

**МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ-
ЛИГАНДОВ ДЛЯ ГАМК_A РЕЦЕПТОРОВ**

Е.А. Иманкулова, К.С. Станкевич

Научный руководитель: профессор, д.х.н. А.И. Хлебников

Национальный исследовательский Томский политехнический университет,

Россия, г. Томск, пр. Ленина, 30, 634050

E-mail: eai14@tpu.ru

**MOLECULAR MODELING OF BIOLOGICALLY ACTIVE COMPOUNDS-LIGANDS FOR GABA_A
RECEPTORS**

E.A. Imankulova, K.S. Stankevich

Scientific Supervisor: Prof., D.Sc. A.I. Khlebnikov

Tomsk Polytechnic University, Russia, Tomsk, Lenin str., 30, 634050

E-mail: eai14@tpu.ru

***Abstract.** GABA_A receptor mediates inhibitory neurotransmission in the central nervous system. A lot of compounds modulating GABA_A receptor and, thus, having anxiolytic or sedative effect has been developed. Herein the analysis of interaction between GABA_A receptor, in particular, its benzodiazepine site, and a set of new ligands consisting of ureas, their benzhydryl derivatives and barbituric acid derivatives studied by molecular docking is presented. It was demonstrated that among investigated 49 compounds, B-100 (S) has the highest binding affinity to the benzodiazepine site.*

Введение. Одной из важных фармакологических мишеней среди рецепторов центральной нервной системы является рецептор γ -аминомасляной кислоты подтипа А (ГАМК_A-рецептор). Поиск селективных лигандов ГАМК_A рецептора направлен на создание лекарственных средств для лечения таких болезней как бессонница, тревожность и эпилепсия, а также стимуляции когнитивных процессов [1,2]. Проведенные ранее исследования ряда производных бензгидрил мочевины, мочевины и барбитуровой кислоты показали, что многие из них обладают противосудорожной активностью, в том числе были разработаны такие препараты, как Галодиф и Галонал [3]. Однако, оценка комплементарности полученных соединений активным сайтам ГАМК_A-рецептора не проводилась.

Целью нашей работы является молекулярное моделирование взаимодействия производных бензгидрил мочевины, мочевины и барбитуровой кислоты с ГАМК_A-рецептором.

Материалы и методы. Для определения наиболее достоверной ориентации и конформации лиганда в центре связывания белка-мишени нами проводился молекулярный докинг (виртуальный скрининг) лигандов. При этом учитывается конформационная лабильность лиганда, а также подвижность боковых цепей аминокислотных остатков внутри активного центра.

Для молекулярного докинга использовали модель $\alpha 1\beta 2\gamma 2$ гетеропентамера ГАМК_A, характеризующуюся высокой точностью и оптимизированную для оценки взаимодействия лигандов с бензодиазепиновым сайтом ГАМК_A [4]. Докинг предварительно оптимизированных лигандов проводился в программном пакете Schrödinger (Glide) в режиме GlideInducedFitDocking, учитывающем

подвижность боковых цепей рецептора, с использованием высокоточной ExtraPrecisionscoringfunction для оценки энергии взаимодействия (Glide, version 6.7, Schrödinger, LLC, NewYork, NY, 2015).

В качестве лигандов использовали такие соединения как: производные барбитуровой кислоты, бензгидрил мочевины и производные мочевины с известными показателями активности: ЭД50 и порог коразоловых судорог.

Результаты и обсуждение. Мы выполнили молекулярный докинг 49 соединений, большинство из которых представлено в виде R- и S-энантиомеров, в бензодиазепиновый сайт ГАМК_A-рецептора. Ключевыми аминокислотами, ответственными за связывание лиганда в данном сайте, являются: $\alpha 1F64$, $\alpha 1R66$, $\alpha 1L117$, $\alpha 1R119$, $\alpha 1T129$, $\alpha 1R131$, $\beta 2Y97$, $\beta 2E155$, $\beta 2Y157$, $\beta 2F200$, $\beta 2S201$, $\beta 2T202$, $\beta 2G203$, $\beta 2Y205$, $\beta 2R207$ [4].

Мы обнаружили, что наиболее активные соединения среди исследуемых также взаимодействуют с этими аминокислотами. По результатам докинга соединение В-100 (S) обладает наибольшим сродством к бензодиазепиновому сайту связывания ГАМК_A-рецептора (Рис.2.). Это можно объяснить образованием множественных водородных связей между гидроксильными группами углеводного фрагмента и аминокислотами в сайте связывания. Также стоит отметить схожее геометрическое расположение ароматического фрагмента В-100 (S) в дальнем участке «кармана» связывания с расположением ароматического фрагмента Диазепам - известного лиганда, связывающегося с ГАМК_A-рецептором в данном сайте.

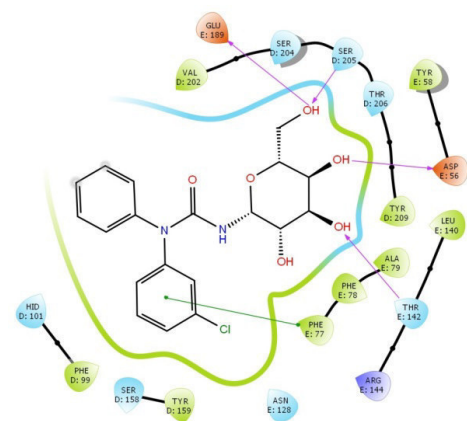
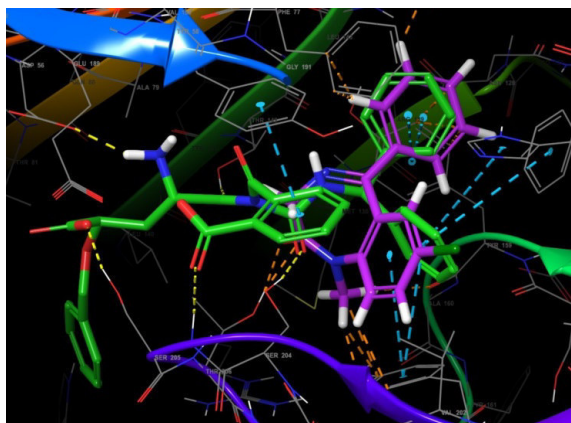


Рис. 1. Геометрия В-100 (S) (зеленым цветом) в бензодиазепиновом сайте связывания ГАМК_A рецептора совмещенная с Диазепамом (фиолетового цвета) и 2D карта отражающая взаимодействие В-100 (S) с аминокислотными остатками в «кармане» ГАМК_A. (D - $\alpha 1$, E - $\gamma 2$): В-100 (S) (GScore -11.14 ккал/моль)

Еще одним соединением, проявляющим высокое сродство к бензодиазепиновому сайту связывания ГАМК_A-рецептора является производное мочевины В-99 (R). Более низкое сродство в сравнении с соединением В-100 (S) можно объяснить различиями в структуре молекул. Расположение большого заместителя В-99 (R) стерически затруднительно в «кармане» ГАМК_A рецептора.

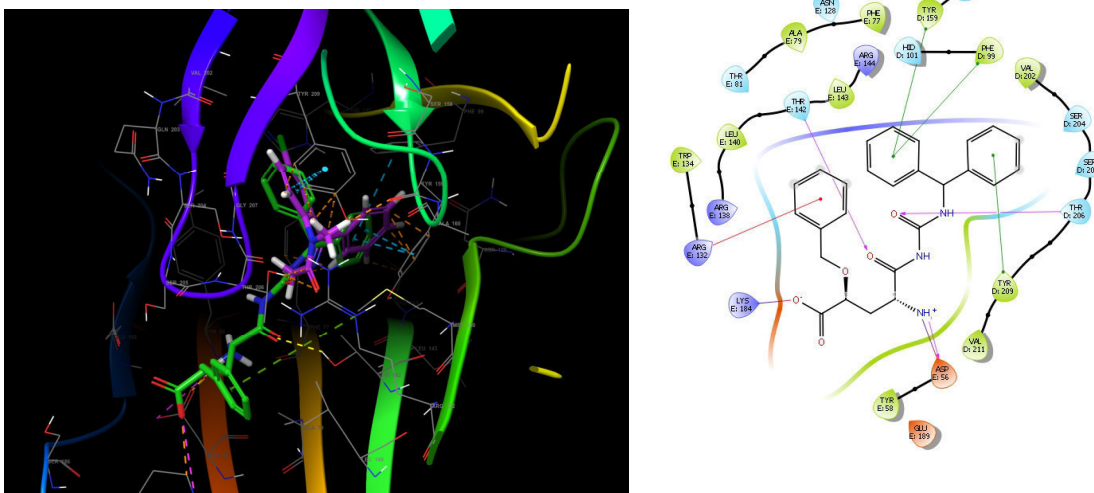


Рис. 2. Геометрия B-99 (R) (зеленым цветом) в бензодиазепиновом сайте связывания ГАМК_A рецептора совмещенная с Диазепамом (фиолетового цвета) и 2D карта отражающая взаимодействие K-32 с аминокислотными остатками в «кармане» ГАМК_A. (D - α1, E - γ2): B-99 (R) (GScore-9.923ккал/моль)

Закключение. Таким образом, нами был проведен анализ связывания 49 соединений-лигандов производных бензгидрил мочевины, мочевины и барбитуровой кислоты с отдельными аминокислотами ГАМК_A-рецептора и выявлены соединения, которые наиболее комплементарны данному рецептору.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Семке В.Я., Новожеева Т.П., Бохан Н.А. Терапия оригинальным антиконвульсантом галодиф влияет на свойства бензодиазепиновых рецепторов тромбоцитов и уровни нейроактивных стероидных гормонов у больных алкоголизмом. // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. Томск 2013. – № 2(75). – С. 73 – 78.
2. Cossart R., Bernard C. & Ben-Ar Y. (2005). Multiple facets of GABAergic neurons and synapses: multiple fates of GABA signalling in epilepsies [Electronic version]. TRENDS in Neurosciences. no.2. pp. 108-115.
3. Olsen R.W. (2015). Allosteric Ligands and Their Binding Sites Define γ-Aminobutyric Acid (GABA) Type A Receptor Subtypes [Electronic version]. Advances in Pharmacology. no. 73, pp. 167-202.
4. Rikke B., Kongsbak K., Sørensen P. L., Sander T., Balle T. A. (2013). Unified Model of the GABA_A Receptor Comprising Agonist and Benzodiazepine Binding Sites [Electronic version]. PLoS One. no.8(1).