

Ефремов Р.Г.: На слайде 3 показаны результаты докинга двух изучаемых соединений в димерные структуры рецептора. Как подтверждали корректность найденных решений? Сколько вообще решений получили и как их оценивали? Какие выводы были сделаны на основе докинга и как они помогли конструированию новых лигандов?

Назарова А.А.: Корректность найденных решений могут подтвердить результаты рентгено-структурного анализа, которые возможно будут проведены в будущем. Результаты биоиспытаний (биспиримидин)диаминов (4а,б) не соответствуют прогнозу, и я предполагаю, что предварительный докинг соединения 4а нельзя считать корректным, на слайде я привела картинку скорее для иллюстрирования цели работы. А для бис(пиримидинов) с ароматическим линкером 7а-е результаты докинга качественно соотносятся с наблюдаемой активностью (слайд 8). Можно сказать, что глобально получаются два кластера решений: результаты докинга диметильного производного 7а и результаты докинга дитретбутильного производного 7е. Остальные соединения из серии могут быть задокированы как в первом, так и во втором варианте.

Ефремов Р.Г.: На слайде 9 представлены результаты электрофизиологических экспериментов, хотя название слайда: «Молекулярный докинг». В комментарии к слайду про докинг также не говорится. С чем это связано?

Назарова А.А.: Наверное, вы имели в виду слайд 8 «Молекулярный докинг и биологическая активность соединений 7а-е». Здесь на примере соединений с заместителями различного объёма во втором положении мы наблюдаем два различных способа связывания лиганда с мишенью. Для лучшего связывания у диметильного производного (7а) наблюдается заполнение кармана связывания объёмным гидрофобным циклогексановым фрагментом, а метильный заместитель как бы отвечает за минимизацию объёма группировок в растворителе (внутридоменном пространстве), это улучшает связывание и ведёт к высокой активности. Соединение с объёмным – третбутильным заместителем во втором положении (7d) располагается в рецепторе иначе: циклогексановый фрагмент находится во внутридоменном пространстве, а третбутильный заместитель расположен в кармане связывания, но оставляет его недозаполненным, что ведёт к уменьшению активности по сравнению с 7а.

Ефремов Р.Г.: Каковы молекулярные механизмы действия новых ПАМ? Что можно сказать о взаимосвязи структура-активность для двух групп соединений, представленных на слайде 10?

Назарова А.А.: При взаимодействии глутамата с рецептором происходит раскрытие ионного канала, пропускающего ионы натрия внутрь клетки, деполаризация клеточной мембраны и передача сигнала. Действие положительных аллостерических модуляторов (ПАМ) AMPA рецептора увеличивает проводимость ионного канала и время его пребывания в открытом состоянии. В нашем случае необходимы дальнейшие исследования, чтобы оценить блокирование десенситизации рецептора или действие на синаптические ответы. Имеющихся данных недостаточно для ответа на Ваш вопрос. Что касается взаимосвязи структура-активность, то для построения достоверных количественных соотношений необходима большая выборка данных. О зависимости активности соединений 7 от их расположения в рецепторе я написала в ответе на предыдущий вопрос, могу добавить только, что соединения с изопропильными 7с и циклопропильными заместителями 7е, возможно, занимают промежуточную позицию.

Большой объём заместителей в положении 2 уже не даёт им располагаться в рецепторе так, как 7a, но и гидрофобные взаимодействия внутри кармана будут хуже для связывания, чем у 7d.

Ефремов Р.Г.: Насколько созданные ПАМ похожи/отличаются от описанных в литературе? Каковы перспективы их использования?

Назарова А.А.: Если Вы имеете в виду структурные сходства/отличия, то я бы сказала, что бис(тетрагидрохиназолины) структурно близки к некоторым известным положительным модуляторам AMPA-рецептора. Известно множество примеров, когда использование димерных структур позволяет достичь лучшего связывания с рецептором и более высокой активности соединений. Моим соавтором Дмитрием Карловым ранее были проанализированы имеющиеся литературные данные о соединениях, проявляющих свойства положительных аллостерических модуляторов AMPA-рецептора, оценены необходимые для лучшего связывания структурные фрагменты, выбраны лиганды для построения фармакофорной модели. И синтезированные в этой работе бис(тетрагидрохиназолины) подходят под эту модель подходят за счёт наличия ароматического кольца, объёмного гидрофобного циклогексанового фрагмента.

ПАМ AMPA-рецептора являются потенциальными лекарствами для лечения таких болезней как шизофрения, болезнь Альцгеймера, Паркинсона, депрессии, эпилепсии, старческой деменции. Особенно представляют интерес положительные аллостерические модуляторы, действие которых ведёт к улучшению памяти, когнитивных способностей, увеличению экспрессии факторов роста нервной ткани, то есть они способны выступать как нейропротекторные и ноотропные средства. Отрицательные модуляторы в свою очередь препятствуют активации рецептора, блокируют таким образом передачу сигнала между нейронами, и могут быть использованы, как, например, противосудорожные средства для лечения эпилепсии.