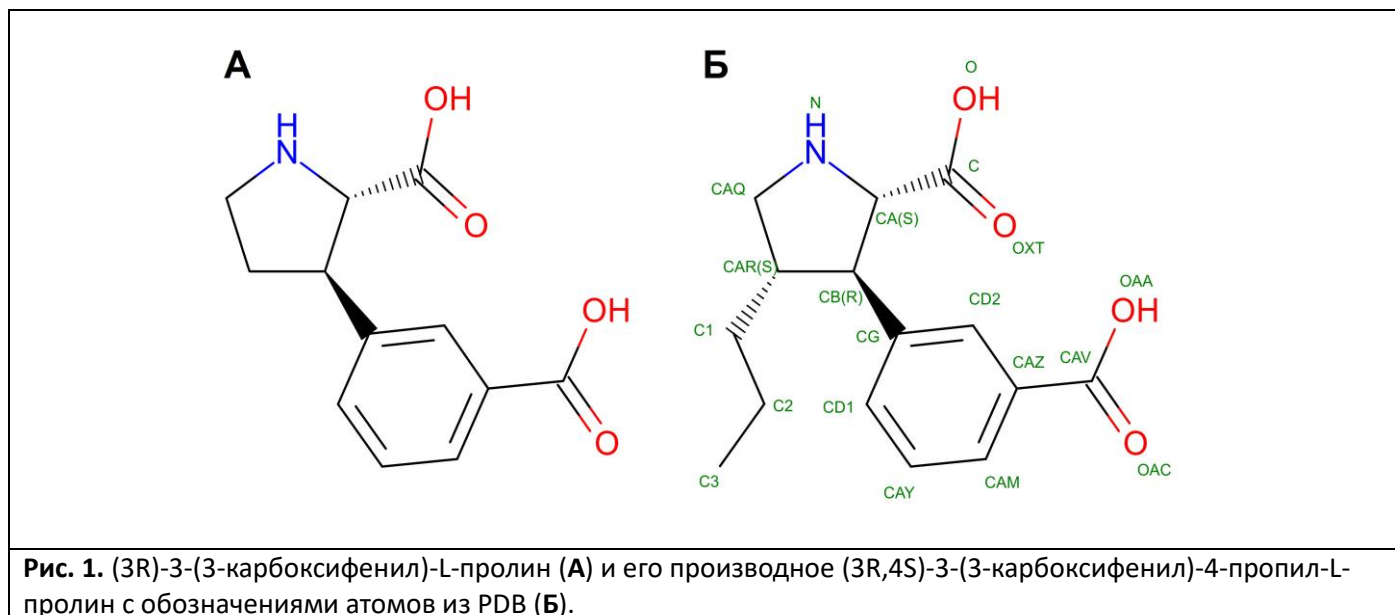


Практикум 1. Pymol. Взаимодействия.

Николай Николаев

Задание 1

В рамках практикума анализировали структуру [4YMB](#) – полученную PCA структуру лиганд-связывающего домена субъединицы 1 каинатного рецептора глутамата GluK1 в комплексе с антагонистом (3R,4S)-3-(3-карбоксифенил)-4-пропил-L-пролином (см. Рис. 1, Б). Данное вещество было предложено на основании лидерного соединения (3R)-3-(3-карбоксифенил)-L-пролина (см. Рис. 1, А) в ходе поисков селективных антагонистов различных субъединиц ионотропных глутаматных рецепторов (1).



На Рис. 2 показаны взаимодействия лиганда с белком:

- Фиолетовым пунктиром показаны водородные связи;
- Жёлтым – солевые мостики;
- Чёрным – π-катионное взаимодействие.

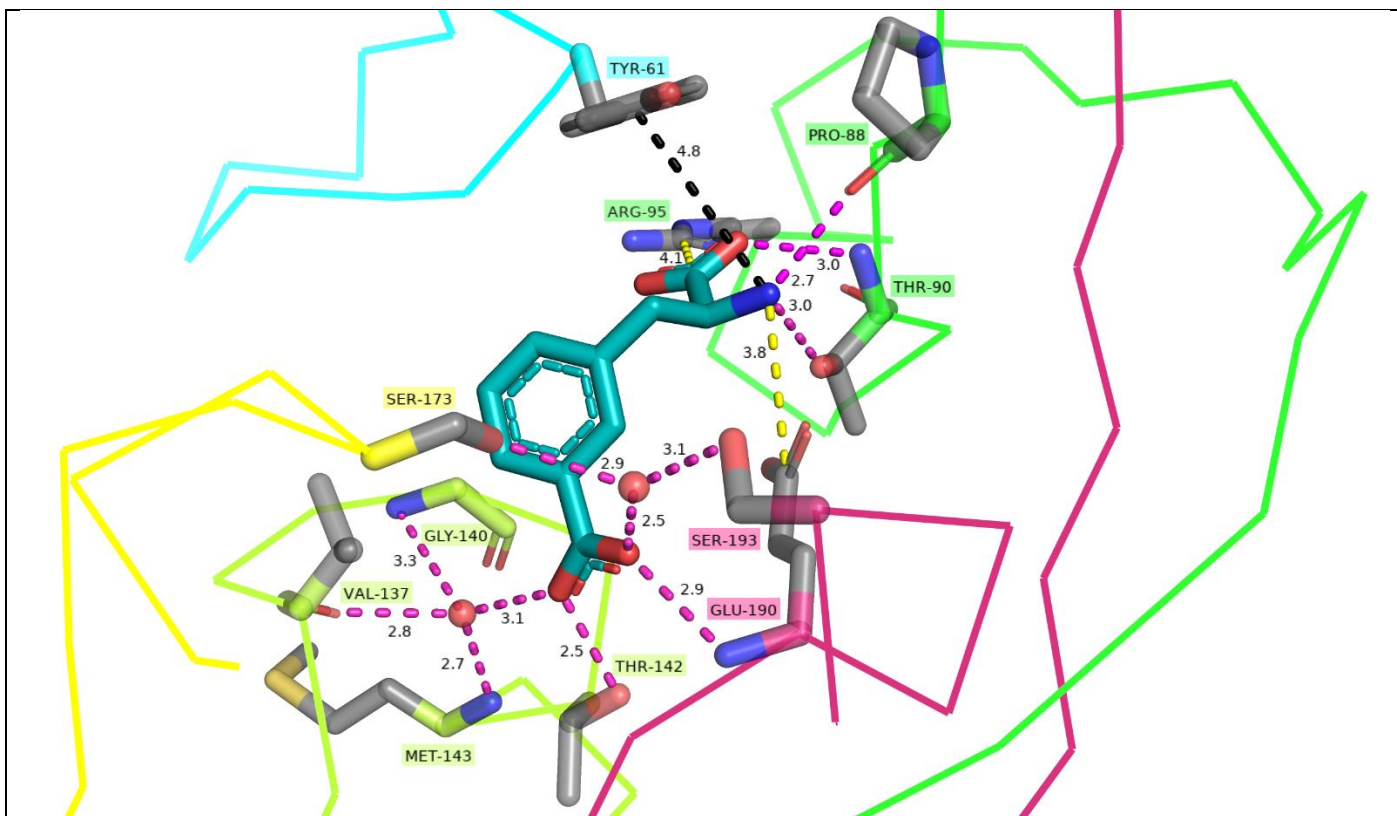


Рис. 2. (3R,4S)-3-(3-карбоксифенил)-4-пропил-L-пролин в лиганд-связывающем кармане белка. Показан вид со стороны пропильного радикала; сам радикал и прилегающая часть пирролидинового кольца скрыты. Голубым, зелёным, лаймовым, жёлтым и пурпурным показан остов белка ([ссылка на PyMol-сессию](#)).

- Карбоксил фенильной группы акцептирует водородные связи от радикала Thr142 и основного азота Glu190, а также от двух молекул воды, через которые лиганд взаимодействует с основными азотами Gly140 и Met143 (вода выступает акцептором), основным кислородом Val137 (вода выступает донором) и радикалами Ser173 и Ser193 (вода может выступать как донором, так и акцептором).
- Азот пирролидинового кольца, скорее всего, находится в протонированном состоянии (pKa пирролидина 11,27) и донирует водородные связи основному кислороду Pro88 и радикалу Thr90. Он также образует солевой мостик с остатком Glu190 и, возможно, π-катионное взаимодействие с остатком Tyr61.
- Карбоксил при пирролидиновом кольце акцептирует водородную связь от основного азота Thr90 и образует солевой мостик с остатком Arg95.
- Ароматическое кольцо фенильной группы образует π-водородную связь с водой, через которую взаимодействует с карбоксильной группой лиганда и основным азотом Ser141 (см. Рис. 3). Также оно участвует в T-стэкинге с остатком Tyr61.

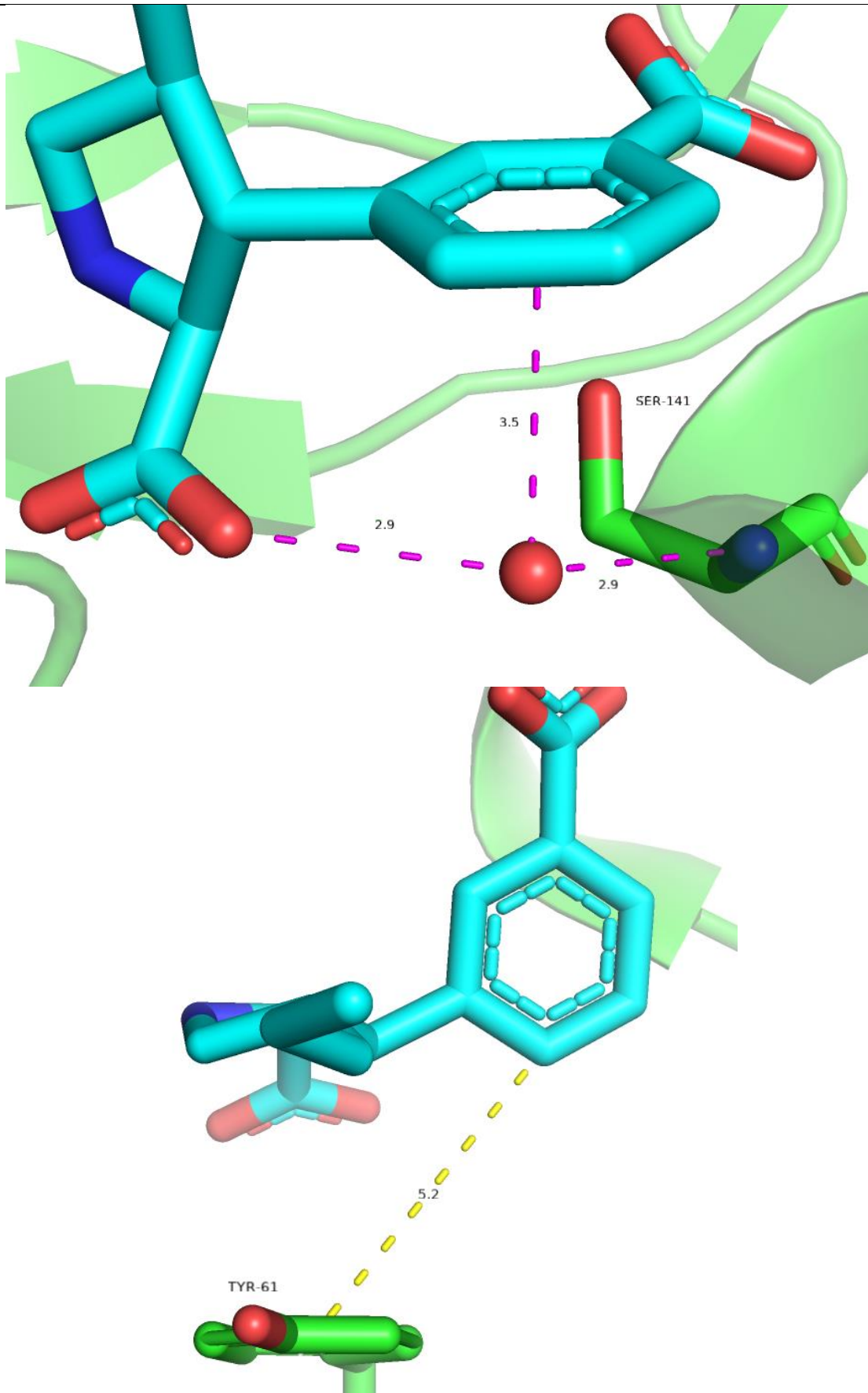


Рис. 3. Взаимодействия ароматического кольца лиганда: π -водородная связь ([ссылка на PyMol-сессию](#)) и Т-стэкинг ([ссылка на PyMol-сессию](#)).

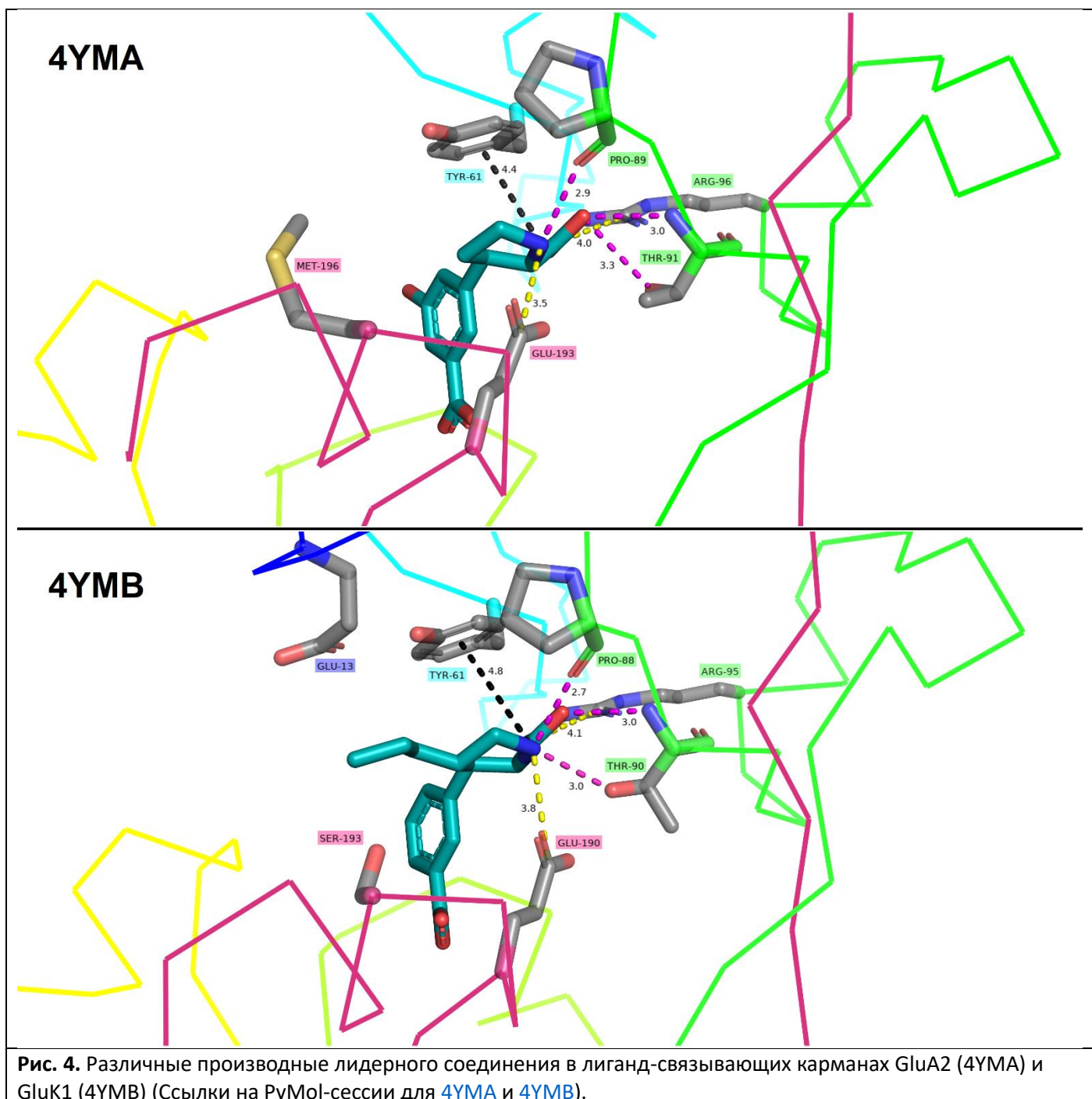
В статье, приложенной к структуре в PDB, было показано, что добавление пропильного радикала повышает сродство антагониста к гомодимеру GluK1 в 8 раз. Влияние на взаимодействие с другими субъединицами

было слабее: от повышения сродства в 4 раза к гомодимеру GluK3 до уменьшения в 4 раза – к нативным NMDA-рецепторам.

В ходе выполнения практикума была сделана попытка ответить на вопрос, каким образом пропильный радикал повышает сродство ингибитора к GluK1 и почему для других субъединиц рецепторов глутамата такого сильного эффекта не наблюдается. Для этого структуру 4YMB сравнили с другой структурой, описанной в данной статье, - [4YMA](#). Это структура лиганд-связывающего домена субъединицы 2 AMPA-рецептора GluA2 в комплексе с (3R)-3-(3-карбокси-5-гидроксифенил)-L-пролином, другим производным лидерного соединения.

Из сравнения структур на Рис. 3 видно, что, во-первых, скорее всего, связывание GluA2 с пропильным производным ингибитора чрезвычайно затруднено из-за остатка Met196 (вероятно, поэтому определить константу связывания пропильного производного с гомодимером GluA2 авторам статьи не удалось), в то время как в случае GluK1 пропильный радикал размещается между остатками Glu13 и Ser193. Возможно, затруднённое размещение пропильной группы также лежит в основе понижения пропильным радикалом сродства лиганда к NMDA-рецепторам.

Во-вторых, возможно, что необходимость размещения пропила между Glu13 и Ser193 в GluK1 несколько изменяет конформацию пирролидинового кольца и «проталкивает» его к Pro88 и Thr90 (так, расстояния от пирролидинового азота до Tyr61 и Glu190(193) в 4YMB больше, а до Pro89(88) и Thr90(91) – меньше, чем в 4YMA), и это позволяет пирролидиновому азоту образовать водородную связь с радикалом Thr90, который в структуре 4YMA вместо этого донирует водородную связь карбоксильной группе ингибитора при крайне невыгодной геометрии (почти перпендикулярно плоскости карбоксильной группы). Вероятно, именно это различие в положении пирролидинового кольца и геометрии образуемых водородных связей объясняет увеличение сродства ингибитора к GluK1 при добавлении пропильной группы.



Следует отметить, что для того, чтобы утверждать последнее с уверенностью, требуются дополнительные данные, так как в структурах 4YMA и 4YMB, во-первых, различаются белки, и во-вторых, лиганды отличаются не только пропильной группой.

Источники

1. Krosggaard-Larsen N, Storgaard M, Møller C, Demmer CS, Hansen J, Han L, и др. Structure–Activity Relationship Study of Ionotropic Glutamate Receptor Antagonist (2*S*,3*R*)-3-(3-Carboxyphenyl)pyrrolidine-2-carboxylic Acid. [J Med Chem.](#) 13 август 2015 г.;58(15):6131–50.