

## РОЛЬ ГАЛОГЕНОВОЙ СВЯЗИ В СРОДСТВЕ СУВОРЕКСАНТА И ЕГО СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ К ГИПОКРЕТИНОВЫМ РЕЦЕПТОРАМ

Терлецкая В.А., Лахвич Ф.Ф.

Белорусский государственный медицинский университет,  
кафедра биоорганической химии, г. Минск

**Ключевые слова:** галогеновая связь, молекулярный докинг, гипокретиновые рецепторы, снотворные средства, Суворексант.

**Резюме:** в исследовании *in silico* определены параметры влияния галогеновой связи (зависимость свободной энергии связывания, константа ингибирования, площадь взаимодействия от угла, длины и энергии галогеновой связи) на аффинность Суворексанта и его структурных аналогов к гипокретиновым рецепторам 2-го типа. Докинг проведён для рН 7,0 (рН большинства клеток) и 7,4 (рН артериальной крови).

**Resume:** the *in silico* study has determined the parameters of the effect of the halogen bond (relationship between free binding energy, inhibition constant, interaction area and the angle, length and energy of a halogen bond) on the affinity of Suvorexant and its structural analogues to type 2 hypocretin receptors. Docking was carried out for pH 7.0 and 7.4 (arterial blood pH).

**Актуальность.** Для лечения бессонницы применяют агонисты бензодиазепиновых рецепторов, седативные лекарственные средства (ЛС) и агонисты мелатониновых рецепторов, приём которых сопровождается рядом побочных эффектов. Молекула Суворексанта, антагониста гипокретиновых рецепторов, вызывающая сравнительно немного побочных эффектов, содержит атом хлора, который образует галогеновую связь. В литературе отсутствуют ссылки на исследование вклада галогеновой связи в аффинитет Суворексанта и его аналогов к гипокретиновым рецепторам, что определяет актуальность данной работы.

**Цель:** выявить производные Суворексанта с наименьшей  $\Delta G$  связи, минимальной константой ингибирования и наибольшей площадью поверхности взаимодействия при различных рН при варьировании длины, силы и угла галогеновой связи.

**Задачи:** 1. Проанализировать  $\Delta G$ , константу ингибирования и площадь свободной поверхности структурных аналогов Суворексанта с гипокретиновым рецептором-2; 2. Вычислить процентный вклад галогеновой и других связей в  $\Delta G$ ; 3. Установить корреляцию между углом и длиной галогеновой связи и параметрами связывания при рН 7,0 и 7,4.

**Материал и методы.** Пространственная структура нейропептида ОХ-2 загружена из Protein Data Bank. Количественная оценка взаимодействия лиганд-рецептор проведена *in silico* (dockingserver.com). Статистическая оценка результатов проведена с помощью общепринятых методов математической статистики. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

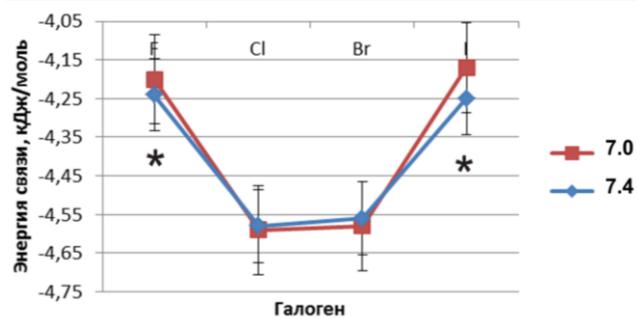
**Результаты и их обсуждение.** При рН 7,0 наименьшую  $\Delta G$  показал незамещенный Суворексант ( $\Delta G_{\text{cp}} = -4,59$  ккал/моль;  $\Delta G_{\text{min}} = -5,47$  ккал/моль;  $\Delta G_{\text{max}} = -4,33$  ккал/моль), наибольшую – его I-производное ( $\Delta G_{\text{cp}} = -4,17$  ккал/моль;  $\Delta G_{\text{min}} = -4,61$  ккал/моль;  $\Delta G_{\text{max}} = -3,77$  ккал/моль). Наибольшая площадь взаимодействия с ре-

цептором отмечена у Суворексанта ( $S_{cp}=610,66 \text{ A}^2$ ,  $S_{max}=668,82 \text{ A}^2$ ;  $S_{min}=517,09 \text{ A}^2$ ), наименьшая – у его I-производного ( $S_{cp}=570,19 \text{ A}^2$ ,  $S_{max}=614,18 \text{ A}^2$ ,  $S_{min}=512,35 \text{ A}^2$ ). Минимальная константа ингибирования зарегистрирована у Br-производного ( $K_{cp}=459,27 \text{ нмоль}$ ,  $K_{min}=289,07 \text{ нмоль}$ ,  $K_{max}=875,04 \text{ нмоль}$ ), максимальная – у I-производного ( $K_{cp}=991,34 \text{ нмоль}$ ,  $K_{min}=419,20 \text{ нмоль}$ ,  $K_{max}=1750,00 \text{ нмоль}$ ). При pH 7,4 наименьшую  $\Delta G$  показал Суворексант ( $\Delta G_{cp}=-4,58 \text{ ккал/моль}$ ;  $\Delta G_{min}=-5,44 \text{ ккал/моль}$ ;  $\Delta G_{max}=-3,80 \text{ ккал/моль}$ ), наибольшую – его F-производное ( $\Delta G_{cp}=-4,24 \text{ ккал/моль}$ ;  $\Delta G_{min}=-4,57 \text{ ккал/моль}$ ;  $\Delta G_{max}=-3,86 \text{ ккал/моль}$ ). Наибольшая площадь взаимодействия с рецептором отмечена у Суворексанта ( $S_{cp}=606,07 \text{ A}^2$ ,  $S_{max}=633,05 \text{ A}^2$ ;  $S_{min}=565,68 \text{ A}^2$ ), наименьшая – у его F-производного ( $S_{cp}=580,53 \text{ A}^2$ ,  $S_{max}=641,23 \text{ A}^2$ ,  $S_{min}=521,37 \text{ A}^2$ ). Минимальная константа ингибирования зарегистрирована у Суворексанта ( $K_{cp}=587,23 \text{ нмоль}$ ,  $K_{min}=103,11 \text{ нмоль}$ ,  $K_{max}=1630,00 \text{ нмоль}$ ), максимальная – у F-производного ( $K_{cp}=825,22 \text{ нмоль}$ ,  $K_{min}=445,48 \text{ нмоль}$ ,  $K_{max}=1470,00 \text{ нмоль}$ ). Br-производное при pH 7,4, в отличие от pH 7,0, образует галогеновую связь, однако с небольшой энергией ( $\Delta G=-0,13 \text{ ккал/моль}$ ). У I-производного галогеновая связь не образовалась, при этом данный структурный аналоги демонстрируют наихудшие параметры связывания (таблица 1).

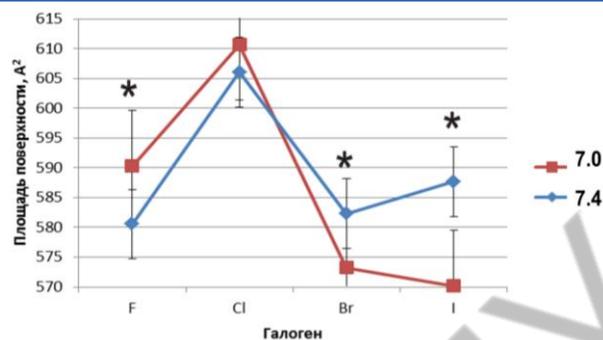
**Табл.1.** Параметры для Суворексанта и его аналогов при pH 7,0 (OX-1), \* — статистически значимое различие с Суворексантом

В-во:	$\Delta G_{cp}$ , ккал/моль		$\Delta G_{гал}$ , ккал/моль		Ki, нмоль		Scp, A <sup>2</sup>	
	pH 7.0	pH 7.4	pH 7.0	pH 7.4	pH 7.0	pH 7.4	pH 7.0	pH 7.4
СуvF	-4,20*	-4,24*	-0,65	-0,46*	934,50*	825,22*	590,28*	580,53*
Суv	-4,59	-4,58	-0,78	-0,93	553,37	587,23	610,66	606,07
СуvBr	-4,58	-4,56*	0*	-0,13*	459,27	593,17	573,21*	582,31*
СуvI	-4,17*	-4,25*	0*	0*	991,34*	816,69*	570,19*	587,62*

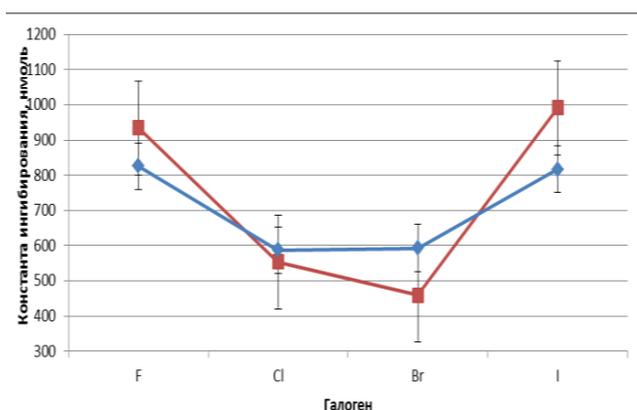
Эти данные коррелируют с энергией галогеновой связи. Наименьшая  $\Delta G$  галогеновой при pH 7,0 связи характерная для Суворексанта ( $\Delta G=-0,78 \text{ ккал/моль}$  и  $\Delta G=-0,93 \text{ ккал/моль}$ , различия статистически незначимы,  $p<0,05$ ) и F-Суворексанта ( $\Delta G=-0,65 \text{ ккал/моль}$ , различия с Суворексантом статистически незначимы,  $p<0,05$ ; при pH 7,4  $\Delta G=-0,46$  и достоверно больше Суворексанта).



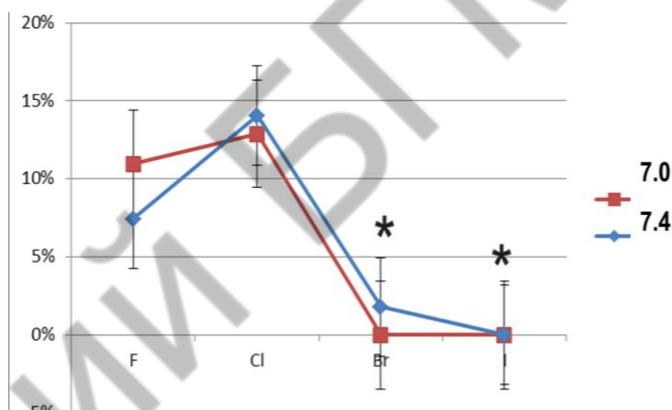
**Рис. 1** – Зависимость  $\Delta G$  от природы галогена в Суворексанте при pH 7.0 и 7.4



**Рис. 2** – Зависимость площади поверхности от природы галогена в Суворексанте при pH 7.0 и 7.4

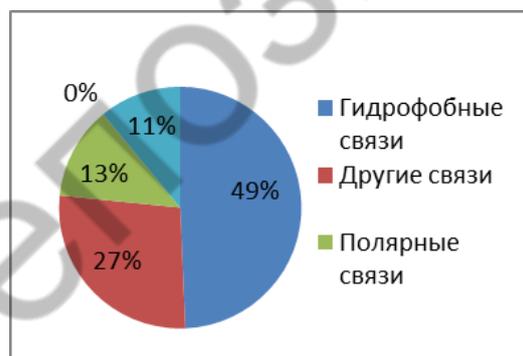


**Рис. 3** – Зависимость константы ингибирования от природы галогена в Суворексанте при pH 7.0 и 7.4

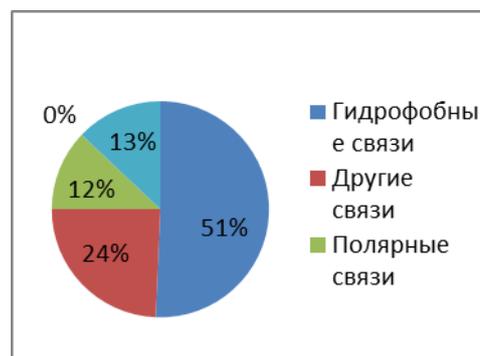


**Рис. 4** – Процентный вклад галогеновой связи в  $\Delta G$  структурных аналогов Суворексанта

При этом у F- и Cl-Суворексанта отмечен наибольший вклад галогеновой связи в общую  $\Delta G$  (12 и 13% соответственно, различия статистически незначимы,  $p < 0,05$ , рис.20-21). Эти молекулы демонстрируют близкое процентное соотношение связей, однако для Br- и I-производных ситуация кардинально меняется.



**Рис. 5** – Вклад различных связей в общую  $\Delta G$  Cl-Суворексанта, pH=7,0



**Рис. 6** – Вклад различных связей в общую  $\Delta G$  Суворексанта, pH=7,0

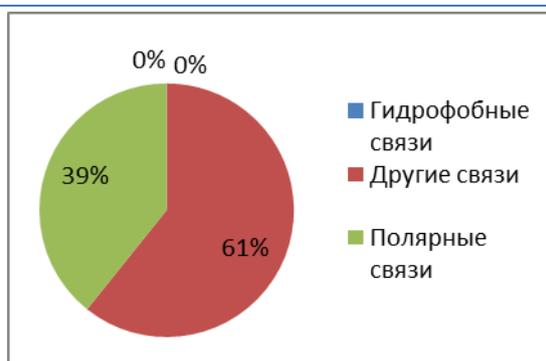


Рис. 7 – Вклад различных связей в общую  $\Delta G$  Br-Суворексанта, pH=7,0

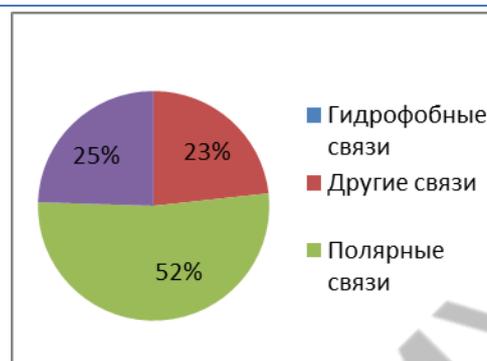


Рис. 8 – Вклад различных связей в общую  $\Delta G$  IF-Суворексанта, pH=7,0

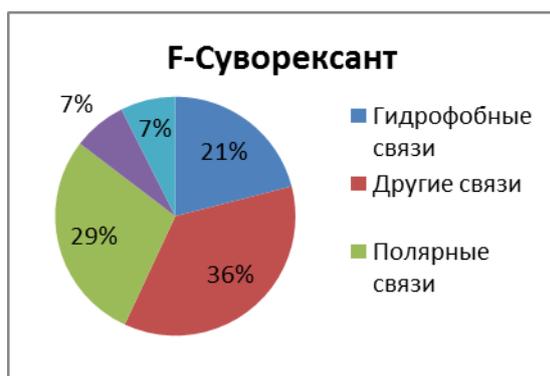


Рис. 9 – Вклад различных связей в общую  $\Delta G$  F-Суворексанта, pH=7,4

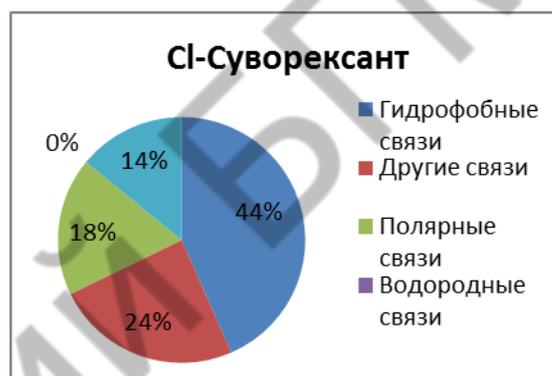


Рис. 10 – Вклад различных связей в общую  $\Delta G$  Суворексанта, pH=7,4

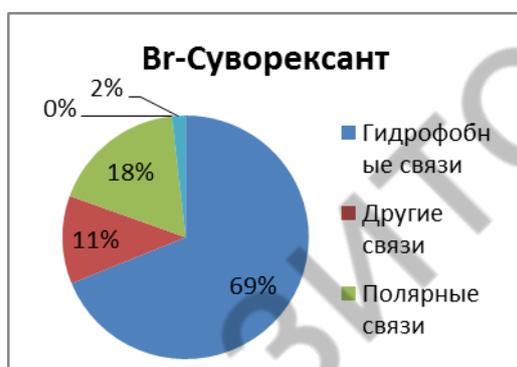


Рис. 11 – Вклад различных связей в общую  $\Delta G$  Br-Суворексанта, pH=7,4

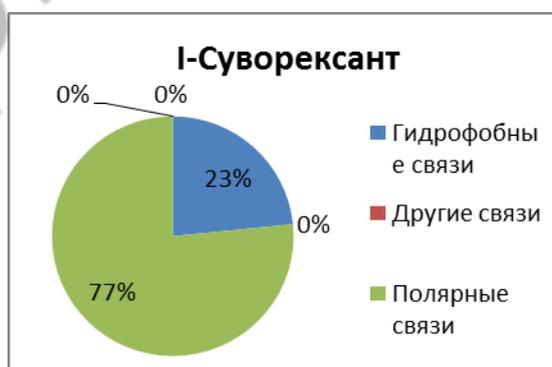


Рис. 12 – Вклад различных связей в общую  $\Delta G$  I-Суворексанта, pH=7,4

У I-производных галогеновая связь при pH 7,0 и у Br-производного при pH 7,4 не образовалась, при этом данные структурные аналоги демонстрируют худшие параметры связывания. Атомы I и Br обладают большей поляризуемостью, чем F и Cl, следовательно, должны образовать прочную галогеновую связь. Для выяснения причин аномалии были проанализированы расстояние до SER18 и угол галогеновой связи с данной аминокислотой.

Для образования прочной галогеновой связи необходимо минимальное расстояние до аминокислоты и угол близкий к  $0^\circ$ . Минимальное расстояние до SER18 при pH 7,0 зафиксировано у F-производного и Суворексанта (0,41 нм), при pH 7,4 – у Суворексанта (0,43 нм) и Br-Суворексанта (0,56 нм, различия с Суворексантом статистически незначимы,  $p < 0,05$ ), максимальное при pH 7,0 – у I-

производного (0,96 нм, различия с Суворексантом статистически значимы,  $p < 0,05$ ), у Br-производного отмечена тенденция к увеличению расстояния до аминокислоты (0,59 нм), при pH 7,4 – у F-Суворексанта (1,14 нм).

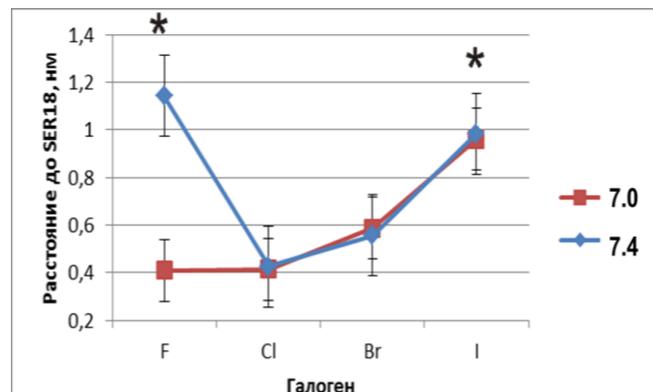


Рис. 13 – Зависимость расстояния до SER18 от природы галогена в Суворексанте

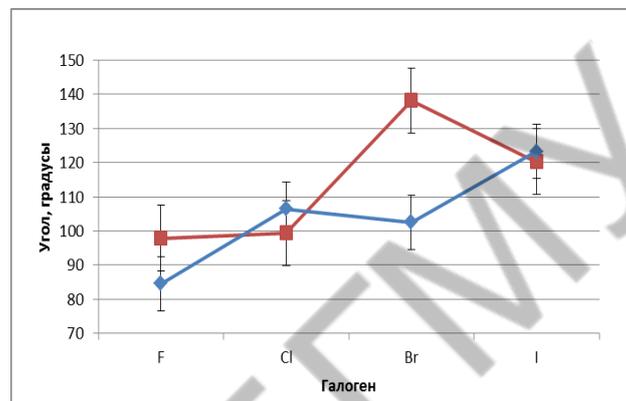


Рис. 14 – Зависимость угла с SER18 от природы галогена в Суворексанте

Большое расстояние между SER18 и атомом фтора в F-Суворексанте делает маловероятным образование между ними галогеновой связи при pH 7,4 (напомним, что при pH 7,0 он образует связь с SER18). Однако F-Суворексант образует галогеновые связи при pH 7,4 с GLY9 ( $l=0,21$  нм) и GLN8 ( $l=0,54$  нм). Наиболее близкий угол к  $0^\circ$  при pH 7,0 отмечен для взаимодействия F-производного и Суворексанта ( $97,90^\circ$  и  $99,40^\circ$  соответственно, различия статистически незначимы,  $p < 0,05$ ), у Br- и I- производных наблюдаются статистически значимые различия с Суворексантом ( $138,20^\circ$  и  $120,30^\circ$  соответственно). При pH 7,4 наиболее близкие к  $0^\circ$  значения угла показали следующие ассоциаты с рецептором: F-Суворексант ( $84,60^\circ$ ), а также Суворексант и Br-Суворексант ( $106,50^\circ$  и  $102,50^\circ$  соответственно, различия статистически незначимы  $p < 0,05$ ). Однако, следует отметить что даже при наиболее наименьшем угле связывания с SER18, которое было выявлено для F-суворексанта, образование галогеновой связи является маловероятным из-за большого расстояния между атомами. Таким образом, преимущества I и Br, обусловленные поляризуемостью атомов, нивелируются неблагоприятным для образования галогеновой связи расположением молекулы в рецепторе.

**Выводы:** 1  $\Delta G$ ,  $K_i$ , S, процентный вклад галогеновой связи, расстояние до SER18, и угол галогеновой связи при pH 7,0 и pH 7,4 не имеют статистически значимых различий; 2 Чем меньше расстояние до SER18 и ближе к  $0^\circ$  угол галогеновой связи, тем меньше её  $\Delta G$  и больше вклад в общую энергию связывания; 3 Наилучшие параметры образования галогеновой связи установлены для Br- и Cl-аналогов Суворексанта, что приводит к большим значениям энергии связывания с рецептором.

### Литература

1. Blockade of orexin-1 receptors attenuates orexin-2 receptor antagonism-induced sleep promotion in the rat. / Dugovic C., Shelton J. E. et al // Pharmacol. Exp. Ther. – 2009. – № 330. – С. 142-151.