

Косцов М. А., Езерский В. А.

ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ДОНЕПЕЗИЛА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ СПЕЦИФИЧНОСТИ СВЯЗЫВАНИЯ С SIGMA-1-РЕЦЕПТОРОМ

Научный руководитель: канд. мед. наук, доц. Волчек А. В.

Кафедра фармакологии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Sigma-1-рецепторы широко распространены в клетках различных структурах ЦНС и внутренних органов. Несмотря на свои малые размеры, они оказывают плейотропное действие на регуляторные белки, функцию лиганд- и потенциалзависимых ионных каналов, факторов транскрипции. В качестве лигандов sigma-1-рецепторов могут выступать многие известные лекарственные средства – афобазол, донепезил, флувоксамин, циталограм, амитриптиллин.

Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что sigma-1-рецепторы играют роль как в патофизиологии психоневрологических заболеваний, так и в фармакодинамике некоторых лекарственных средств, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), донепезил и нейростероиды. Индуцированные фенциклидином (PCP) когнитивные нарушения (моделирование шизофрении на животных) значительно улучшается при введении агонистов sigma-1-рецепторов, таких как флувоксамин, SA4503 (Кутамезин) и донепезил. В клинических исследованиях некоторые агонисты рецепторов sigma-1, включая флувоксамин, донепезил и нейростероиды, улучшают когнитивные нарушения и клинические симптомы при нейропсихиатрических заболеваниях.

Цель: поиск высокоаффинного агониста sigma-1-рецепторов.

Материалы и методы. На базе лигандов из библиотеки ChEMBL был создан фармакофор агониста sigma-1-рецепторов. Для этого на первом этапе были удалены химические соединения с низкой активностью, затем проводилась кластеризация данных веществ с использованием коэффициента Танимото. На основе структуры центральных молекул кластеров проводилось построение фармакофора с использованием сервиса PharmaGist. На основе анализа фармакофора были определены участки для более эффективной химической модификации молекул.

На следующем этапе проводился молекулярный докинг молекулы донепезила и различных её модификаций с sigma-1-рецептором с помощью сервиса DockingServer и программы SOL.

Результаты и их обсуждение. На основе фармакофорного анализа были определены наиболее перспективные участки для модификации в молекуле донепезила. В результате внесения атома азота в ароматическое кольцо молекулы донепезила, аффинность данного соединения к sigma-1-рецептору возросла (-8,730 ккал/моль против -8,497 ккал/моль у не модифицированного донепезила), так же общая энергия комплекса «лиганд-рецептор» уменьшилась (357,125 ккал/моль против 358,878 ккал/моль при связывании с не модифицированным донепезилом), что может свидетельствовать о большей эффективности связывания данного модифицированного препарата с sigma-1-рецептором.

Выводы. Внесение дополнительного донора электронной пары в молекулу повысило аффинность донепезила к sigma-1-рецептору. Разработанный потенциальный агонист sigma-1-рецепторов можно предложить для дальнейшего экспериментального изучения его общей и специфической фармакологической активности.