДЕНИЕ. Метаботропные глутаматные рецепторы (mGluR), открытые немногим более десятилетия назад, являются сопряженным с G-белками подклассом глутаматных рецепторов и в настоящее время включают 8 подтипов (mGluR1-mGluR8). Эти рецепторы играют важную роль в функционировании центральной нервной системы и выполняют модуляторную роль. Полная структура mGluR-рецептора содержит: аминоконцевой домен (АКД), участвующий в связывании конкурентных антагонистов и агонистов, домен, богатый цистеиновыми остатками, трансмембранный домен (ТМД), содержащий сайт связывания неконкурентных антагонистов, проявляющих большую селективность и эффективность по сравнению с конкурентными, и С-концевой домен, размер которого варьируется в зависимости от подтипа. Экспериментально была определена только структура АКД mGluR1 [1] и его комплексов с агонистом [1, 2] и антагонистом [2].

Задачей данной работы является построение пространственных моделей структуры ТМД mGluR1 и его димера, а также моделирование сайта связывания неконкурентных антагонистов.

МЕТОДИКА. В настоящее время для определения границ трансмембранных областей разработано большое число методов. При построении аминокислотного выравнивания (рис. 1) мы использовали результаты, полученные с помощью методов Memsat2, ТМНММ, НММТОР, а также, с целью увеличения точности моделирования

```

      *      * * *      *      *      * * *      *      *      *
      |      |      |      |      |      |      |
CRD1SS: cccc-cchhhhhhhcccc-ccceeecccccccccccccccccccccccccccccccccccccccc
CRD1:  HEGV-LNIDYKIQMNSG-VVRVVCSEPCCLKGQIKVIRKGEVSCCWICTACKENEYVQDEFTCKACDLGWW
CRD2SS: cccccchhhhhcccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccc
CRD2:  AEGLTLDTSLIPWASPSAGPLAASRCSEPCQLQNEVKSVPQPG-EVCCWLCPQPYEYRLDEFTCADCGLYW
CRD3SS: cccccccccccccccccccc---eccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccc
CRD3:  AETLSLDVNSIHWSRNSVP---TSQCSDFCAPNEMKNMQPG-DVCCWICPCEPYEYLADEFTCMDGSGQW
CRD4SS: cccccccccccccccccccc-ccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccchhhcccccccc
CRD4:  TDHLHLRIERMHWFGSGQQ-LPRISCSLPCQGERKKTVMKG-MPCWHCPECTGYQYQVDRYTCKTCFYDMR
CRD5SS: ccce-eeeechhccccccc-cccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccc
CRD5:  DNGE-LKMDDEVWSKSN-IIRSVCEPCEKKGQIKVIRKGEVSCCWTCPTCKENEYVFDEYTCACQLGSW
CRD6SS: cccccccccccccccccccc-ccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccchhhcccccccc
CRD6:  AETLRDLVEALQWSDPHE-VPSSICSLPCGGERKKMVMKG-VPCCWHCEACDGYRFQVDEFTCEACPGDMR
CRD7SS: cccccccccccccccccccc-cccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccc
CRD7:  TDELQLNIEDMQWKGKGVRE-IPASVCTLPCKPGQRKKTQKG-TPCCWTCEPCDGYQYQFDEMTQCPCPYDQR
CRD8SS: cccccccccccccccccccc-ccccccccccccccccccccccccccccccccccccccccchhhecccccccc
CRD8:  TNQLHLKVEDMQWAHREHT-HPASVCSLPCGGERKKTVMKG-VPCCWHCERCEGYNYQVDELSCELCPLDQR
TotSS: CCccccccccccccCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCCC
1f00:  ASITEIKADKTTAVANGQ-----DAITYTVKVMKGDKPVSN-QEVTFTTTLGKLSNSTEKTDTNGYAKVTLT

      *      * * *      *      *
      |
CRD1SS: cccccccccccccccccccc
CRD1:  PNADLTGCEPIPVRYLEWSNI
CRD2SS: cccccccccccccccccccc
CRD2:  PNASLTGCFELPQYIRWGDA
CRD3SS: cccccccccccccccccccc
CRD3:  PTADLTGCDLPEDYIRWEDA
CRD4SS: ccccccccccccccccccccch
CRD4:  PTENRTGCRPIPIIKLEWGSF
CRD5SS: cchhhcccccccccccccccc
CRD5:  PTDDLGTGCDLIPVQYLRWGDP
CRD6SS: cccccccccccccccccccc
CRD6:  PTPNHTGCRPTPVVRLSWSSP
CRD7SS: cccccccccccccccccccc
CRD7:  PNMNRTGCQDIPIIKLEWHSP
CRD8SS: cccccccccccccccccccc
CRD8:  PNMNRTGCQDIPIIKLEWHSP
TotSS: CCccccCceeeeeEEECcCCCC
1f00:  STTPGKSLVSARVSDVAVDVK

```

Рисунок 1.

Выравнивание аминокислотных последовательностей ТМД mGluR1 (Q13255) и родопсина (P02699). Показана вторичная структура белка в модели [11] (SS1), в построенной нами модели (SS2) и в экспериментально определенной структуре родопсина (SS3) Memsat2, TMHMM, HMM-TOP - трансмембранная топология, предсказанная соответствующими методами (в случае TMHMM III α -спираль не была определена); * - аминокислотные остатки, экспонированные в ТМД наружу (были определены методом эволюционного следа [3] для II, III, V, VI α -спиралей). а - универсальная нумерация для всех G-белок сопряженных рецепторов [3]; b - нумерация аминокислот в соответствии с SWISS-PROT [4]; c - нумерация соответствует нумерации в структуре родопсина 1L9H [5, 6]. Начала и концы соответствующих α -спиралей отмечены цифрами I-VII. II-I3 и E1-E3 обозначают внутри- и внеклеточные петельные области соответственно. Консервативные цистеиновые остатки в mGluR1 подчеркнуты.

аминокислотных остатков, экспонированных наружу, были использованы данные, полученные с помощью метода эволюционного следа при анализе более 700 аминокислотных последовательностей ТМД сопряженных G-белками рецепторов [3], поскольку смещение аминокислотных позиций в выравнивании даже на одну позицию равнозначно повороту каждой α -спирали вокруг своей оси, что приводит к неправильному определению аминокислот, вовлеченных в связывание с лигандами и участвующих во взаимодействии с соседними α -спиралями. При построении выравнивания также учитывали расположение областей петель I2, E2 и E3, варьирование размеров которых в разных подтипах mGluR рецепторов составляет 2, 7 и 7 аминокислотных остатков соответственно. Затем, в соответствии с приведенным на рисунке 1 выравниванием аминокислотных последовательностей ТМД mGluR1 (код Q13255 в базе данных SWISS-PROT [4]) и неактивной формы родопсина [5] (код 1L9H в Брукхейвенской базе данных

[6], пространственное разрешение 2,6 Å, код P02699 в базе данных SWISS-PROT [4]), с помощью программного комплекса Sybyl 6.7.2 [7] проводили построение пространственной структуры ТМД (вопрос об идентичности строения разных классов сопряженных G-белками рецепторов остается открытым), оптимизацию геометрии построенной модели методами скорейшего спуска и сопряженных градиентов, а также молекулярно-динамические (МД) расчеты (общей продолжительностью 1 нс), в том числе и по методологии моделируемого отжига, для улучшения упаковки боковых цепей аминокислот, используя различные варианты наложения ограничений на разные подсистемы атомов. Дополнительно, при построении модели, были изменены степени изгиба α -спиралей, которые в структуре родопсина наблюдаются в местах расположения аминокислотных остатков пролина или глицинов, а также варьировали положения α -спиралей друг относительно друга.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Как видно из рисунка 2, ТМД mGluR1 рецептора, как и других G-белок сопряженных рецепторов, состоит из семи α -спиралей. При этом в зависимости от типа рецепторов возможны существенные структурные вариации (которые наблюдаются даже для разных структур родопсина), поэтому для расчета оптимального для каждого рецептора строения необходимо проведение продолжительных МД расчетов в липидном бислое. Переход рецепторов в активную форму, связывающую агонисты, обеспечивает смещение III и частичное вращение VI α -спирали [8] (об олигомеризации при активации - см. ниже). Согласно же некоторым МД расчетам, при связывании агониста наблюдается изменение положения всех α -спиралей (сдвиг III наименьший), причем смещение V и VI α -спиралей максимально и составляет 8 Å [9]. Однако эти результаты представляются нам маловероятными по причине отсутствия в ходе этих вычислений связывающих петельных областей между α -спиралями ТМД, а также липидного бислоя и молекул растворителя. А в случае димеризации при взаимодействии V и VI α -спиралей (см. ниже) их смещение на величину 8 Å сомнительно. Возможность нормального функционирования G-белок сопряженного рецептора была показана и в случае отсутствия I и II α -спиралей [10].

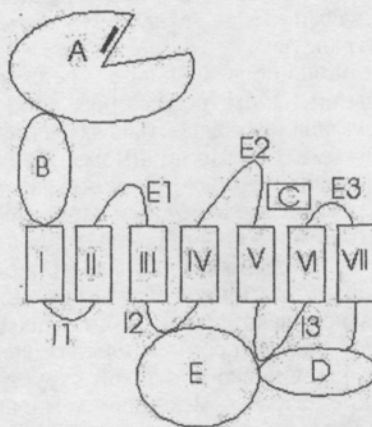


Рисунок 2.

Модель ТМД mGluR1 рецептора с антагонистом CPCCOEt (для докинга использовали лиганды: CPCCOEt, 7-гидроксииминоциклопропан[b]хромен-1 α -карбоновая кислота, этиловый эфир; RHCCC, N-фенил-7-(гидроксиимино)циклопропан[b]хромен-1 α -карбоксамид; SIB-1757, 6-метил-2-(фенилазо)пиридин-3-ол; SIB-1893, (E)-2-метил-6-стирилпиридин; MPEP, 2-метил-6-(фенилэтинил)пиридин). Показаны внеклеточные и внутриклеточные участки петель и сайт связывания неконкурентных антагонистов в mGluR1 рецепторе - на внеклеточной поверхности.

ТМД mGluR1 рецептора содержит 11 цистеиновых остатков (их число варьируется в ТМД разных подтипов mGluR рецепторов от 5 в mGluR6 до 15 в mGluR3), образование дисульфидных мостиков внутри ТМД маловероятно, а консервативными во всех 8 подтипах mGluR рецепторов являются только 4 (C657, C746, C767 и C795, нумерация для mGluR1). В структуре родопсина (1L9H) присутствует всего одна дисульфидная связь (C110-C187, между началом III α -спирали и петлевой областью E2, нумерация для родопсина). В целом, для рецепторов класса A варьирование длины E2 составляет два

аминокислотных остатка, в то время как для рецепторов класса С - семь (в mGluR рецепторах - от 17 аминокислотных остатков в рецепторах I группы до 24 в рецепторах III группы, причем в рецепторах II и III групп вставка петли наблюдается точно в область консервативного S187, участвующего в образовании дисульфидной связи в рецепторах класса А). В ходе МД расчетов E2 принимала целый спектр конформаций ввиду отсутствия в рецепторах класса С дисульфидной связи между E2 и III α -спиралью.

В отличие от литературной (работа [11]), в предложенной нами модели ТМД наблюдается смещение фрагментов аминокислотной последовательности, образующих α -спирали (рис. 1). В нашей модели в α -спиралях на внешней поверхности ТМД располагаются аминокислотные остатки, предпочтительность расположения которых там была определена с помощью метода эволюционного следа (99% вероятности неслучайного распределения для класса С [3]). Для области петель E2 нами была рассмотрена возможность ее расположения вдоль поверхности ТМД по причинам достаточной гидрофобности и наличия комплементарности ряда аминокислотных остатков с аминокислотами из E1. В рецепторах III группы наблюдается увеличение размеров и E2, и E3 по сравнению с рецепторами I группы на 7 аминокислотных остатков, что, по-видимому, и приводит к пространственному блокированию сайта связывания антагонистов в них (о неконкурентных антагонистах рецепторов III группы нет данных). Для родственного кальций-чувствительного рецептора была определена возможность участия аминокислотных остатков из E1-E3 в связывании ряда специфичных агонистов (Ca^{2+} , Mg^{2+} , Gd^{3+} , ...) в области ТМД [12].

Ввиду отсутствия данных о точном положении сайта связывания неконкурентных антагонистов, мы проводили молекулярный докинг некоторых из них (названия см. в подписи к рис. 2) с помощью программы AutoDock 3.0 [13]. Возможная область связывания лигандов (во внеклеточной части ТМД) была рассчитана между областями петель E2 и E3 (рис. 2); при этом лиганд связывается с T815 и A818 [11], расположенными в E3 (в литературной модели [11] - в начале VII α -спирали), хотя его ориентация отлична от предложенной в работе [11]. Накопленные в последнее время данные (результаты мутагенеза, наличие положительных и отрицательных модуляторов), свидетельствуют о возможном наличии дополнительной области связывания лигандов подобным родопсину образом - между α -спиралями ТМД (в mGluR1 рецепторе имеется доступное для связывания лигандов пространство).

В последнее время появилось большое число работ, посвященных изучению димеризации (олигомеризации) ТМД рецепторов сопряженных с G-белок поскольку экспериментально была показана возможность связывания одними рецепторами в 2-4 раза больше лигандов, чем другими [9]. По-видимому, функциональная роль димеризации заключается в модуляции рецепторных функций, а при индуцируемой агонистами перестройке структуры энергетически выгодным вариантом становится образование ТМД-димеров путем взаимодействия V и VI α -спиралей [9]. Большое распространение получила концепция доменного обмена, согласно которой два (или более) ТМД могут при активации агонистом перестраивать свою третичную структуру (в том числе увеличивая степень олигомеризации), обмениваясь некоторыми α -спиралями (разными, согласно разным схемам), причем существует ряд экспериментальных свидетельств как против, так и в поддержку этой концепции [9]. Однако для такой структурной перестройки необходимы значительные энергетические затраты, механизм компенсации которых непонятен. Для mGluR рецепторов наиболее вероятным нам представляется отсутствие обмена сегментами между ТМД при активации, поскольку для них не определено увеличение массы функциональной единицы при активации агонистом (их роль, по-видимому, играют активные формы АКД), а при перестройке структуры необходимы смещения объемных АКД и значительные перемещения С-концевых доменов, сопоставимых по размеру с АКД. В работе [3] на основании анализа аминокислотных последовательностей более 700 G-белок сопряженных рецепторов, относящихся ко всем классам, с помощью метода эволюционного следа для ТМД была показана возможность образования димеров за счет взаимодействия между V и VI α -спиралями обеих доменов, либо, что менее вероятно для mGluR рецепторов, за счет сопряжения между II и III α -спиралями (которые были определены в качестве дополнительных участков образования контактов при олигомеризации для 113 G-белок сопряженных рецепторов [3]). Согласно экспериментальным данным, при "схлопывании" хотя бы одного АКД в димере, наблюдается смещение С-концов АКД на расстояние 50 Å [1] (рис. 3). Оперирование молекулярными моделями позволяет увидеть, что в случае участия II и III α -спиралей в димеризации, расстояние между началами I α -спиралей в димере составляет 50-60 Å; при

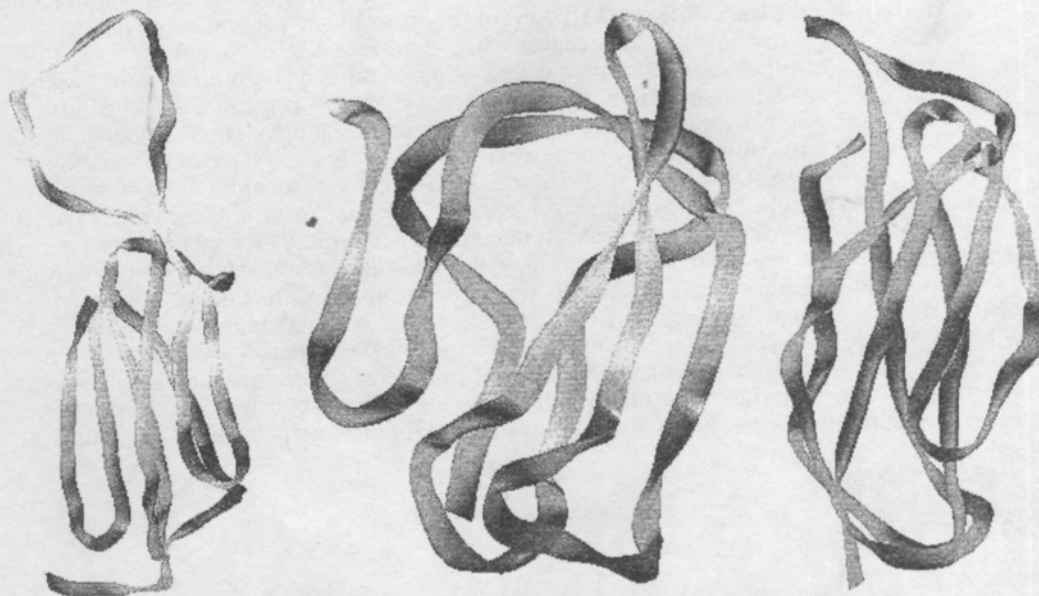


Рисунок 3.

Взаимные положения экспериментально определенной структуры димера открытых (слева) и димера открытой и закрытой форм (справа) mGluR1 рецептора. Аминокислотные остатки, образующие С-концы АКД представлены шаровым изображением.

этом предполагаемые сайты связывания неконкурентных антагонистов должны располагаться на противоположных концах образуемого димера, а из-за расстояния 93 Å между С-концами АКД в димере, состоящем из двух открытых форм [1], домены, богатые цистеиновыми остатками, будут пространственно блокировать этот сайт. К тому же в этом случае α-спирали II и III располагаются практически в одной плоскости с I и IV, что приводит к большой площади контакта двух ТМД, к ряду неблагоприятных взаимодействий и ограниченному размеру доступной для смещения III α-спирали области. Малый размер петли E1 (рис. 1) также свидетельствует о низкой вероятности участия II и III α-спиралей в димеризации и сопряжении между доменами за ее счет при доменном обмене. В случае димеризации ТМД V и VI α-спиралями, расстояние между N-концами I α-спиралей также составляет 50-60 Å, однако сайты связывания антагонистов располагаются ближе к центру димера, чем в первом случае. Нами были рассмотрены также и другие варианты расположения ТМД друг относительно друга в димере (рис. 4), однако вариант, показанный на рис. 4-D, в наибольшей степени соответствует

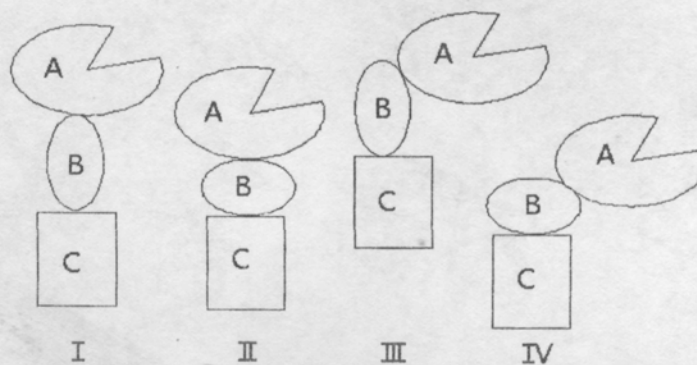


Рисунок 4.

Возможные варианты димеризации и схемы строения димера ТМД mGlu рецепторов и его возможное взаимодействие с другим GPCR: А - взаимодействие V-VI α-спиралей с V-VI; В - взаимодействие II-III с II-III; С - взаимодействие V-VI с II-III; D - взаимодействие V-VI α-спиралей с V-VI с возможностью дополнительного взаимодействия с другим GPCR. Прямыми стрелками показаны предполагаемые направления смещения III α-спирали, изогнутыми - наличие поворота VI вокруг своей оси при активации.

экспериментальным и расчетным данным. К тому же при такой конструкции димера, возможно его взаимодействие с ТМД других сопряженных с G-белками рецепторов и взаимное модулирующее действие, что позволяет объяснить гомо- и гетеро(ди/олиго)меризацию. Так, например, образование функционального комплекса между mGluR1 и аденозиновым A1 рецепторами было определено в работе [14]. Дополнительно, при расчетах возможности димеризации мы проводили докинг двух ТМД друг к другу с помощью программы Zdock [15], в которой использован высокоэффективный механизм быстрого Фурье-преобразования для оптимизации оценочной функции, включающей энергию десольватации, электростатическое взаимодействие и функцию структурного подобия. Рассчитанный вариант димера ТМД, в котором мономеры граничат между собой V и VI α -спиралями, показан на рис. 5 и 6 (в липидном бислое), при этом возможно некоторое варьирование положений ТМД друг относительно друга. Для сравнения, на рисунке 7 приведена экспериментально-определенная структура димера родопсина (код в Брукгейвенской базе данных 1L9H), в которой два ТМД ориентированы правильным образом - практически антипараллельно, что, по-видимому, можно объяснить ассоциацией их свободных форм. Экспериментальные данные о наличии дисульфидных связей между ТМД при димеризации в настоящее время

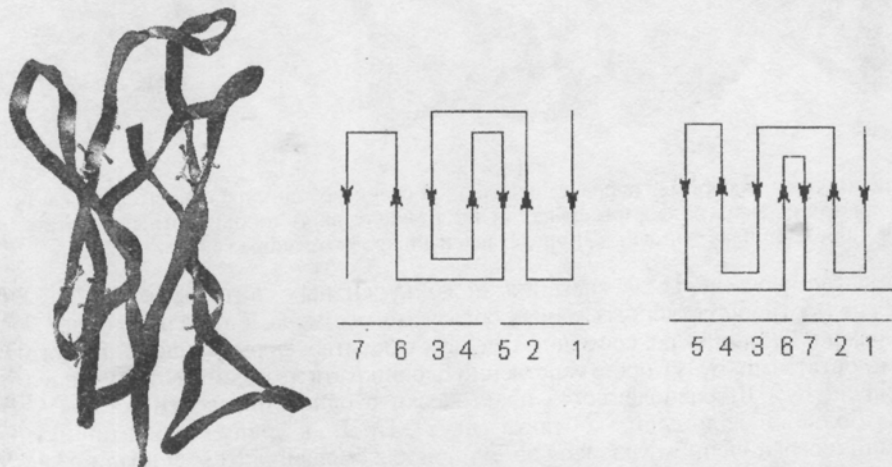


Рисунок 5.

Модель димера ТМД mGluR1. Слева: вид сверху. Все α -спирали пронумерованы цифрами I-VII; справа: вид сбоку.



Рисунок 6.

Мгновенный снимок фосфолипидного бислоя и встроенного в него димера двух ТМД после МД расчетов (молекулы воды не показаны). Димеры образованы своими V, VI и V, VI α -спиралями. Вид в разных ракурсах. На левом рисунке атомы углерода молекул фосфолипидов (1-пальмитонил-2-олеил-sn-глицеро-3-фосфатидилхолин) не показаны.

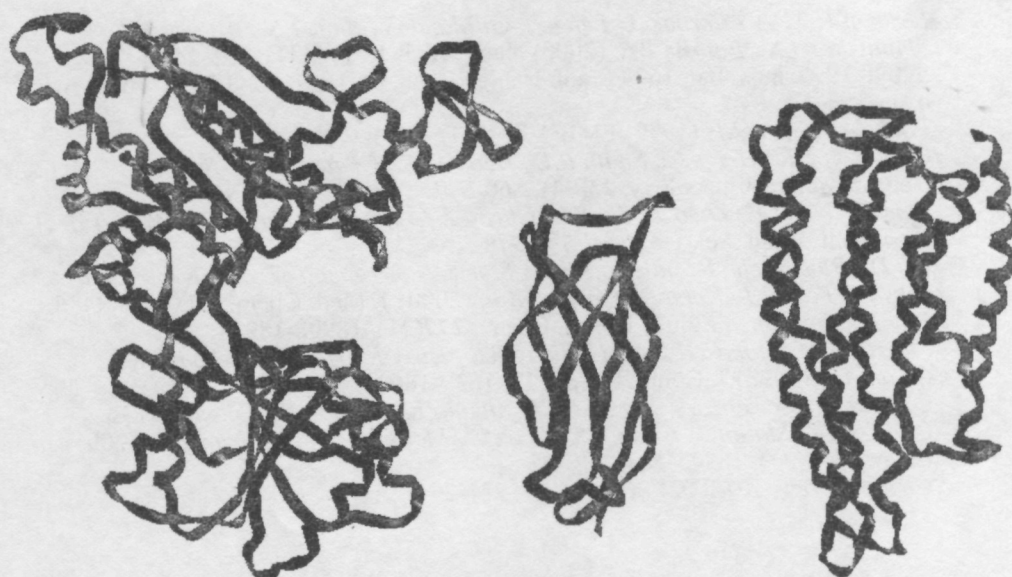


Рисунок 7.

Экспериментально определенная структура димера родопсина (1L9H). Левый рисунок: антипараллельное расположение двух ТМД (вид "сбоку"); правый рисунок: расположение α -спиралей (вид "сверху").

отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. В ходе данной работы была построена значительно отличающаяся от представленных в литературе пространственная модель трансмембранного домена metabotropic glutamate receptor mGluR1 (при использовании отличной методологии построения аминокислотного выравнивания). Используя расчетные данные, полученные с помощью метода эволюционного следа, построена модель димера ТМД и рассмотрена возможность образования функциональных гетеро(гомо)олигомеров. При таком строении димера, предполагаемый механизм его функционирования (а также набор взаимодействий при передаче сигнала) согласуется с таковым для аминоконцевого домена. Сделаны выводы о большой вероятности отличия взаимных расположений аминоконцевых доменов в экспериментально определенной структуре димера metabotropic glutamate receptors от их положения в нативных неусеченных формах рецепторов. Сделан вывод об отсутствии неконкурентных антагонистов рецепторов III группы по причине большего, чем для рецепторов I группы, размера внеклеточных петельных областей. Сделан вывод о малой вероятности значительной перестройки структуры (описываемой в рамках концепции доменного обмена) димера ТМД при активации metabotropic glutamate receptors.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kunishima N., Shimada Y., Tsuji Y., Sato T., Yamamoto M., Kumasaka T., Nakanishi S., Jingami H., Morikawa K. (2000) *Nature*, **407**(6807), 971-977.
2. Tsuchiya D., Kunishima N., Kamiya N., Jingami H., Morikawa K. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**(5), 2660-2665.
3. Dean M.K., Higgs C., Smith R.E., Bywater R.P., Snell C.R., Scott P.D., Upton G.J., Howe T.J., Reynolds C.A. (2001) *J. Med. Chem.*, **44**(26), 4595-4614.
4. Bairoch A., Apweiler R. (2000) *Nucl. Acids Res.*, **28**(1), 45-48.
5. Okada T., Fujiyoshi Y., Silow M., Navarro J., Landau E.M., Shichida Y. (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **99**(9), 5982-5987.

6. Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E. (2000) Nucl. Acids Res., **28**(1), 235-242.
7. Sybyl 6.9. Tripos, Inc. 1699 South Hanley Road, St. Louis, MO 63144. <http://www.tripos.com>.
8. Bockaert J., Pin J.P. (1999) EMBO J., **18**(7), 1723-1729.
9. Gouldson P.R., Higgs C., Smith R.E., Dean M.K., Gkoutos G.V., Reynolds C.A. (2000) Neuropsychopharmacology, **23**(S4), S60-S77.
10. Ling K., Wang P., Zhao J., Wu Y.L., Cheng Z.J., Wu G.X., Hu W., Ma L., Pei G. (1999) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **96**, 7922-7927.
11. Ott D., Floersheim P., Inderbitzin W., Stoehr N., Francotte E., Lecis G., Richert P., Rihs G., Flor P.J., Kuhn R., Gasparini F. (2000) J. Med. Chem., **43**, 4428-4436.
12. Ray K., Northup J. (2002) J. Biol. Chem., **277**(21), 18908-18913.
13. Morris G.M., Goodsell D.S., Halliday R.S., Huey R., Hart W.E., Belew R.K., Olson A.J. (1998) J. Comp. Chem., **19**, 1639-1662.
14. Ciruela F., Escriche M., Burgueno J., Angulo E., Casado V., Soloviev M.M., Canela E.I., Mallol J., Chan W.Y., Lluís C., McIlhinney R.A., Franco R. (2001) J. Biol. Chem., **276**(21), 18345-18351.
15. Chen R., Weng Z. (2002) Proteins, **47**, 281-294.

METABOTROPIC GLUTAMATE RECEPTORS: MOLECULAR MODELING OF THE TRANSMEMBRANE DOMAIN OF THE MGLUR1 RECEPTOR AND THE MODEL OF ITS DIMERIC FORM

M.S.Belenikin¹, V.A.Palyulin², N.S.Zefirov^{1,2}

¹ Moscow State University

² Institute of Physiologically Active Compounds, Russian Academy of Sciences
Moscow State University, Lenin Hills, Moscow, 119992, Russia
tel: +7-095-939 41 73; fax: +7-095-939 02 90 e-mail:bm@org.chem.msu.su,

A model of seven transmembrane domain (7TMD) of metabotropic glutamate receptor mGlu1 was constructed on the basis of the template structure of rhodopsin. For improving amino acid alignment the evolutionary trace method was used. Based on results of the evolutionary trace method (for more than 700 GPCR amino acid sequences) and available experimental data dimeric model of mGlu1 7TMD had been constructed. Two 7TMD interact by their V and VI α -helixes (more preferred variant in comparison with dimerization by II and III α -helixes).

Key words: metabotropic glutamate receptors, mGlu1, molecular modeling, transmembrane domain, dimerization.