

Н. А. Денисович, В. А. Езерский

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АФФИННОСТИ ДОНЕПЕЗИЛА И ЕГО
МОДИФИЦИРОВАННЫХ АНАЛОГОВ К σ 1-РЕЦЕПТОРАМ**

Научный руководитель: канд. хим. наук, доц. Ф. Ф. Лахвич

Кафедра биоорганической химии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

N. A. Denisovich, V. A. Ezersky

**A COMPARATIVE ANALYSIS OF THE AFFINITY OF DONEPEZIL AND ITS
MODIFIED ANALOGUES TO σ 1 RECEPTORS**

Supervisor: Ph.D. in Chemistry, associate professor T. T. Lakhvich

Department of Bioorganic chemistry,

Belarusian State Medical University, Minsk

Резюме. В данной работе изучена зависимость структура-активность модификаций донепезила по отношению к сигма-1 рецептору при помощи молекулярного докинга.

Ключевые слова: донепезил, сигма-1 рецептор, молекулярный докинг, нейродегенеративные заболевания.

Resume. Structure-activity relationship of modified donepezil derivatives in interaction with Sigma-1 receptors has been studied *in silico*.

Keywords: donepezil, sigma-1 receptor, molecular docking, neurodegenerative diseases.

Актуальность. σ 1-рецепторы представляют собой самостоятельный класс внутриклеточных рецепторов, которые локализуются преимущественно в эндоплазматическом ретикулуме и имеют два трансмембранных сегмента (домена), представляющие собой простые полипептиды, состоящий из 223 остатков аминокислот. Предполагается, что эти домены являются местами связывания с лигандами [1].

Сигма-рецепторы широко представлены в организме человека, в том числе в различных структурах ЦНС. Рецепторы экспрессируются как глией, так и нейронами. Максимум сигма1-рецепторов обнаружен в: гиппокампе, зубчатой извилине, гипоталамусе, обонятельных луковицах, некоторых корковых слоях, черной субстанции, красном ядре, заднем шве. Их концентрация особенно высока в зонах, ответственных за память, эмоции, сенсорное (болевое) восприятие и тонкую моторику.

Сигма-1 рецепторы регулируют различные ионные каналы, включая кальциевые каналы, NMDA-рецепторы, обеспечивают правильный фолдинг, высвобождение различных нейромедиаторов, образование нейритов и синапсов. С различной степенью аффинности σ 1-рецепторы связываются с широким спектром лигандов различных структурных классов с различным терапевтическим эффектом. Высокая аффинность к σ 1-рецепторам может играть важную роль в механизме действия некоторых противопаркинсонических, антихолинэстеразных, нейротропных препаратов, в частности амантадина, донепезила, мемантина [2].

Цель: дизайн и сравнительный анализ модификаций донепезила, являющихся агонистами σ 1-рецептора, обладающих большим аффинитетом к выше упомянутому белку.

Задачи:

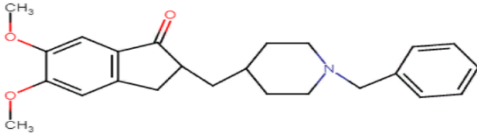
1. Дизайн модификаций донепезила, являющихся агонистами $\sigma 1$ -рецептора.
2. Докинг предложенных соединений с $\sigma 1$ -белком.
3. Изучение зависимости структура-активность (прочность связи белок-лиганд) на основе полученных данных.
4. Выбор наиболее перспективных структур потенциальных средств лечения и купирования нейродегенеративных заболеваний на основании полученных данных.

Материалы и методы. Исследование взаимодействия данного рецептора с лигандами *in silico* (молекулярный докинг) проводилось при помощи сервиса Dockingserver. Выбор белка-рецептора проведен из банка данных 3D структур белков и нуклеиновых кислот Protein Data Bank (PDB). Структура лигандов была создана при помощи специализированного химического программного обеспечения Chem Office.

Результаты и их обсуждение. В устойчивом состоянии сигма-1 рецепторы формируют комплекс с другим молекулярным шапероном BiP. Данный комплекс является неактивным. Но снижение Ca^{2+} в эндоплазматическом ретикулуме способствует распаду комплекса и переходу сигма1-рецептора в активное состояние (статус активного шаперона). Активированные сигма-1 рецепторы соединяются с инозитол 1-4-5 трифосфатными (IP3) рецепторами. IP3 -рецепторы — крайне нестабильный протеин, который легко распадается под влиянием протеаз, но соединение с сигма1-рецепторами стабилизирует его. В результате формирования этой «системы» Ca^{2+} -поток устремляется в митохондрии через вольтаж-зависимые анионные каналы. Вход Ca^{2+} в митохондрии клетки активирует интрамитохондриальный цикл трикарбоновых кислот, что в свою очередь индуцирует клеточный гиперметаболизм. В конечном итоге сигма-1 рецепторы выступают как регулятор продукции АТФ и биоэнергетики клетки. Результатом активации сигма1- рецепторов и последующих сложных клеточных реакций является нейропротективный эффект и аксональный рост. Таким образом, мы можем рассматривать эффекты сигма-1 рецепторов через регуляцию биоэнергетики клетки, что предполагает их участие в различных нейропсихиатрических заболеваниях[1,3].

Был проведен пилотный докинг донепезила (таблица 1).

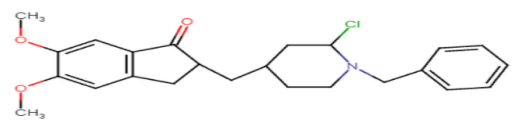
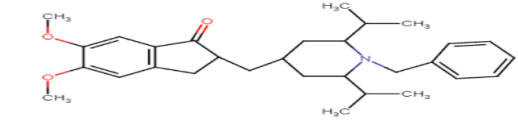
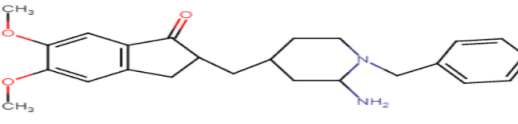
Табл. 1. Результаты докинга донепезила

Структура препарата	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
	-10.72 kcal/mol	13.81 nM

На основании полученных данных были определены активные центры и смоделированы его модификации, предположительно обладающие большим аффинитетом к сигма-1 рецептору. Модифицированные структуры были разделены на группы по активным центрам, в которые были внесены изменения.

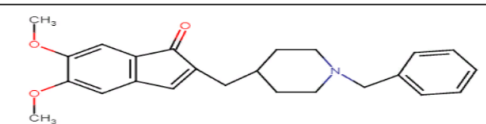
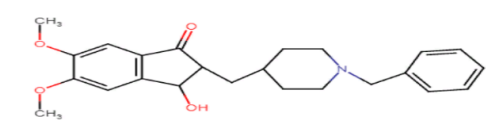
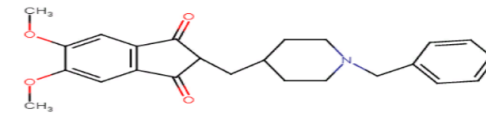
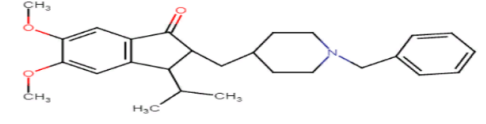
В первой группе модификаций изменения были внесены в пиперидиновый цикл в составе исходного вещества (таблица 2).

Табл. 2. Результаты докинга 1-й группый соединений

Структура лиганда	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
	-11.50 kcal/mol	3.75 nM
	-12.62 kcal/mol	564.66 pM
	-12.71 kcal/mol	485.83 pM

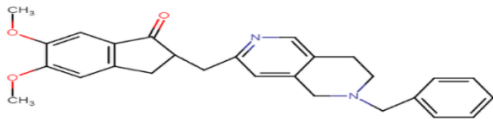
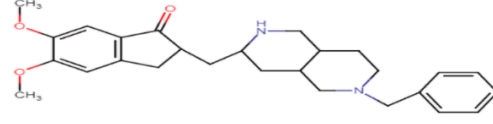
Во второй группе модификаций изменения были внесены в циклопентеноновую группу (таблица 3).

Табл. 3. Результаты докинга 2-й группы соединений

Структура лиганда	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
	-11.13 kcal/mol	6.97 nM
	-11.74 kcal/mol	2.46 nM
	-11.96 kcal/mol	1.70 nM
	-12.73 kcal/mol	465.50 pM

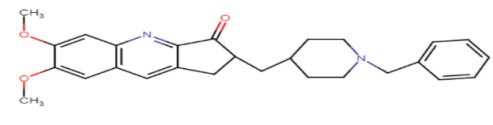
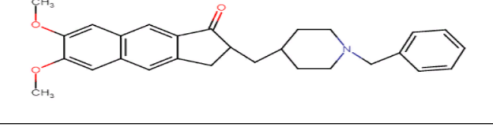
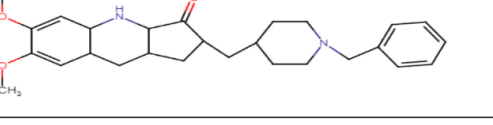
В третьей группе были включены различные циклы рядом с пиперидиновым циклом (таблица 4).

Табл. 4. Результаты докинга 3-й группы веществ

Структура лиганда	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
	-13.14 kcal/mol	234.61 pM
	-15.11 kcal/mol	8.43 pM

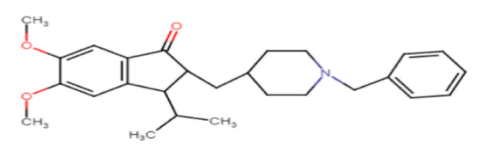
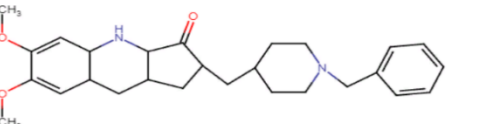
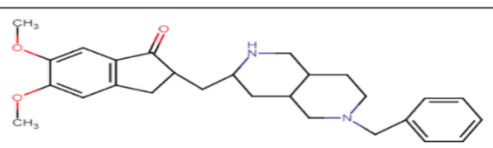
В четвертой группе были включены различные циклы между циклопентеноновой группой и диметоксициклогексадиеновой группой (таблица 5).

Табл. 5. Результаты докинга 4-й группы веществ

Структура лиганда	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
	-12.97 kcal/mol	310.25 pM
	-13.02 kcal/mol	284.33 pM
	-13.65 kcal/mol	99.40 pM

Из всех предложенных нами структур наиболее перспективными веществами являются приведенные ниже структуры.

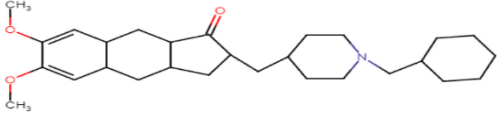
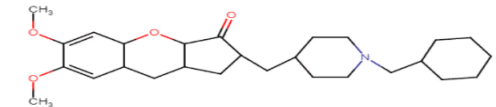
Табл. 6. Результаты докинга наиболее перспективных структур

Структура лиганда	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
	-12.73 kcal/mol	465.50 pM
	-13.65 kcal/mol	99.40 pM
	-15.11 kcal/mol	8.43 pM

В ходе работы по ошибке были проверены приведенные ниже структуры,

которые также обладают высоким аффинитетом к исследуемому белку.

Табл. 7. Докинг соединений совершенный по ошибке

Структура лиганда	Свободная энергия связывания	Константа ингибирования
	-14.71 kcal/mol	16.63 pM
	-14.11 kcal/mol	45.71 pM

Выводы:

1. На основе проведенного докинга аналогов донепезила предложена модель изучения их аффинности к $\sigma 1$ -рецептору.

2. Установлена зависимость структура-активность (прочности связи белок-лиганд) донепезила и его аналогов по отношению к $\sigma 1$ -белку: наибольшей активностью обладают производные донепезила с небольшими алкилами, которые образуют гидрофобные связи и не создают стерических препятствий, и модификации, содержащие пиперидиновый цикл.

3. Предложены соединения-кандидаты для дальнейшего изучения.

Литература

1. Pharmacology and therapeutic potential of sigma1 receptor ligands / E.J. Cobos, J.M. Entrena, F.R. Nieto et al. // *Current Neuropharmacology*. – 2008. - № 6. – P. 344—366.

2. Tangui Maurice, Protection by sigma-1 receptor agonists is synergic with donepezil, but not with memantine, in a mouse model of amyloid-induced memory impairments [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2015.09.020>.

3. Kenji, H. Activation of sigma-1 receptor chaperone in the treatment of neuropsychiatric diseases and its clinical implication [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2014.11.010>.

4. Езерский, В. А. Сравнительный анализ аффинности лекарственных препаратов и их модификаций к $\sigma 1$ -рецепторам / Езерский В. А., Денисович Н. А. // Сборник материалов научно-практических конференций: тез. конф., научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы современной медицины». – Минск, 2019.- С. 156.