

УДК 577

Г.А.Захаров (4 курс, каф. БФ), Б.Ф.Щеголев, к.х.н., с.н.с. ИФ им. И.П.Павлова

КВАНТОВОХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ ОСНОВНЫХ АГОНИСТОВ NMDA-РЕЦЕПТОРА

NMDA-рецептор является сложным рецепторным комплексом, связанным с ионным каналом, участвующим в транспорте ионов Na^+ , K^+ и Ca^{2+} . Гиперактивность канала при некоторых патологиях приводит к нервным расстройствам, а так же вызывает нарушение баланса ионов Ca^{2+} в клетке и в конечном итоге влечет смерть нейрона. Этому процессу можно препятствовать либо непосредственным блокированием канала, либо воздействием на управляющий каналом рецептор. Таким образом, NMDA-рецептор является потенциальной мишенью лекарственных средств, используемых для блокирования канала. Чаще всего для регулирования активности канала используются лиганды глицинового стрихнин-нечувствительного сайта, так как конкурентные антагонисты и блокаторы обладают вредными побочными действиями.

В настоящей работе выполнены расчеты равновесной геометрии и электронного строения основных агонистов и частичных агонистов этого сайта.

С помощью комплекса квантово-химических программ GAMESS 6.4 в рамках полуэмпирического метода AM1 и неэмпирического метода Хартри-Фока в базисах 3-21G и 6-31G* были проведены расчеты основных и частичных агонистов стрихнин-независимого глицин-связывающего участка NMDA-рецептора. Полученные результаты позволяют предсказать пространственные характеристики сайта связывания рецептора и групп атомов, вовлеченных в лиганд-рецепторное взаимодействие. Проведены сравнения результатов расчетов, полученных полуэмпирическим методом и расчетами *ab initio*.

При проведении расчетов использовалась следующая стратегия: сначала расчет проводился полуэмпирическим методом, затем *ab initio* в простом базисе 3-21G и только затем в базисе высокой надежности 6-31G*. Подобный подход обеспечивает значительную экономию машинного времени.

Основными агонистами глицинового сайта связывания являются молекулы глицина, D-серина и D-аланина. Расчет методом AM1 по сравнению с неэмпирическим расчетом в базисе 6-31G* удовлетворительно передает длины связей (отклонение не более 0,05 Å) и с достаточной точностью передает углы между связями (отличие не более 6°). Неэмпирические расчеты в базисе 3-21G по сравнению с расчетами в базисе 6-31G* корректно описывают длины связей (отклонение не более 0,025 Å) и углы (отличия не превосходят 2,5°). Характерные размеры карбоксильной группы по результатам расчетов практически одинаковы у всех трех молекул (разница не превышает 0,1 Å).

Частичные агонисты глицинового сайта NMDA-рецептора могут не иметь карбоксильной группы, но всегда имеют стерически доступную группировку C=O, находящуюся на плоском участке молекулы длиной не менее 2,5 Å.

Предположительно, группировка C=O принимает участие в образовании водородной связи с соответствующим связывающим сайтом рецептора, что и обуславливает его активацию.

Полученные результаты позволяют сделать следующие заключения:

1. Все агонисты глицин связывающего сайта NMDA-рецептора – небольшие плоские молекулы. Предположительно активным участком связывания является карбоксильная группа.
2. Частичные агонисты обладают большим разнообразием строения, но также всегда имеют плоский участок, содержащий стерически доступную C=O группу, способную проникать в рецептор.
3. Предположительно, сайт связывания глицина представляет собой складку с линейными размерами (2 x 4) Å, и глубиной не более 3 Å. Водородная связь осуществляется ОН группой рецептора и кетонной группой лиганда.