

文章编号:1674-2869(2019)01-0012-07

# 亚氨基哒嗪类衍生物对人与昆虫 GABA 受体的选择性研究

陈佳丽<sup>1,2</sup>, 翟 纳<sup>1,2</sup>, 陈 达<sup>1,2</sup>, 王秀美<sup>1,2</sup>, 田亚锋<sup>1,2</sup>, 郑小娇<sup>1,2</sup>, 刘根炎<sup>\*1,2</sup>

1. 武汉工程大学化工与制药学院, 湖北 武汉 430205;

2. 绿色化工过程教育部重点实验室(武汉工程大学), 湖北 武汉 430205

**摘 要:** 通过同源建模的方法构建了三种昆虫(家蝇、褐飞虱和斜纹夜蛾)的离子型 GABA 受体模型和人的  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  GABA 受体模型, 并经能量优化、动力学模拟和拉氏图分析验证了所建模型的稳定性与合理性。将 GABA 受体竞争性拮抗剂亚氨基哒嗪类衍生物分别与所构建模型进行分子对接研究其作用机理, 结果表明, 亚氨基哒嗪类衍生物在昆虫模型中的对接打分与生物活性测试结果基本吻合, 其与三种昆虫 GABA 受体的结合模式较人的 GABA 受体具有差异性和选择性。从分子层面预测和解释了昆虫 GABA 受体竞争性拮抗剂的选择性作用机理, 为研发高效、安全的新靶点杀虫剂提供了理论依据和新思路。

**关键词:** GABA 受体; 竞争性拮抗剂; 亚氨基哒嗪类衍生物; 分子对接; 选择性

**中图分类号:** S482.3      **文献标识码:** A      **doi:** 10.3969/j.issn.1674-2869.2019.01.002

## Selectivity of Iminopyridazine Derivatives for GABA Receptors in Human Being and Insects

CHEN Jiali<sup>1,2</sup>, ZHAI Na<sup>1,2</sup>, CHEN Da<sup>1,2</sup>, WANG Xiumei<sup>1,2</sup>, TIAN Yafeng<sup>1,2</sup>,  
ZHENG Xiaojiao<sup>1,2</sup>, LIU Genyan<sup>\*1,2</sup>

1. School of Chemical Engineering and Pharmacy, Wuhan Institute of Technology, Wuhan 430205, China;

2. Key Laboratory of Green Chemical Process (Wuhan Institute of Technology), Ministry of Education, Wuhan 430205, China

**Abstract:** The ionotropic GABA receptor (GABAR) models of three kinds of insects (*Musca domestica*, *Laodelphax striatellus* and *Spodopteralitura*) and the  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  GABAR model for human being were constructed by homology modeling. The stability and rationality of these models were verified by energy optimization, dynamic simulation, and Ramachandran graph analysis. The docking mechanisms of iminopyridazine derivatives as competitive antagonists of GABARs into the constructed models were investigated. The results indicated that the docking scores of the iminopyridazines in GABAR models of the insects were generally consistent with their bioactivities, while the binding patterns of iminopyridazines in GABARs of human being and insect were different. This study predicted and explained the selectivity of competitive antagonists of insect GABARs at the molecular level and the docking mechanism, providing the theoretical basis and new ideas for the development of new target insecticides with high efficiency and safety.

**Keywords:** GABA receptor; competitive antagonists; iminopyridazine derivatives; molecular docking; selectivity

收稿日期: 2018-09-20

基金项目: 国家自然科学基金(21807082); 湖北省自然科学基金(2017CFB121); 湖北省教育厅科学技术研究项目(Q20171503); 武汉工程大学大学生校长基金(2018006)

作者简介: 陈佳丽, 本科生。E-mail: 2420418147@qq.com

\*通讯作者: 刘根炎, 博士, 特聘教授, 硕士研究生导师。E-mail: liugenyan@wit.edu.cn

引文格式: 陈佳丽, 翟纳, 陈达, 等. 亚氨基哒嗪类衍生物对人与昆虫 GABA 受体的选择性研究[J]. 武汉工程大学学报, 2019, 41(1): 12-18, 24.

$\gamma$ -氨基丁酸( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA)是生物体神经系统中重要的抑制性传导递质,通过与两类 GABA 受体(离子型和代谢型)结合而发挥生理作用。GABA 受体是一种多功能的药物作用靶标,与诸多神经性疾病密切相关<sup>[1-2]</sup>。离子型 GABA 受体属于配体门控氯离子通道,是重要的杀虫剂作用靶标之一,如氟虫腈和林丹等均是作用于该受体的商品化农用杀虫剂<sup>[3-4]</sup>。因此,离子型 GABA 受体一直是相关领域的研究热点之一。

离子型 GABA 受体属于 Cys-loop 超家族的一员,一般由 5 个同源或异源的亚基构成。每个亚基含有 1 个较长的 N-端胞外区、4 个疏水的跨膜区(TM1-TM4)和 1 个胞内区<sup>[5]</sup>。GABA 的结合位点位于亲水的胞外区,第二跨膜区(TM2)的大多数氨基酸残基参与形成了离子通道。GABA 与受体结合后,离子通道打开,氯离子流入细胞内部,使细胞膜超极化,从而对生物体的神经传导产生抑制作用。2014 年,Miller 等<sup>[6]</sup>成功解析了人类 GABA 受体一个亚型( $\beta 3$ 同源五聚体)的三维结构,这一发现为 GABA 受体的研究提供了重要的科学依据。目前,19 个哺乳动物 GABA 受体的亚基已被鉴定<sup>[1]</sup>。对昆虫而言,至今只发现了 3 种亚基:RDL(resistance to dieldrin, RDL 亚基),GRD(glycine-like receptor, 过氨酸受体)和 LCCH3(ligand-gated chloride channel homologue 3, 配体门控氯离子通道同系物 3)<sup>[7-8]</sup>。研究表明,这三种亚基中只有 RDL 可以形成功能性的 GABA 门控氯离子通道<sup>[9]</sup>,因此昆虫 GABA 受体也被称为 RDL 受体。

传统作用于 GABA 受体的杀虫剂,均属于该受体的非竞争性拮抗剂<sup>[3]</sup>,能直接作用于离子孔道,阻滞氯离子内流,最终导致昆虫神经兴奋无法抑制而死亡。其中典型的芳基吡唑类杀虫剂氟虫腈自 20 世纪 90 年代成功上市后,得到了广泛应用,也引起了研究人员的广泛关注。但由于长期使用,多种害虫已对该类杀虫剂产生不同程度的抗药性<sup>[3-4, 10]</sup>。研究表明靶标 GABA 受体发生抗性突变是害虫产生抗性的主要机制之一,褐飞虱和小菜蛾等害虫 GABA 受体第二跨膜区的关键氨基酸会产生 A'2S 和 A'2N 等突变,从而使这些害虫对氟虫腈类杀虫剂产生数百倍的抗药性<sup>[4, 10]</sup>。GABA 受体竞争性拮抗剂与非竞争性拮抗剂具有相似的功能,均可使氯离子通道呈关闭状态,从而产生杀虫活性,但二者的结合位点和作用机制不同<sup>[11]</sup>。传统的非竞争性拮抗剂直接作用于跨膜区从而阻滞氯离子通道,而竞争性拮抗剂作用于胞外

区,与 GABA 竞争同一结合位点,使 GABA 无法达到作用位点而导致氯离子通道无法开启。因此, GABA 受体竞争性拮抗剂不会受现有抗药性机制的干扰,是研发高效新型杀虫剂的潜在对象。

目前关于昆虫 GABA 受体竞争性拮抗剂的报道较少。Gabazine 是大鼠 GABA<sub>A</sub>受体一个典型竞争性拮抗剂<sup>[12]</sup>,有报道证明 Gabazine 对昆虫 GABA 受体也具有一定的拮抗效应<sup>[13-15]</sup>。Ozoe 课题组发现在 Gabazine 吡嗪环的 3 位引入芳香基团会使其对昆虫 GABA 受体的竞争性拮抗活性明显增加<sup>[16-17]</sup>(图 1),但未见文献报道该类化合物的杀虫活性。Frølund 课题组设计并合成了多个系列的五元杂环类化合物,包括异噁唑类、异噻唑类和吡唑类等,实验结果证明这些化合物均是哺乳动物 GABA<sub>A</sub>受体竞争性拮抗剂<sup>[18-20]</sup>。除此之外, Rahman 等<sup>[17]</sup>研究发现氰基可能为吡嗪环 1 位羧酸的生物电子等排体。因此经过结构修饰的亚氨基吡嗪类衍生物有潜力开发为昆虫 GABA 受体竞争性拮抗剂的先导化合物。

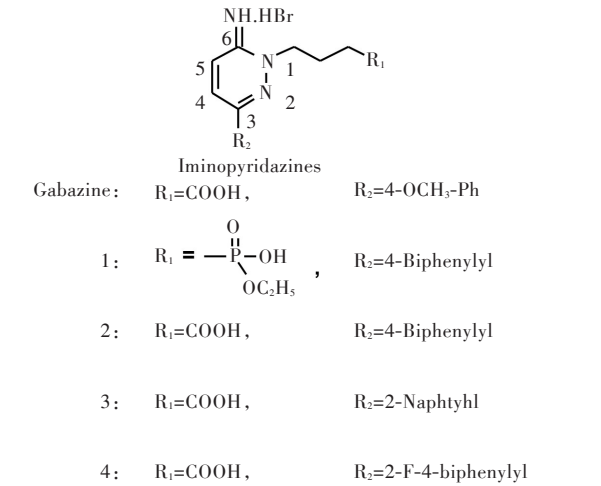


图1 Gabazine及其衍生物化学结构

Fig. 1 Chemical structures of gabazine and its derivatives

昆虫 GABA 受体的三维晶体结构还未见报道。本研究采用同源建模的方法,以人 GABA<sub>A</sub>  $\beta 3$  受体的晶体结构为模板,分别构建家蝇(*Musca domestica*)、褐飞虱(*Laodelphax striatellus*)和斜纹夜蛾(*Spodoptera litura*)的 RDL GABA 受体以及人(*Homo sapiens*)的  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  GABA 受体模型,然后将昆虫 GABA 受体竞争性拮抗剂亚氨基吡嗪类衍生物与所建模型进行对接,研究亚氨基吡嗪类衍生物与两种农业害虫、一种卫生害虫和一种哺乳动物 GABA 受体的结合模式和作用机理。我们期望从分子水平预测和阐释亚氨基吡嗪类衍生物在昆虫和哺乳动物的 GABA 受体中选择性机理,为研

发高效、低毒的作用于 GABA 受体的新型杀虫剂提供理论指导。

1 实验部分

本研究所涉及的分子模拟实验均使用 Windows 版 SYBYL-X 2.1 软件 (Tripos Inc., St. Louis, MO, USA) 完成。如未做特殊说明,所用参数均采用默认值。

1.1 目标序列和模板选择

为构建目标蛋白的三维模型,通过对 UniProtKB 数据库进行搜索,寻找到 3 种目标昆虫(家蝇、褐飞虱和斜纹夜蛾)和 1 种哺乳动物(人)的 GABA 受体的亚基序列,编号分别如下:1)家蝇 RDL 亚基序列编号 Q75NA5;2)褐飞虱 RDL 亚基序列编号 Q0ECT5;3)斜纹夜蛾 RDL 亚基序列编号 G8HS8;4)人 GABA 受体  $\alpha 1$  亚基序列编号 P14867,  $\beta 2$  亚基序列编号 P47870,  $\gamma 2$  亚基序列编号 P18507。

对 RCSB Protein Data Bank 数据库进行搜寻,未发现已经解析的家蝇等昆虫的 GABA 受体三维结构。因此本研究选用人  $GABA_A \beta 3$  受体的晶体结构(PDB ID:4COF)为模板,采用同源建模的方法分别构建家蝇、褐飞虱和斜纹夜蛾的 RDL GABA 受体及人  $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$  GABA 受体的三维模型。

1.2 构建亚基

利用 SYBYL-X 2.1 软件 Biopolymer 模块中的 Compare Sequence 功能,采用 Needleman & Wunsch 方法将 6 个目标亚基序列分别与人  $GABA_A \beta 3$  模板序列进行比对,得到序列比对的 6 个 MSF 文件。在 ORCHESTRAR 模块中导入 MSF 文件,通过构建和分析保守区、搜索并添加疏水环区、添加侧链、氢键优化等步骤分别完成每个目标亚基的构建。

1.3 组合模型

通过分析模板受体人  $GABA_A \beta 3$  受体的晶体结构可知,该蛋白是同源五聚的氯离子通道,在构建完成所需的目标亚基后,需通过 SYBYL-X 2.1 软件 Edit/Merge 模块将 3 种昆虫的 5 个亚基和模板受体 4COF 叠合后依次组成五聚的氯离子通道。由于人  $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$  GABA 受体并不是同源寡聚体,所以将人  $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$  GABA 受体与模板 4COF 进行比对,需要将前者的  $\alpha 1$ 、 $\beta 2$  和  $\gamma 2$  亚基分别叠合到 4COF 为模板的各个亚基上,以顺时针方向( $\beta 2$ )( $\gamma 2$ )( $\alpha 1$ )( $\beta 2$ )( $\gamma 2$ )组合构建人  $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$  GABA 受体(见图 2)。

1.4 模型优化

针对所构建的模型,采用能量优化与分子动

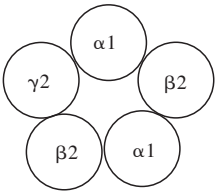


图 2 人  $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$  GABA 受体亚基排列的示意图  
Fig. 2 Schematic diagram of arrangement of human  $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$  GABA receptor subunits

力学两种方法对模型结构进行优化,以使各模型获得能量较稳定的构象。首先在 AMBER7 FF99 力场下,采用共轭梯度法对每个模型进行能量优化至连续两次能量梯度差小于  $0.005 \text{ kcal}/(\text{mol} \cdot \text{nm})$ 。在此基础上,使用 SYBYL-X 2.1 软件中内置的分子动力学模块 Dynamics 执行动力学模拟,具体参数为:NPT 模式,温度 300 K,压力 101 325 Pa,步长 1 fs,每 2.5 ps 取样一次,总时长为 500 ps。

1.5 分子对接

运用 SYBYL-X 2.1 软件中的 Surflex-Docking 模块,自定义氨基酸残基模式确定受体结合口袋,其中原型分子 (protomol) 为结合口袋,参数 Bloat 值和 Threshold 值确定结合口袋的形状及大小。将 5 个亚氨基哒嗪类衍生物(见图 1)分别与模建得到的家蝇、褐飞虱和斜纹夜蛾的 RDL GABA 受体及人的  $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$  GABA 受体的三维模型进行分子对接,分析昆虫和哺乳动物 GABA 受体正构位点与其竞争性拮抗剂亚氨基哒嗪类衍生物的结合模式。

2 结果与讨论

2.1 同源建模

通过序列同源性比对,我们可以发现目标蛋白的各亚基序列与模板蛋白  $\beta 3$  序列亚基同源性较高,模板 4COF 每条链与 3 种昆虫的 RDL 亚基和人 GABA 受体的  $\alpha 1$ 、 $\beta 2$ 、 $\gamma 2$  亚基序列一致性均大于 40%。通常来说,模建蛋白序列与构建的目标蛋白序列一致性大于 30% 时,通过同源模建方法就可以获得较为可靠的目标蛋白三维结构模型。因此,在本研究中,针对同源模建家蝇、褐飞虱、斜纹夜蛾的 RDL GABA 受体和人的  $\alpha 1 \beta 2 \gamma 2$  GABA 受体所选取的人  $GABA_A \beta 3$  受体作为模板是合理的。

模板蛋白人  $GABA_A \beta 3$  受体为 5 个同源亚基组成的氯离子通道,因而以其为模板构建 3 种昆虫 GABA 受体结构模型时需要将模板蛋白进行拆分,取得每一条模板受体亚基。再分别与 3 种昆虫 RDL GABA 受体亚基序列进行 1 次序列比对,模建



得到每条亚基,然后将模建得到的亚基分别与模板蛋白的亚基进行叠合,组合成最终的蛋白模型,如图3所示。人 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  GABA受体则需要分别对 $\alpha 1$ 、 $\beta 2$ 和 $\gamma 2$ 亚基进行序列比对,再将模建所得的各亚基按顺时针方向(图2)分别叠合到模板蛋白的亚基上,组合成为人 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  GABA受体结构模型,见图3(d)。

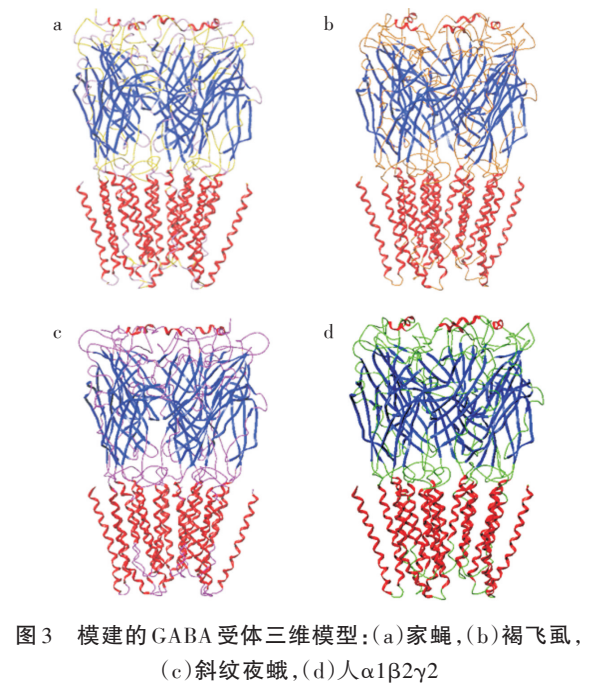


图3 模建的GABA受体三维模型:(a)家蝇,(b)褐飞虱,(c)斜纹夜蛾,(d)人 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$

Fig. 3 Three-dimensional models of constructed GABA receptors: (a)housefly, (b)small brown planthopper, (c) common cutworm, (d)human  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$

在能量优化方面,利用SYBYL-X 2.1软件中内置的分子动力学模块Dynamics对所构建的4个受体模型分别进行了500 ps的分子动力学模拟。所构建的家蝇和褐飞虱GABA受体模型在开始的80 ps内能量变化较大,在随后的420 ps能量趋于稳定化,波幅较稳定,基本稳定于1 700 kcal/mol和1 900 kcal/mol左右[图4(a),4(b)];所构建的斜纹夜蛾GABA受体模型在开始的60 ps内能量快速下降,在接下来的450 ps能量波幅趋于稳定,最后能量基本稳定在1 800 kcal/mol左右[图4(c)];所构建的人 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  GABA受体模型能量在开始的100 ps内下降非常迅速,在随后的200 ps缓慢下降,在350 ps后趋于平稳状态,基本能量稳定在1 500 kcal/mol[图4(d)]。这表明,所构建的4个受体模型能量上合理且均较稳定。

在构象变化方面,在动力学模拟的最初阶段,家蝇、褐飞虱、斜纹夜蛾和人GABA受体的三维结构骨架原子的位置相对于模型最初构象的均方根

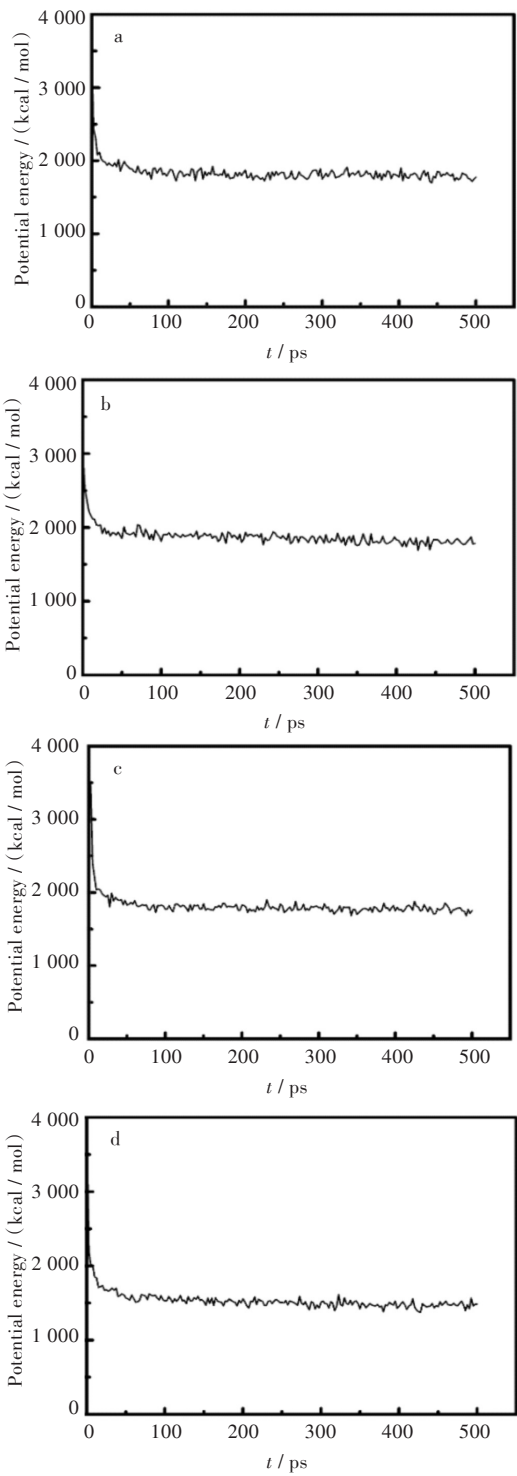


图4 GABA受体模型分子动力学能量-时间图:  
(a)家蝇,(b)褐飞虱,(c)斜纹夜蛾,(d)人 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$

Fig. 4 Plot of potential energies of GABA receptor models versus simulation time for 500 ps molecular dynamics: (a)housefly, (b)small brown planthopper, (c) common cutworm, (d) human  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$

差值逐渐上升,约350 ps之后,RMSD(Root-Mean-Square Deviation)值分别稳定在0.41、0.75、0.44 nm和0.55 nm左右(图5),表明体系已趋于稳定,这进一步说明了该模型在结构上的合理性。

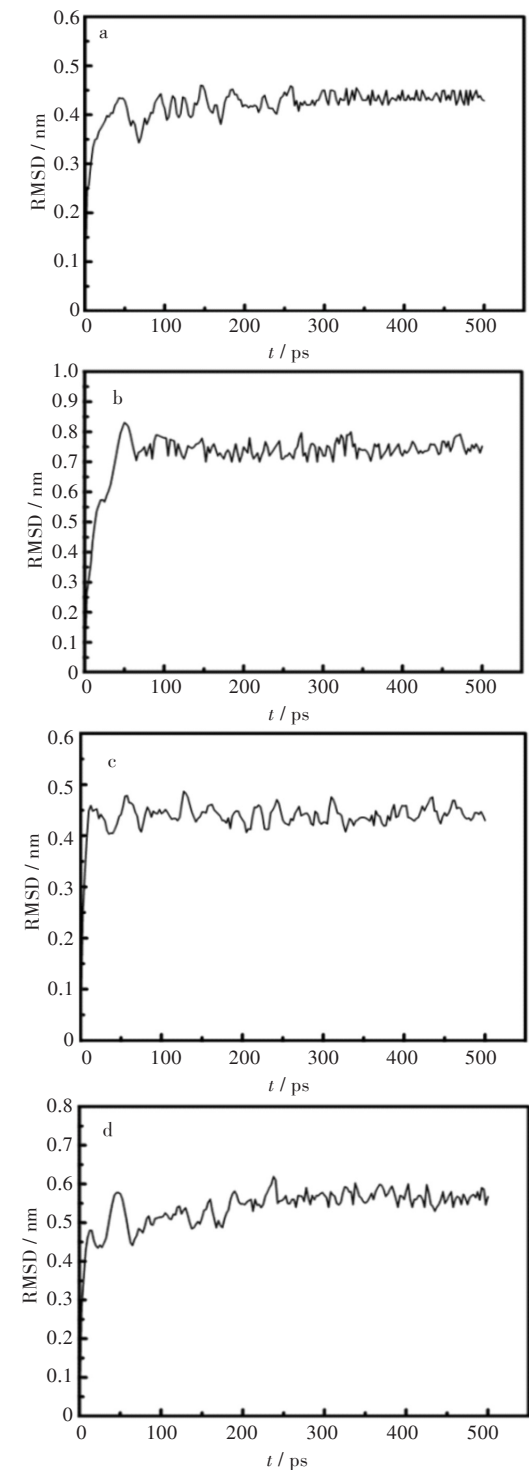


图 5 GABA 受体模型 500 ps 分子动力学 RMSD-时间图：  
(a)家蝇,(b)褐飞虱,(c)斜纹夜蛾,(d)人 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$

Fig. 5 Plot of RMSDs of GABA receptor models versus the simulation time for 500 ps molecular dynamics :  
(a)housefly, (b)small brown planthopper,  
(c)common cutworm, (d)human  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$

运用 SYBYL/ProTable 模块内拉氏图对所得模型 的 构 象 进 行 进 一 步 验 证 (图 6)。家 蝇、褐 飞 虱、斜 纹 夜 蛾 和 人 受 体 结 构 模 型 的 拉 氏 图 分 别 如 图 6(a), 6(b), 6(c) 和 6(d) 所 示。由 图 6 可 知, 在 模 建 的 4 种 GABA 受 体 结 构 模 型 中, 超 过 99% 的 氮

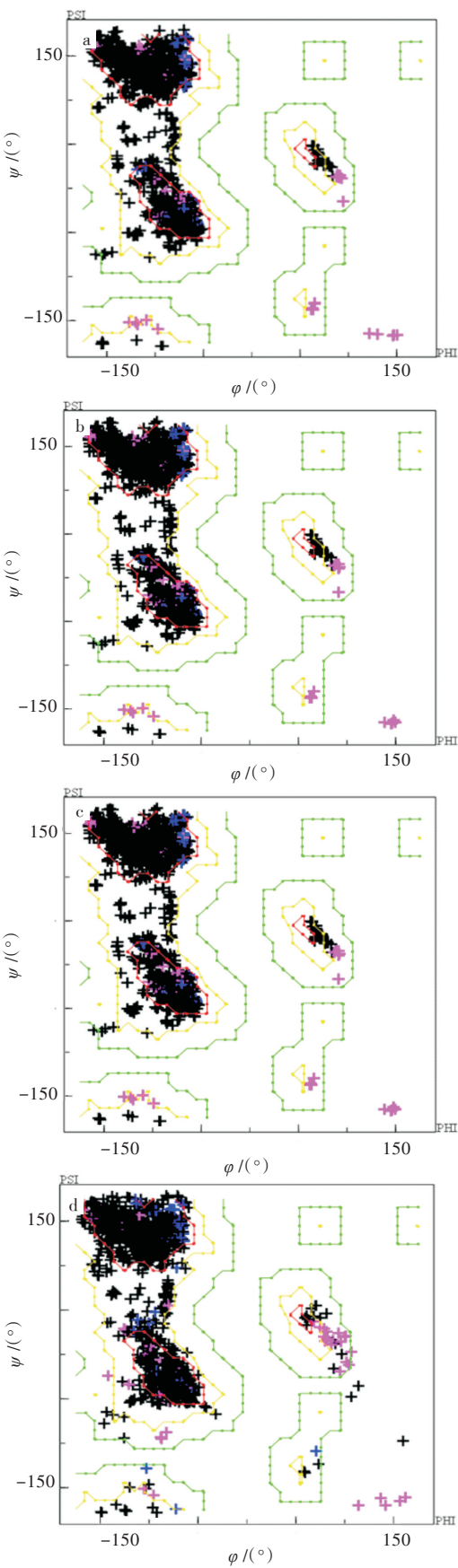


图 6 GABA 受体模型氨基酸 Ramachandran 图：  
(a),家蝇,(b)褐飞虱,(c)斜纹夜蛾,(d)人 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$

Fig. 6 Ramachandran graph of GABA receptor models:  
(a)housefly, (b)small brown planthoppe,  
(c)common cutworm, (d) human  $\alpha 1\beta 2\gamma 2$

基酸残基均处于允许区域内,这验证了4个受体模型的可靠性。

2.2 分子对接

根据文献报道,GABA受体竞争性拮抗剂的结合区域位于膜外区的正构位点,一般由6个loop区(A-F)的氨基酸残基构成。由于本研究中所构建目标蛋白的序列不同,结合位点的氨基酸残基也存在一定的差异。对各个受体序列和模型进行分析,对接位点的关键氨基酸总结如下。

1) 家蝇和褐飞虱:Phe90(loop A)、Glu148(loop B)、Phe150(loop B)、Ser149(loop B)、Tyr198(loop C)、Tyr53(loop D)、Arg55(loop D)。

2) 斜纹夜蛾:Phe88(loop A)、Glu146(loop B)、Ser14(loop B)、Phe148(loop B)、Tyr196(loop C)、Arg198(loop C)、Tyr51(loop D)、Arg53(loop D)。

3) 人:Phe89(loop A)、Glu146(loop B)、Ser147(loop B)、Tyr196(loop C)、Arg198(loop C)、Tyr53(loop D)。

本研究采用SYBYL-X 2.1软件C\_score模块对亚氨基吡嗪类衍生物与所建模的4个GABA受体对接结果分别进行评价打分。如表1所示,在家蝇和褐飞虱GABA受体中,相对Gabazine而言,化合物1-4的对接打分均有所提高,这表明在Gabazine吡嗪环的3位引入芳香基团有助于提高该类化合物对昆虫受体的拮抗活性。其中,化合物3(4-[3-(2-萘基)-1,6-二氢-6-亚氨基吡嗪基]丁酸氢溴酸盐)在三种昆虫受体中的打分均最高,这一结果与Rahman等<sup>[16-17]</sup>的活性测试结果基本一致。此外,所有亚氨基吡嗪类衍生物(1-4)与三种昆虫GABA受体的对接打分均高于与人 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  GABA受体的对接打分,这表明亚氨基吡嗪类衍生物在哺乳动物和昆虫GABA受体之间作用具有差异性,对昆虫选择性更好。化合物3与对人 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  GABA受体的对接得分最低为3.49,这表明化合物3与人 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  GABA受体的结合不够稳定。

以亚氨基吡嗪类衍生物具有最高对接分数的化合物3为例,分析其与三种昆虫RDL GABA受体及人 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$  GABA受体模型正构位点的结合模式,具体结果如图7所示。从对接模式来看,化合物3都是垂直插入三种昆虫GABA受体的正构位点,这与文献中所报道的GABA受体竞争性拮抗剂结合模式基本符合<sup>[14-17]</sup>。化合物3与三种昆虫GABA受体对接构象差别较小,具有较相似的结合模式。以家蝇GABA受体与化合物3相互作用的结合模式为例,如图7(a)所示,化合物3的吡嗪环1位取代的丁酸羰基O原子可以和loop C中Thr194侧链上的羟基H原子形成较稳定的氢键;loop B中的Phe150的骨架羰基O原子作为氢键受体,与化合物3中6位取代的亚氨基H形成氢键,氢键距离为0.178 nm,作用较强。化合物3在斜纹夜蛾和褐飞虱GABA受体的作用位点也可形成相似的氢键作用[图7(b)和7(c)]。除了氢键作用外,化合物3中吡嗪环3位(R<sub>2</sub>)取代的2-萘基与loop D中的Tyr53中的苯环产生较强的 $\pi$ - $\pi$ 堆积作用,这也与Rahman等<sup>[16]</sup>报道的结论相吻合。Rahman等<sup>[16-17]</sup>的研究表明在吡嗪环的3位引入2-萘基时,所得衍生物在100  $\mu$ mol/L时,对褐飞虱、斜纹夜蛾和家蝇的GABA受体均表现出较好的拮抗活性。综上,本研究中所发现的 $\pi$ - $\pi$ 堆积作用可能是化合物3对昆虫GABA受体产生竞争性拮抗作用的关键之一。此外,loop D中的Arg55侧链带一定的正电性,化合物3中1位取代的羧基带有负电,二者之间可以产生静电作用,loop A中的Phe90和loop C中的Tyr198可与化合物3产生较强的疏水作用,这与LIU等<sup>[14-15]</sup>文献中报道的一致。

在与人的GABA受体模型对接中,笔者发现特征氨基酸残基Arg55、Tyr148、Tyr196和Ser192和化合物3的距离较远,未形成氢键作用,也未发现特征的 $\pi$ - $\pi$ 堆积作用(图7d)。此外,化合物3与昆虫GABA受体的对接打分是与人GABA受体对接打分的2倍及以上(表1),说明其与昆虫GABA受体结合更稳定。化合物3与家蝇、褐飞虱和斜纹夜蛾GABA受体较稳定的结合模式,可以从一定程度上解释其与昆虫GABA受体的结合具有靶标专一性,表明该类对昆虫与哺乳动物GABA受体具有一定的选择性。

表1 亚氨基吡嗪类衍生物与四种 GABA 受体模型的对接打分

Tab. 1 Docking scores of the iminopyridazines in four GABA receptor models				
化合物	家蝇	褐飞虱	斜纹夜蛾	人 $\alpha 1\beta 2\gamma 2$
Gabazine	5.05	7.55	6.59	6.02
1	6.45	8.11	7.81	5.22
2	6.76	8.61	6.11	4.99
3	7.15	8.67	7.83	3.49
4	6.20	8.03	6.51	5.42



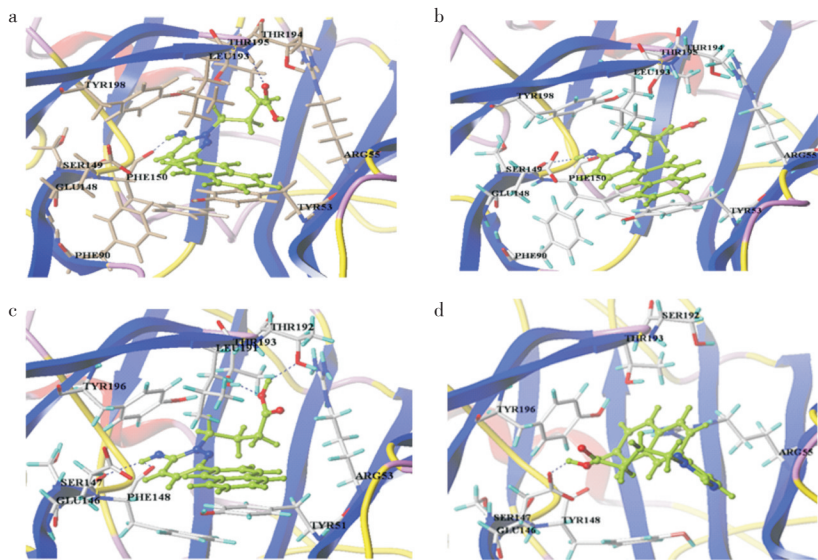


图 7 化合物 3 与所构建 GABA 受体模型的分子对接:(a)家蝇,(b)褐飞虱,(c)斜纹夜蛾,(d)人α1β2γ2

Fig. 7 Docking results of compound 3 into the constructed GABA receptor models:  
(a) housefly, (b) small brown planthopper, (c) common cutworm, (d)human α1β2γ2

3 结 语

本论文以人 GABA<sub>A</sub> β3 受体的晶体结构为模板,通过同源模建的方法,分别构建了 2 种农业害虫(褐飞虱和斜纹夜蛾)、1 种卫生害虫(家蝇)和 1 种哺乳动物(人)的离子型 GABA 受体的三维结构模型,且经能量优化、分子动力学、拉氏图验证了所有模型的稳定性和合理性。利用分子对接方法,研究了 GABA 受体竞争性拮抗剂亚氨基吡嗪类衍生物与所构建模型的结合模式和作用机理。结果表明亚氨基吡嗪类衍生物与 3 种昆虫 GABA 受体对接打分趋势基本一致,均高于其与人 GABA 受体的对接打分。亚氨基吡嗪类衍生物的芳香基团可能和昆虫 GABA 受体中结合位点 loop D 区域的 Tyr 形成π-π堆积作用,从而增强其结合能力,这有可能是亚氨基吡嗪类衍生物对昆虫和哺乳动物具有选择性的关键因素之一。本研究从分子水平上预测和阐释了昆虫 GABA 受体竞争性拮抗剂对昆虫和哺乳动物具有选择性的原因,可以为设计新型竞争性拮抗剂苗头化合物提供新思路,为研发安全、高效的新型农药研发提供理论指导。

参考文献

[1] CHUA H C, CHEBIB M. GABA<sub>A</sub> receptors and the diversity in their structure and pharmacology [J]. Advances in Pharmacology, 2017, 79: 1–34.  
[2] HEANEY C F, KINNEY J W. Role of GABA<sub>B</sub> receptors in learning and memory and neurological disorders [J].

Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2016, 63: 1–28.  
[3] CASIDA J E, DURKIN K A. Novel GABA receptor pesticide targets [J]. Pesticide Biochemistry & Physiology, 2015, 121: 22–30.  
[4] BUCKINGHAM SD, IHARA M, SATTELLE DB, et al. Mechanisms of action, resistance and toxicity of insecticides targeting GABA receptors [J]. Current Medicinal Chemistry, 2017, 24(27): 2935–2945.  
[5] MILLER P S, SMART T G. Binding, activation and modulation of Cys-loop receptors [J]. Trends in Pharmacological Sciences, 2010, 31(4): 161–174.  
[6] MILLER P S, ARICESCU A R. Crystal structure of a human GABA<sub>A</sub> receptor [J]. Nature, 2014, 512 (7514): 270–275.  
[7] BLOOMQUIST J R. Chloride channels as tools for developing selective insecticides [J]. Archives of Insect Biochemistry & Physiology, 2003, 54(4): 145–156.  
[8] FFRENCH-CONSTANT R H, WILLIAMSON M S, DAVIESTGE, et al. Ion channels as insecticide targets [J]. Journal of Neurogenetics, 2016, 30: 163–177.  
[9] THOMPSON M, STEICHEN J C, FFRENCH-CONSTANT R H. Conservation of cyclodiene insecticide resistance-associated mutations in insects [J]. Insect Molecular Biology, 2010, 2(3): 149–154.  
[10] NAKAO T. Mechanisms of resistance to insecticides targeting RDL GABA receptors in planthoppers [J]. Neurotoxicology, 2016, 60(2): 293–298.