

ACETYLOCHOLINERGICZNE RECEPTORY NIKOTYNOWE TYPU $\alpha 7$ I ICH AKTYWATORY

NICOTINIC ACETYLCHOLINERGIC RECEPTORS OF $\alpha 7$ TYPE AND THEIR ACTIVATORS

Monika Jurowska¹, Jarosław J. Panek^{1,*}

¹*Uniwersytet Wrocławski, Wydział Chemii, ul. F. Joliot-Curie 14, 50-383
Wrocław*

**e-mail: jaroslaw.panek@uwr.edu.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych symboli i oznaczeń

Wprowadzenie

1. Nikotynowe receptory acetylocholinergiczne

1.1. Występowanie, rola i typowe agonisty nAChR

1.2. Struktura receptorów nAChR typu $\alpha 7$

2. Epibatydyna jako ligand nAChR

2.1. Epibatydyna – struktura i właściwości

2.2. Oddziaływania ligand-receptor w układzie epibatydyna – nAChR $\alpha 7$

Uwagi końcowe

Podziękowanie

Piśmiennictwo cytowane

Lic. Monika Jurowska jest studentką studiów magisterskich na kierunku Chemia, na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego. Swoje zainteresowania obliczeniowym badaniem oddziaływania ligandów z receptorami nikotynowymi rozwija pod kierunkiem dr hab. Jarosława J. Panka.



<https://orcid.org/0009-0004-3362-2372>

Dr hab. Jarosław J. Panek, prof. UWr, otrzymał tytuł zawodowy magistra i stopień doktora na Wydziale Chemii Uniwersytetu Wrocławskiego prowadząc badania pod kierunkiem prof. dr hab. Zdzisława Latajki. Stopień doktora habilitowanego także uzyskał na macierzystym Wydziale. Wśród jego zainteresowań badawczych znajdują się oddziaływania międzycząsteczkowe, zwłaszcza z zastosowaniem metod podziału energii oddziaływania (schemat rachunku zaburzeń o adaptowanej symetrii), oraz śledzenie dynamicznej natury oddziaływań wewnątrz- i międzycząsteczkowych. Wśród stosowanych metod badawczych szczególnie ceni dynamikę w schemacie Cara-Parrinello oraz z użyciem klasycznych pól siłowych.



<https://orcid.org/0000-0002-2952-9739>

ABSTRACT

Receptors are an important class of proteins, ubiquitous in biology, most frequently located in the cell membranes. Their role is to transmit or amplify a signal, or modulate another biochemical process upon receiving a signal. The signal usually takes a form of a chemical messenger (ligand). This report summarizes the role and structure of nicotinic acetylcholine receptors (nAChR), as compared to the general concept of a protein receptor. Particular emphasis is put on the $\alpha 7$ type of nAChR. Details of the three-dimensional structure of the $\alpha 7$ nAChR and sequence comparisons are provided.

The second part of this report describes intermolecular interactions between a prominent nAChR ligand, epibatidine, and the binding site model. The quantum chemical Density Functional Theory approach with empirical dispersion correction allows for identification of the most important interactions: hydrogen bonds and stacking.

Keywords: nicotinic acetylcholine receptors, nicotine, epibatidine, interaction energy, DFT calculations

Słowa kluczowe: acetylocholinergiczne receptory nikotynowe, nikotyna, epibatydyna, energia oddziaływania, obliczenia DFT

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

AS	– pełen model miejsca wiążącego, bez epibatydyny
ASX	– wskazany aminokwas w modelu miejsca wiążącego
DFT	– Teoria Funkcjonału Gęstości
ES	– cząsteczka epibatydyny jako ligand
FS	– pełen układ epibatydyna-model miejsca wiążącego
FSX	– układ epibatydyna-wskazany aminokwas
GPCR	– receptory sprzężone z białkiem G
nAChR	– acetylocholinergiczny receptor nikotynowy
PDB	– strukturalna baza danych Protein Data Bank

WPROWADZENIE

Białka receptorowe to, obok enzymów, jedna z podstawowych klas białek obecnych w organizmach żywych. Ich rolą jest odbieranie oraz przekazanie dalej sygnału o naturze przede wszystkim chemicznej, ale istnieją także receptory aktywowane mechanicznie, światłem, temperaturą, a nawet polem magnetycznym [1]. Jednak najbardziej rozpowszechnione są receptory aktywowane wiązaniem się z odpowiednią cząsteczką, zwaną ligandem. Przekazanie (transdukcja) sygnału to najprostsza rola receptora, możliwe jest także wzmocnienie sygnału (wiązanie cząsteczki wywołuje proporcjonalnie zwiększoną odpowiedź) lub jego włączenie (integrację) w inną ścieżkę biochemiczną (sygnał działa jak modulator procesu).

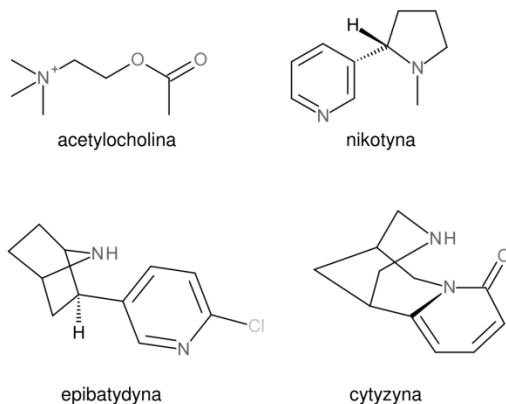
Typowym umiejscowieniem białek receptorowych jest błona komórkowa jako granica między obszarami o potencjalnie różnych parametrach biochemicznych (np. stężeniu jonów Na^+ / K^+). Istnieją też receptory wewnątrzkomórkowe, zwane jądrowymi receptorami dla hormonów, uczestniczące w regulacji transkrypcji genów, o znacznie powolniejszej (liczonej w godzinach i dłużej) odpowiedzi na sygnał w porównaniu z receptorami błonowymi [2]. W bieżącym opracowaniu skupiamy się na receptorach błonowych. Ich trzy podstawowe rodzaje to (a) receptory kanału jonowego, (b) receptory sprzężone z białkiem G (zwane GPCR – ang. G-Protein Coupled Receptors), oraz (c) receptory związane z kinazą. Z punktu widzenia układu nerwowego działającego na zasadzie zmian elektrycznego potencjału błonowego utrzymywanego przez aktywny transport jonów sodowych i potasowych, receptory kanału jonowego są najbardziej znaczące. Pod wpływem sygnału chemicznego – związania odpowiedniego liganda – zmieniają swoją przepuszczalność dla jonów powodując depolaryzację elektryczną, co jest równoznaczne z przekazaniem sygnału nerwowego. Takie receptory mogą występować w samym układzie nerwowym, jak też na styku nerw-mięsień [2].

Wśród receptorów kanału jonowego ważną rolę pełnią receptory czułe na acetylocholinę, podstawowy neuroprzekaźnik nerwów mięśniowych, występujący także w innych miejscach układu nerwowego. Acetylocholina jest dla tych receptorów ligandem (agonistą) endogennym, z którym są naturalnie skorelowane. Generalnie receptory cholinergiczne, reagujące na acetylocholinę, można podzielić na dwa rodzaje: receptory czułe dodatkowo na nikotynę, oraz na muskarynę [1]. Poniżej podsumowano stan wiedzy dotyczący nikotynowych receptorów acetylocholinergicznych (nAChR), w szczególności ich typu $\alpha 7$. Opisano także, za pomocą metod chemii kwantowej, szczegóły energii oddziaływania ważnego liganda nAChR – epibatydyny – z receptorem.

1. NIKOTYNOWE RECEPTORY ACETYLOCHOLINERGICZNE

1.1. WYSTĘPOWANIE, ROLA I TYPOWE AGONISTY nAChR

Nikotynowe receptory acetylocholinergiczne (nAChR) reagują na obecność nikotyny, ale nie są czułe na muskarynę; acetylocholina jest ich ligandem endogennym. Typowe ligandy (agonisty) nAChR, z ważnym wyjątkiem samej acetylocholiny, zawierają atom azotu w pierścieniu heterocyklicznym – patrz Rysunek 1.



Rysunek 1. Typowe aktywatory – agonistyczne ligandy nikotynowych receptorów acetylocholinowych.

Figure 1. Typical activators – agonist ligands of nicotinic acetylcholine receptors

Receptory nAChR są podstawowym elementem sygnałowym płytki nerwowo-mięśniowej, czyli synaptycznego połączenia aksonu nerwu ruchowego z komórką mięśniową. Pobudzony akson neuronu ruchowego wydziela acetylocholinę, która przechodzi przez synapsę i uruchamia nAChR komórki mięśniowej. Zaburzenia tego mechanizmu są przyczyną toksyczności licznych związków, jednak w wielu przypadkach celem toksyny nie jest nAChR. Związki fosforoorganiczne, w tym paralityczno-drgawkowe gazy bojowe (tabun, sarin, soman, VX) i pestycydy (paration), deaktywują enzym acetylocholinoesterazę. Enzym ten rozkłada acetylocholinę, jest więc konieczny dla zakończenia podawania sygnału. Jego blokada przez wymienione związki prowadzi do ciągłego skurczu i paraliżu mięśniowego. Inne silne toksyny – botulina czy toksyna tężcowa – działają na białka SNARE wyzwalamace acetylocholinę, a zatem blokują wysłanie sygnału. Jednak warto zwrócić uwagę na niektóre alkaloidy – np. tubokurarynę (najsilniejszy alkaloid kurary) oraz pankuronium (steroidowy lek zwiotczający), których działanie medyczne oraz wysoka toksyczność wynikają właśnie z antagonistycznego blokowania nAChR [3].

Występowanie nAChR w centralnym układzie nerwowym jest przyczyną psychoaktywności i toksyczności nikotyny oraz licznych jej analogów – mózgowe nAChR są bowiem bardziej czułe na nikotynę od swoich odpowiedników w mięśniach szkieletowych [4]. Efekty mięśniowe (drgawki) występują przy dawkach nikotyny wyższych od tych powodujących efekty neurologiczne. Te ostatnie są dla nikotyny nietypowe w porównaniu z innymi związkami, bo małe dawki powodują pobudzenie, a większe – senność [5]. Podsumowując, obecność nAChR w ośrodkowym układzie nerwowym jest jedną z przyczyn psychoaktywnego działania wielu alkaloidów, w szczególności nikotyny.

1.2. STRUKTURA RECEPTORÓW nAChR TYPU $\alpha 7$

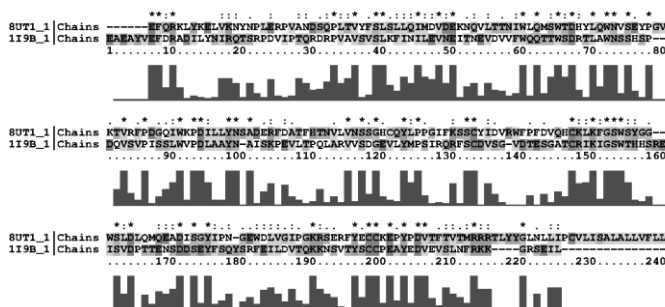
Białka nAChR są w ogólności pentamerami, złożonymi z podjednostek różnego rodzaju, oznaczanych literami α , β , γ , δ , ϵ . W ramach danego typu podjednostek także istnieją warianty: od $\alpha 1$ do $\alpha 10$, oraz od $\beta 1$ do $\beta 4$. Możliwość różnych połączeń podjednostek w pentamer powoduje duże zróżnicowanie tej rodziny receptorów, w ogólności dzielonej następująco [6]:

- typ I, neuronalny: jednostki $\alpha 9$, $\alpha 10$
- typ II, neuronalny: jednostki $\alpha 7$, $\alpha 8$
- typ III.1, neuronalny: jednostki $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 6$
- typ III.2, neuronalny: jednostki $\beta 2$, $\beta 4$
- typ III.3, neuronalny: jednostki $\beta 3$, $\alpha 5$
- typ IV, mięśniowy: jednostki $\alpha 1$, $\beta 1$, γ , δ , ϵ .

Pojedyncze typy jednostek zdolne do tworzenia funkcjonalnych receptorów homopentamerycznych to $\alpha 7$, $\alpha 8$, $\alpha 9$, $\alpha 10$ – pozostałe podjednostki tworzą heteropentamery. W dalszej części skupiono się na homopentamerach $\alpha 7$ jako typowych przedstawicielach neuronalnych nAChR, a zatem układach ważnych do badania analogów nikotyny i innych agonistów nAChR.

Porównanie sekwencji aminokwasowej części receptorowej przykładowego nAChR typu $\alpha 7$ dla dwóch organizmów tak różnych jak człowiek i błotniarka stawowa (*Lymnaea stagnalis*, ślimak słodkowodny) pokazuje, że receptor ten jest dość dobrze zachowany ewolucyjnie. Podobieństwo sekwencji widoczne jest na Rysunku 2, wykonanym z użyciem programu ClustalX 2.0 [7]. Pomocniczo, pod dopasowanymi sekwencjami widoczne jest graficzne wskazanie stopnia dopasowania danej pary reszt z obu białek – im wyższy słupek, tym większa zgodność. Wynik wskazuje na to, że białka nAChR są ewolucyjnie ważne. Ciekawe jest, że udało się sporządzić białko chimeryczne złożone z fragmentów ludzkich i pochodzących z błotniarki stawowej, zachowujące 64% identyczności i 71% podobieństwa z ludzkim nAChR $\alpha 7$, ciągle zdolne do wiązania epibatydyny, silnego agonisty receptorów nikotynowych [8]. Kilkakrotnie wspomniana

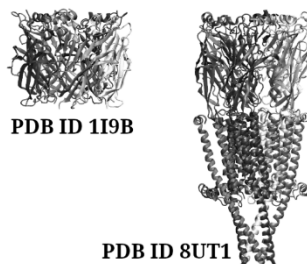
błotniarka stawowa jest modelowym organizmem do badań nad centralnym układem nerwowym – jej neurony są duże, co ułatwia ich identyfikację i pomiary fizyczne, jest ich też jedynie ok. 20 tys.



Rysunek 2. Dopasowanie sekwencji między ludzką (8UT1) a ślimaczą (119B) pozakomórkową domeną nAChR

Figure 2. Sequence alignment for the human (8UT1) and snail (119B) extracellular domain of nAChR

Jeśli nawet uznać, że podobieństwo sekwencji nie jest idealne czy choćby bardzo wysokie, to jednak struktura trójwymiarowa receptorów nAChR jest wysoce powtarzalna mimo zmian układu podjednostek. Pozakomórkowe domeny zawierające miejsca wiążące wykazują przewagę kartek β , a części transmembranowe są w typowy sposób wysoce helikalne. O stopniu rozwoju metod pomiarowych umożliwiających strukturalne badanie białek świadczy to, że jeszcze na początku XXI w. pomiar rentgenograficzny wiążącej ligandy domeny pozakomórkowej *L. stagnalis* (depozyt PDB 1I9B [9]) odczytano jako wielki sukces bezpośrednio obrazujący wiązanie agonisty, a tymczasem w 2024 roku dokonano pomiaru całej struktury ludzkiego nAChR $\alpha 7$, łącznie z fragmentami transmembranowymi (depozyt PDB 8UT1 [10]). Wymienione dwie struktury pokazano na Rysunku 3, przygotowanym z użyciem programu VMD 1.9.3 [11].



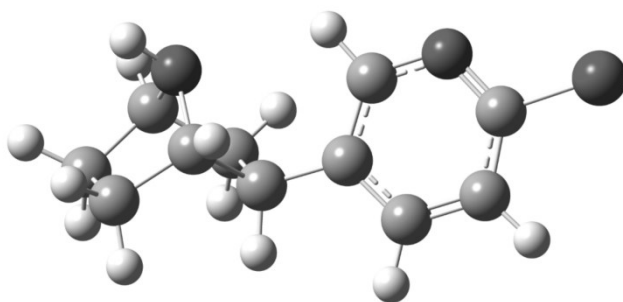
Rysunek 3. Trójwymiarowa struktura receptora acetylocholinergicznego z *L. stagnalis* (tylko domena pozakomórkowa, 1I9B) oraz ludzkiego nAChR $\alpha 7$ (8UT1).

Figure 3. Three dimensional structure of *L. stagnalis* acetylcholinergic receptor (extracellular domain only, 1I9B) and human nAChR $\alpha 7$ (8UT1).

2. EPIBATYDYNA JAKO LIGAND nAChR

2.1. EPIBATYDYNA – STRUKTURA I WŁAŚCIWOŚCI

Rdzenni mieszkańcy Ekwadoru od wieków używali epibatydyny jako trucizny, którą pokrywali lotki myśliwskie [12]. Jako osobną substancję odkrył ją w 1974 John Daly w ekstraktach ze skór drzewołazów trójbarwnych (*Epipedobates tricolor*, endemicznego płaza występującego w Ekwadorze), które zebrał z Charlesem Myersem wcześniej tego roku. Jednakże, ze względu na ograniczenia technologiczne oraz utrudnienia w pozyskaniu większych ilości ekstraktu, strukturę związku (patrz Rys. 4) udało się ustalić dopiero w 1992 roku za pomocą spektroskopii NMR [13].



Rysunek 4. Trójwymiarowa struktura epibatydyny
Figure 4. Three dimensional structure of epibatidine

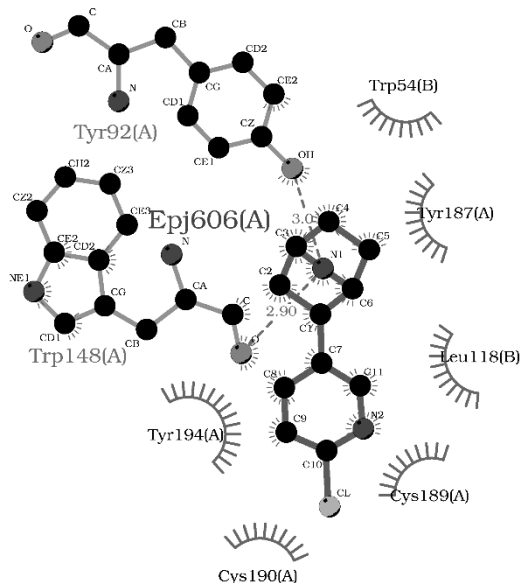
Epibatydyna ma bardzo silne (200 razy silniejsze od morfiny i 30 razy od nikotyny [12]) działanie przeciwbólowe dzięki jej oddziaływaniu z receptorami nAChR. Jak wspomniano powyżej, mają one wiele typów i podtypów. Można je podzielić na heteromeryczne i homomeryczne, pośród których $\alpha 4\beta 2$ oraz $\alpha 7$ są odpowiednio białkami o najwyższej ekspresji. Występują one powszechnie w całym organizmie, więc cząsteczka oddziałująca z nimi może wywoływać wiele rozmaitych efektów. Epibatydyna jest właśnie taką cząsteczką i faktycznie jest dla niej obserwowane szerokie spektrum oddziaływania na organizm, np. może ona wywoływać reakcje związane z układem oddechowym, pokarmowym oraz krążenia [13]. Wyniki badań przeprowadzonych na przełomie XX i XXI w. wskazały, że wspomniane efekty uboczne są na tyle znaczące, iż nie udało się znaleźć dawki leczniczej dla epibatydyny, co zakończyło nad nią badania jako lekiem przeciwbólowym.

Obecnie uczeni skupiają się na jej pochodnych, które również wykazują silne działanie analgetyczne, ale również bardziej selektywnie wiążą się do części receptorów nAChR, a więc ich efekty uboczne nie są tak szerokie. Przykładem tego jest tebaniclina, która osiągnęła II fazę badań klinicznych, jednak, ze względu na dużą liczbę pacjentów wycofujących się z badania (spowodowały to efekty uboczne), profil farmaceutyczny uznano za niekorzystny [14]. Obecnie pochodne

epibatydyny są badane pod kątem działania przeciwbólowego oraz jako leki w walce z uzależnieniem od nikotyny [15] (co jest możliwe, gdyż epibatydyna oraz nikotyna razem należą do ligandów nAChR). Badania wykazały, że wywołuje ona bodziec dyskryminacyjny w zwierzętach modelowych (myszy), a więc jest możliwe, że taki sam efekt będzie obserwowany u ludzi.

2.2. ODDZIAŁYWANIA LIGAND-RECEPTOR W UKŁADZIE EPIBATYDYNA – nAChR $\alpha 7$

Znaczący skok w jakości uzyskiwanych struktur białkowych i nowe metody pomiarowe (mikroskopia elektronowa, pomiary czasowo-rozdzielcze) wzbogaciły w ostatnich latach wiedzę na temat struktury i allosterycznej modulacji receptorów nAChR. Wśród ligandów stosowanych przez badaczy znalazła się też epibatydyna, dzięki czemu struktura kompleksu tej cząsteczki z ludzkim receptorem nAChR jest znana i dostępna w bazie strukturalnej PDB jako depozyt 8UT1 [10]. Na podstawie tej struktury sporządzono mapę oddziaływań liganda z otoczeniem białkowym. Rysunek 5, przygotowany z użyciem programu LigPlot+ v.2.2.9 [16], przedstawia potencjalne wiązania wodorowe oraz oddziaływania o charakterze dyspersyjnym w kieszeni wiążącej epibatydynę. Zbadanie szczegółowej natury i ustalenie hierarchii tych oddziaływań ułatwi racjonalne projektowanie analogów epibatydyny.



Rysunek 5. Mapa oddziaływań epibatydyny z nAChR typu $\alpha 7$ – na podstawie depozytu PDB 8UT1
Figure 5. Interaction map for the epibatidine – nAChR $\alpha 7$ system – based on PDB deposit 8UT1

Wykorzystane w niniejszej pracy modele obliczeniowe, inspirowane mapą oddziaływań z Rysunku 5, utworzono na podstawie struktury 8UT1 z bazy PDB. Ponieważ model kieszeni wiążącej nie stanowi ciągłej grupy aminokwasów, nie prowadzono optymalizacji struktury, a wiązania do aminokwasów granicznych wysycano grupami metylowymi. Konsekwentnie stosowano poziom obliczeniowy B3LYP-D3/def2-TZVP w fazie gazowej, czyli teorię funkcjonału gęstości (DFT) z funkcjonalem hybrydowym B3LYP [17] jako model kwantowo-mechaniczny, bazę funkcyjną def2-TZVP z potrójnym wykładnikiem w powłoce walencyjnej [18] oraz poprawki dyspersyjne w sformułowaniu D3 [19]. Z uwagi na półilościowy charakter modelu nie stosowano poprawki na błąd superpozycji bazy. Wszystkie obliczenia kwantowo-chemiczne wykonane zostały z zastosowaniem pakietu Gaussian16 rev. C.01 [20].

Tabela 1. Całkowita energia układów FS, AS oraz ES podana w różnych jednostkach
Table 1. Total energies for the FS, AS and ES listed in different units

Układ	Energia		
	[Hartree]	[kcal/mol]	[kJ/mol]
FS	-6936.18861606	-4352524.07	-18210960.71
AS	-5939.37215529	-3727012.30	-15593819.45
ES	-996.733226168	-625459.54	-2616922.73

Energia oddziaływania, E_{int} , oszacowana w ramach zastosowanego poziomu teorii z wykorzystaniem danych w tabeli nr 1 oraz klasycznego wzoru $E_{\text{int}} = E_{\text{FS}} - (E_{\text{AS}} + E_{\text{ES}})$ wynosi -0,08323 Hartree, czyli -52,231 kcal/mol lub -218,532 kJ/mol. Wartość ta, choć uzyskana bez relaksacji strukturalnej i mająca charakter półilościowy, wskazuje na wyraźne wiązanie epibatydyny do receptora, którego siła jest zgodna z literaturą [21], jednak nie pokazuje ona rodzajów tych oddziaływań, ani ich położenia w układzie. Dlatego wyznaczono energie oddziaływania epibatydyny z poszczególnymi resztami aminokwasowymi: $E_{\text{int},X} = E_{\text{FSX}} - (E_{\text{ASX}} + E_{\text{ES}})$

Tabela 2. Całkowita energia FSX, ASX w Hartree oraz oszacowane energie oddziaływania ligandu z fragmentami receptora w wybranych jednostkach
Table 2. Total energies for FSX, ASX in Hartree and estimated interaction energies between the epibatidine ligand and parts of the receptor listed in different units

X	E_{FSX} [Hartree]	E_{ASX} [Hartree]	$E_{\text{int},X}$ [kcal/mol]	$E_{\text{int},X}$ [kJ/mol]
1 (Tyr92)	-1630.24527508	-633.508151664	-2.446	-10.232
2 (Trp148, Ser149)	-2085.68280596	-1088.91417806	-22.215	-92.947

3 (Tyr187)	-1630.24240284	-633.502388182	-4.260	-17.823
4 (Cys189, Cys190)	-2366.55869044	-1369.81858098	-4.319	-18.072
5 (Tyr194)	-1630.25524691	-633.509042373	-8.144	-34.075
6 (Trp54)	-1686.57753897	-689.839099287	-3.272	-13.688
7 (Leu108)	-1441.86776972	-445.131101798	-2.160	-9.036
8 (Leu118)	-1441.86065467	-445.118368552	-5.685	-23.787

Aby określić szczegóły oddziaływań, do powyższego wzoru podstawiono dane z tabeli 2. Najwyższą energię oddziaływania zaobserwowano dla grupy nr 2. W obrębie układu FS2 zidentyfikowano dwa silne oddziaływania (których geometria wskazuje na wiązanie wodorowe [21,22]) i jedno słabsze. W pierwszym wiązaniu biorą udział następujące atomy: azot z mostku grupy azabicyklo i związany z nim wodór, oraz tlen grupy karbonylowej z wiązania peptydowego między tryptofanem a seryną. Może to sprzyjać stabilizacji konformacji, jaką epibatydyna przyjmuje po związaniu do receptora, gdyż ta konformacja pozwala na utworzenie odpowiedniego wiązania wodorowego. Drugie wiązanie powstaje między azotem pierścienia pirydynowego a cząsteczką wody. Ostatnie oddziaływanie, jakie występuje w grupie nr 2, to prawdopodobnie stacking C-H $\cdots\pi$ między pierścieniem pirydynowym (źródłem gęstości elektronów π) a fragmentem C α -H seryny. Grupa nr 5 wykazuje drugą z kolei najwyższą energię wiązania, pochodzi ona z oddziaływania stackingowego między wolnymi parami atomu tlenu grupy hydroksylowej tyrozyny oraz grupą pirydynową liganda [23,24]. Podobne oddziaływania występują w grupach nr 3 oraz 6 między grupą azabicyklo epibatydyny a pierścieniem aromatycznym, odpowiednio, tyrozyny i tryptofanu. W obu przypadkach energie oddziaływania są dość niskie, prawdopodobnie ze względu na niekorzystne ułożenie oddziałujących jednostek. Grupy nr 1, 4 oraz 7 wydają się nie mieć żadnych specyficznych oddziaływań międzycząsteczkowych z ligandem, a tylko siły dyspersyjne. Na tej podstawie można założyć, że we wszystkich grupach występuje komponent sił dyspersyjnych, mimo że większość układów wydaje się mieć również inne, silniejsze oddziaływania. Otrzymane wyniki posłużą w dalszych badaniach nad analogami epibatydyny i ich siłą wiązania z receptorem.

UWAGI KOŃCOWE

W przedstawionej pracy wskazano na ważną rolę pełnioną w organizmach przez nikotynowe receptory acetylocholinergiczne. Wielość typów podjednostek tworzących pentameryczne struktury nAChR utrudnia badania struktura-aktywność ligandów – analogów nikotyny czy epibatydyny, dlatego metody obliczeniowe będą ważnym składnikiem w wyznaczaniu obrazu oddziaływań międzycząsteczkowych w kompleksach nAChR – ligand. Przedstawiony schemat analizy oddziaływań epibatydyna – model miejsca wiążącego wskazuje na ważną rolę wiązań wodorowych, modyfikowaną jednak przez oddziaływania stackingowe oraz dyspersyjne. Choć model ma charakter półilościowy ze względu na zastosowanie struktury doświadczalnej receptora i brak pełnej optymalizacji struktury, to model poprawnie wskazuje preferencje konformacyjne epibatydyny w miejscu wiążącym wynikające z tworzenia się wiązań wodorowych. Uzyskane wyniki są bazą dla dalszych badań, także metodami dynamiki molekularnej z klasycznymi polami siłowymi.

PODZIĘKOWANIE

Autorzy dziękują Wrocławskiemu Centrum Sieciowo-Superkomputerowemu (WCSS) za czas obliczeniowy przyznany w ramach grantu nr 206.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] B. Alberts, K. Hopkin, D. Morgan, A. Johnson, K. Roberts, P. Walter, R. Heald. Podstawy biologii komórki. Wydawnictwo PWN, Warszawa, 2019.
- [2] P. Graham. Chemia medyczna. Wydawnictwo PWN, Warszawa, 2019.
- [3] I. Wenningmann, J. P. Dilger, *Mol. Pharmacol.*, 2001, **60**, 790.
- [4] O. F. Pomerleau, J. Rosecrans, *Psychoneuroendocrin.*, 1989, **14**, 407.
- [5] A. C. Parrott, *Addiction*, 1998, **93**, 27.
- [6] N. Le Novère, J. P. Changeux, *J. Mol. Evol.*, 1995, **40**, 155.
- [7] M. A. Larkin, G. Blackshields, N. P. Brown, R. Chenna, P.A. McGettigan, H. McWilliam, F. Valentin, I. M. Wallace, A. Wilm, R. Lopez, J. D. Thompson, T. J. Gibson, D. G. Higgins, *Bioinformatics*, 2007, **23**, 2947.
- [8] S.-X. Li, S. Huang, N. Bren, K. Noridomi, C. D. Dellisanti, S. M Sine, L. Chen, *Nat. Neurosci.*, 2011, **14**, 1253.
- [9] K. Brejc, W. J. van Dijk, R. V. Klaassen, M. Schuurmans, J. van der Oost, A. B. Smit, T. K. Sixma, *Nature*, 2001, **411**, 269.
- [10] S. M. Burke, M. Avstrikova, C. M. Noviello, N. Mukhtasimova, J.-P. Changeux, G. A. Thakur, S. M. Sine, M. Cecchini, R. E. Hibbs, *Cell*, 2024, **187**, 1160.
- [11] W. Humphrey, A. Dalke, K. Schulten, *J. Molec. Graph.*, 1996, **14**, 33.
- [12] B. Salehi, S. Sestito, S. Rapposelli, G. Peron, D. Calina, M. Sharifi-Rad, F. Sharopov, N. Martins, J. Sharifi-Rad, *Biomolecules*, 2019, **9**, 6.
- [13] H. M. Garraffo, T. F. Spande, M. Williams, *Heterocycles*, 2009, **79**, 207.
- [14] S. Westlake, M. Jones, K. D. Sharma, J. Y. Xie, *eNeurologicalSci*, 2022, **28**, 100416.
- [15] K. Luque-Sanchez, J. Felix, J. Bilbrey, L. Restrepo, M. Reeves, L. R. McMahon, J. L. Wilkerson, *Adv. Drug Alcohol Res.*, 2023, **3**, 11622.
- [16] R. A. Laskowski, M. B. Swindells, *J. Chem. Inf. Model.*, 2011, **51**, 2778.
- [17] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648.

- [18] F. Weigend, R. Ahlrichs, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2005, **7**, 3297.
- [19] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich, H. Krieg, *J. Chem. Phys.*, 2010, **132**, 154104.
- [20] Gaussian 16, Revision C.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2019.
- [21] L. Schaeffer, *The Role of Functional Groups in Drug-Receptor Interactions. The Practice of Medicinal Chemistry: Fourth Edition*. Elsevier Ltd., 2008.
- [22] G. Bulusu, G. R. Desiraju, *Indian Inst. Sci.*, 2020, **100**, 31.
- [23] N. Mohan, K. P. Vijayalakshmi, N. Koga, C. H. Suresh, *J. Comput. Chem.*, 2010, **31**, 2874.
- [24] K. Kalra, S. Gorle, L. Cavallo, R. Oliva, M. Chawla, *Nucl. Acids Res.*, 2021, **48**, 5825.

Praca wpłynęła do Redakcji 1 września 2026 r.