

УДК 577

Г.А.Захаров (5 курс, каф. БФ), Б.Ф.Щеголев, к.х.н., с.н.с. (ИФ им. И.П.Павлова)

РОЛЬ СТЭКИНГ-ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ В МЕХАНИЗМЕ СВЯЗЫВАНИЯ АНТАГОНИСТОВ С ГЛИЦИНОВЫМ САЙТОМ NMDA-РЕЦЕПТОРА

NMDA-рецепторный комплекс является важной частью глутаматэргической передачи. Нарушения, связанные с его гиперактивностью, приводят к перевозбуждению нейрона глутаматом, что вызывает тяжелые нервные патологии [1]. Для лечения этих заболеваний необходимо понижать активность NMDA-рецепторов без нарушения их физиологической функции. Наиболее перспективным оказалось лекарственное воздействие на глициновый стрихнин-нечувствительный сайт этого рецепторного комплекса. Для направленного создания новых эффективных лекарственных препаратов этого направления крайне важно понимание механизма взаимодействия лигандов-антагонистов с этим сайтом.

Важным эндогенным антагонистом глицинового сайта NMDA-рецептора является кинуреновая кислота, синтезируемая в организме на пути метаболизма триптофана. Экспериментально было показано, что хлорзамещенные производные кинуреновой кислоты обладают значительно более сильным эффектом [1], но причины такого усиления оставались неясными.

Механизм связывания кинуреновой кислоты и ее хлорзамещенных производных в глициновом сайте NMDA-рецептора становится понятным, если привлечь к описанию лиганд-рецепторного взаимодействия наряду с водородными связями еще один тип слабых взаимодействий – стэкинг-взаимодействия. Стэкинг-взаимодействие представляет собой связывающее взаимодействие пи-электронных облаков ароматических колец. Начиная с 2000 года, этот вид взаимодействий активно исследовался применительно к структуре ДНК [2], тогда как на роль таких взаимодействий в лиганд-рецепторном связывании внимания не обращалось. Возможный вклад стэкинг-взаимодействия в связывание антагониста с NMDA-рецептором лишь упоминается в работе [3], в которой проводилось рентгеноструктурное исследование субъединицы NR1 NMDA-рецептора, содержащей сайт связывания глицина.

Целью настоящей работы было исследование роли стэкинг-взаимодействия в связывании кинуреновой кислоты с глициновым сайтом NMDA-рецептора.

Расчеты всех антагонистов были выполнены методом Хартри-Фока-Рутаана с учетом корреляции электронов по теории возмущений Мейлера-Плессета второго порядка с полной оптимизацией всех геометрических параметров. При расчетах использовался пакет квантово-химических программ GAMESS (US) с атомными гауссовыми базисными наборами 6-31G**.

Для апробации методики расчета стэкинг-взаимодействия были проведены расчеты димера бензола, результаты которых оказались в хорошем соответствии с данными расчетной работы [4] и подтвердили энергетическую выгодность параллельно-смещенной конформации этого димера [5]. Затем были рассчитаны структуры и энергии стэкинг-взаимодействий для хлорзамещенных бензольных колец, что позволило перейти в рамках выбранной методики к расчетам структуры и энергии стэкинг-взаимодействий кинуреновой кислоты, а также ее 7-хлор- и 5,7-дихлорпроизводных с бензольным кольцом, моделирующим ароматическое кольцо Phe484 NMDA-рецептора.

Согласно данным расчетов, при хлорировании бензольного кольца энергия стэкинг-взаимодействия увеличивается на 1–1.5 ккал/моль, кроме того, наблюдается незначительное уменьшение равновесного расстояния между кольцами. При анализе взаимного расположения бензола и кинуреновой кислоты было получено, что относительный сдвиг бензольного и хинолинового колец зависит от положения, по которому производится хлорирование, и может достигать 1.5 – 2 Å.

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы.

1. Энергия стэкинг-взаимодействия хлорзамещенных производных кинуреновой кислоты зависит от положения, по которому произведено хлорирование. Энергетический выигрыш при хлорировании достигает 1–1.5 ккал/моль.

2. Хлорирование кинуреновой кислоты приводит к изменению относительного сдвига между хинолиновым и бензольным кольцом. Относительный сдвиг колец может достигать 1.5–2 Å. В связывающем сайте рецептора такой сдвиг может существенно сказаться на количестве и характере образуемых лигандом водородных связей.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Wojchiech Danysz, Chris Parsons. // Pharmacological reviews, 1998. V. 50, № 4, P. 597-663.
2. Kevin M. Guckian et al. // J. Am. Chem. Soc. 2000, V. 122, P. 2213-2222.
3. Hirouasu Furukawa, Eric Gouaux. // The EMBO Journal 2003 V. 22, P. 2873-2885.
4. Hobza P., Selzle H.L., Schlag E.W. // JACS 1994. V. 116, P. 3500-3506.
5. K. C. Janda, J. C. Hemminger. // J. Chem. Phys. V. 75, P. 14–19.