

Задание 1 (5WIU)

Данная структура соответствует D_4 дофаминовому рецептору человека. Он относится к семейству D_2 -подобных дофаминовых рецепторов, которые, наряду с D_2 и D_3 рецепторами, являются рецепторами, сопряженными с $G\alpha i/o$ -белком. Немонаприд — антагонист D_2 , D_3 и D_4 , дофаминовых рецепторов, также является агонистом в отношении $5-HT_{1A}$ серотониновых рецепторов. D_2 -подобные рецепторы являются

перспективными мишенями для лечения шизофрении, болезни Паркинсона и других заболеваний нервной системы [1].

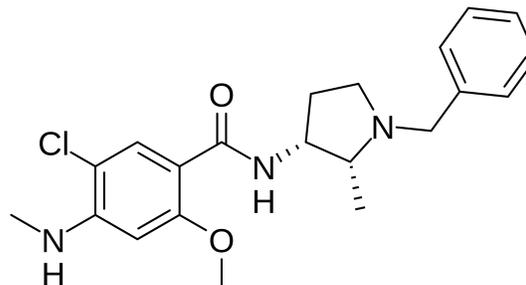


Рис.1 Структура немонаприда

D_4 -рецептор человека является мембранным белком, содержит 1 субъединицу. Его структура (PDB:5wiu) имеет разрешение до 1.95 Å. PyMOL-сессию для задания 1 можно скачать по ссылке. Длины водородных связей измерялись между донорным и акцепторным атомом, диапазон измеренных значений колеблется в промежутке от 2.7 до 3.0 Å.

Табл.1 Предполагаемые взаимодействия между лигандом и белком

| Взаимодействие | Участник 1 | Участник 2 | Расстояние, Å |
|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|---------------|
| Водородная связь | S ¹⁹⁶ (a) | N метиламинового радикала (d) | 2.9 |
| Водородная связь * | D ¹¹⁵ (a)* | N амидной группы (d)* | 3.0 |
| Водородная связь * | D ¹¹⁵ (a)* | N пирролидинового кольца (d)* | 2.7 |
| Водяной мостик (водородная связь) | N главной цепи L ¹⁸⁷ (d) | O амидной группы (a) | 2.7 + 3.0 |
| T-стекинг | F ⁹¹ | Бензольное кольцо | 5.5 |

* Водородная связь может образоваться между D¹¹⁵ и азотом пирролидинового кольца в случае, если азот протонирован (т.е. четвертичный), либо же протонирован аспарат (несмотря на то, что в свободном виде при физиологических pH он преимущественно в депротонированной форме, внутри белка pKa аминокислот может меняться). Аналогичное верно и для азота амидной группы, который может как донором, так и акцептором водородной связи (если протонирован D¹¹⁵).

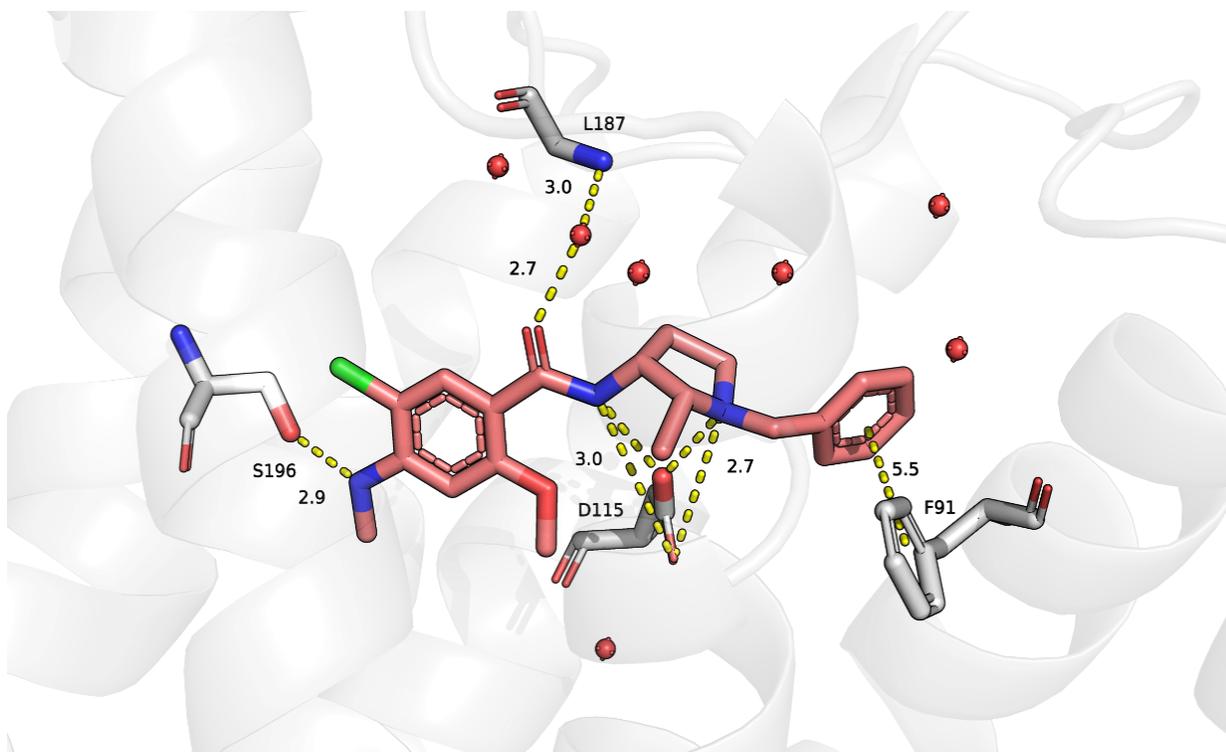


Рис.1 Взаимодействие немонаприда с белком. Пунктирными линиями показаны лиганд-белковые взаимодействия.

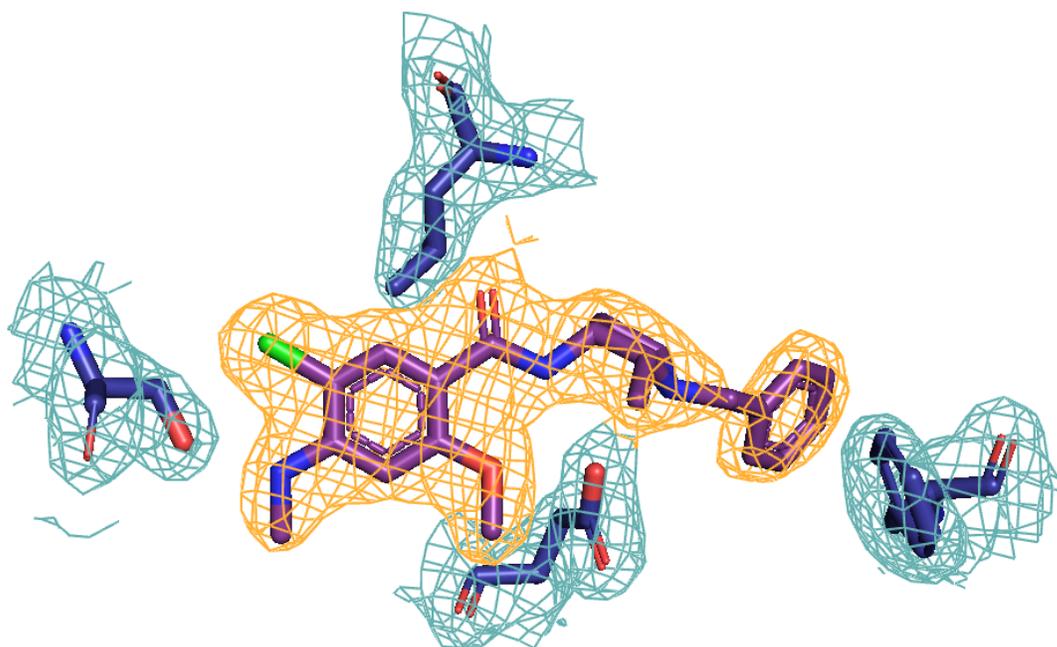


Рис.2 Карта электронной плотности немонаприда и контактирующих с ним остатков рецептора.

Задание 2

Я визуализировала электронную плотность для структуры 5WIU (рис.2) с параметрами isomesh: уровень подрезки 1, scale=2. С такими параметрами разницы между покрытием электронной плотностью лиганда и окружающих его остатков обнаружено не было.

[1] Wang, S., Wacker, D., Levit, A., Che, T., Betz, R. M., McCorvy, J. D., Venkatakrisnan, A. J., Huang, X. P., Dror, R. O., Shoichet, B. K., & Roth, B. L. (2017). D₄ dopamine receptor high-resolution structures enable the discovery of selective agonists. *Science (New York, N.Y.)*, 358(6361), 381–386. <https://doi.org/10.1126/science.aan5468>