

Ligados nos neurotransmissores: bioquímica quântica do mecanismo de ativação e antagonismo de neuroreceptores tipo glutamato iGluR2

Ana Caroline V. Martins¹ (PG), Pedro de Lima Neto¹ (PQ), Ito L. Barroso Neto² (PG), Benildo S. Cavada² (PQ), Carmem Gottfried³ (PQ), Valder N. Freire⁴ (PQ) *. vnffreire@gmail.com

¹ Departamento de Química Analítica e Físico-Química, UFC, Campus do Pici, Bloco 940, 60455-960 Fortaleza, CE

² Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, UFC, Campus do Pici, 6041-970 Fortaleza, CE

³ Departamento de Bioquímica, ICBS, UFRGS, Ramiro Barcelos, 2600, 90035-003 Porto Alegre, RS

⁴ Departamento de Física, UFC, Campus do Pici, Bloco 922, 60455-960 Fortaleza, CE

Palavras Chave: *GluR2*, glutamato, AMPA, bioquímica quântica.

Introdução

A transmissão de impulsos nervosos é feita através das sinapses, envolvendo neurotransmissores e neuroreceptores. Os neuroreceptores glutamatérgicos (iGluRs) são importantes canais iônicos do sistema nervoso central. São encontrados em sinapses de excitação rápida e estão relacionados a funções cerebrais importantes como aprendizagem e memória. Os agonistas totais glutamato e AMPA, o agonista parcial kainato, e o antagonista DNQX foram co-cristalizados com o neuroreceptor iGluR2, tendo suas estruturas resolvidas com resolução de 1,9, 1,7, 1,6 e 1,9 Å, respectivamente¹. Estes dados permitiram que um estudo dos sítios de ligação destes neurotransmissores no iGluR2 fosse realizado no escopo da bioquímica quântica, cujos resultados são apresentados neste trabalho. Cálculos bioquímico quânticos foram realizados dentro da abordagem da teoria do funcional da densidade e com o esquema de fracionamento molecular com capas conjugadas para obtenção de uma descrição detalhada da energia total e de interação entre os resíduos no sítio de ligação do iGluR2, caracterizado pela distância de 5,5 Å, que envolve os neurotransmissores em foco.

Resultados e Discussão

Os sítios de ligação dos neurotransmissores e os principais resíduos envolvidos na ligação dos mesmos ao iGluR2 são apresentados na Figura 1.

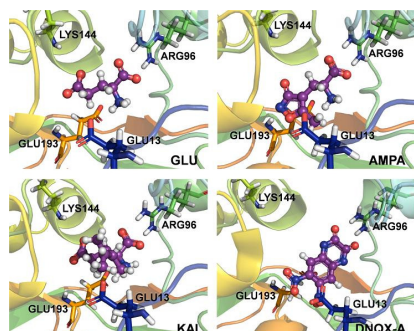


Figura 1. Sítios de ligação do glutamato, AMPA, kainato e DNQX no iGluR2.

34^ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química

O gráfico BIRD da energia de interação dos principais resíduos atrativos (Lys144, Arg92) e repulsivos (Glu193, Glu13) são apresentados na Figura 2.

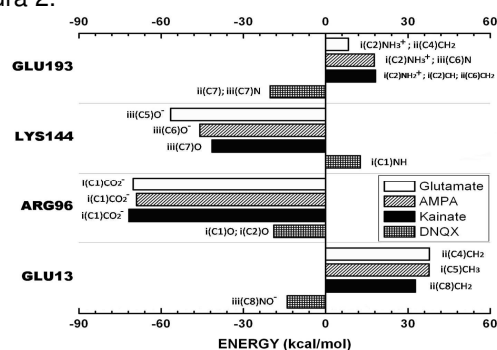


Figura 2. Energia de interação dos principais resíduos com glutamato, AMPA, kainato e DNQX.

A energia total da ligação os neurotransmissores ao sítio de ligação no iGluR2 é apresentado na Figura 3, a qual consegue explicar as respostas eletrofisiológicas semelhantes dos agonistas totais glutamato e AMPA, a parcialidade do agonista kainato, e a mais fraca resposta do antagonista DNQX.

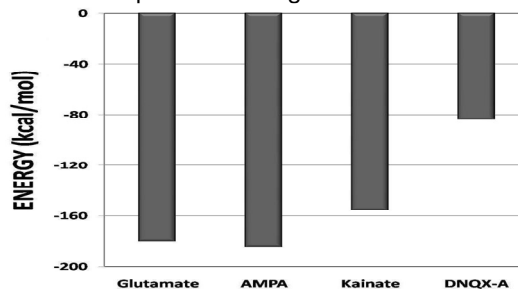


Figura 3. Energia total do glutamato, AMPA, kainato e DNQX no sítio de ligação do iGluR2.

Conclusões

Foi realizada a primeira descrição baseada na bioquímica quântica do mecanismo de ativação e antagonismo dos neurotransmissores glutamato, AMPA, kainato e DNQX no neuroreceptor iGluR2.

Agradecimentos e Referências

CAPES, CNPq, FUNCAP e FINEP

¹ Armstrong, N.; Gouaux, E., *Neuron* **2000**, 28, 165.