

В. А. Маркова, А. Н. Маслова

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА В РАЗРАБОТКЕ ОПИОИДНЫХ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИХ БЕЗ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Научный руководитель: канд. мед. наук, проф. И. В. Романовский

Кафедра биоорганической химии,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Резюме. В данной работе были рассмотрены современные подходы докинга по разработке опиоидных анальгетиков без побочных действий, а в частности PZM21.

Ключевые слова: опиоидные анестетики, молекулярное моделирование, фармакофор, PZM21.

Resume. In this work modern approaches in docking in the development of opioid analgetics without side effects have been reviewed, particularly PZM21.

Keywords: opioid anesthetics, molecular modeling, pharmacophore, PZM21.

Актуальность: Проблема боли и поиска средств ее блокирующих не теряет своей актуальности в современной теоретической и клинической медицине, несмотря на их развитие. Одними из наиболее мощных обезболивающих средств являются опи-

атные анестетики. Однако их широкому применению препятствуют побочные эффекты: формирование физической и психической зависимости, угнетение дыхательного центра, торможение моторики желудочно-кишечного тракта и др. Предпринимаемые до сих пор попытки модификации структуры опиатов с целью получения соединения с сохраненным мощным обезболивающим действием и, в то же время, лишённого побочных эффектов, не принесли ощутимых результатов.

Цель: дать представление о молекулярном докинге и подходе группы исследователей под руководством Нобелевского лауреата 2012 года Кобилка (за исследование структуры опиатных рецепторов, сопряженных с G-белком) для получения опиодных анальгетиков без побочных действий.

Молекулярные механизмы действия опиатов. Опиатные анестетики (морфин и его производные) реализуют свой эффект через опиатные рецепторы, с которыми связываются и эндогенные опиатные пептиды - эндорфины и энкефалины. В организме человека обнаруживаются рецепторы трех основных типов: μ -рецепторы, представленные в мембранах нервных клеток ЦНС; κ -рецепторы в спинном мозге и δ -рецепторы в периферических тканях. Опиоиды ингибируют путь нейрональной передачи сигналов в центральной нервной системе от спинного мозга до коры головного мозга, блокируют синтез гипоталамических и нейрогипофизарных гормонов, подавляют вегетативные эффекторные системы на периферии. Опиатные рецепторы относятся к рецепторам, сопряженным с G-белком. Лиганд присоединяется к трансмембранной части рецептора, что приводит к конформационным изменениям во всех остальных его частях (как внеклеточной, так и внутриклеточной). Эти изменения влекут за собой активацию G-белка, который в неактивном состоянии связан с внутриклеточной частью рецептора. После диссоциации G-белка его α -субъединица ингибирует аденилатциклазу, которая играет важную роль при синтезе вторичного посредника цАМФ (сАМР). Также осуществляется регулирование ионных каналов. Закрытие потенциал-зависимых кальциевых каналов в пресинаптическом участке ведет к уменьшению выброса возбуждающих нейромедиаторов (таких, как глутаминовая кислота), а активация калиевых каналов в постсинаптическом нейроне приводит к гиперполяризации мембраны, что, в свою очередь, уменьшает чувствительность нейрона к возбуждающим нейромедиаторам [1].

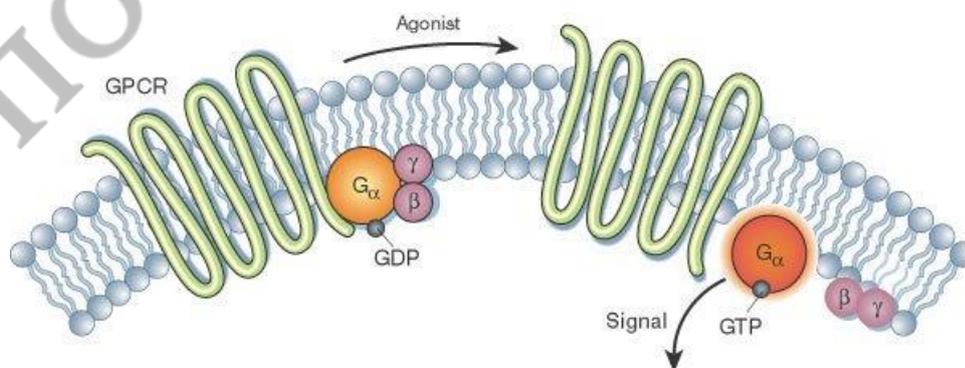


Рисунок 1 - Опиатный рецептор в активированном и неактивированном состоянии

β -аррестинная система. Для любой системы трансмембранной передачи клетка имеет другую систему, подавляющую поступивший сигнал. Каждый из этапов

в ферментном каскаде находится под контролем специальных подавляющих механизмов. Такой противостоящей активированной опиатами G-белок зависимой системы является β -аррестиновая система. Ее активация приводит к десенсibilизации мембранных рецепторов: они либо инактивируются, либо погружаются вместе с лигандом в клетку посредством эндоцитоза [2].

Присоединение β -аррестинов блокирует сигнализацию, опосредованную G-белками, и приводит к интернализации рецептора. Однако, появляются данные, позволяющие предположить, что активированные рецепторами β -аррестины могут стимулировать сигнальные пути, не связанные с G-белками. Таким образом β -аррестиновая сигнализация имеет физиологические последствия, отличающиеся от индуцированных G-белок опосредованной. И, если G-белковая сигнализация обуславливает анальгезирующее свойство опиатов, то β -аррестиновая вызывает угнетение моторики ЖКТ и бронхостаз. Эти различия в механизмах формирования основного действия анестетиков и возникновения их побочных эффектов позволяют предположить возможность создания соединения, которое будет активировать только G-белок опосредованную систему, не затрагивая β -аррестиновую, т. е. будет лишено негативного воздействия на организм.

Фармакофор. Модифицируя химическую структуру опиатов, удалось показать, что их анальгезирующая активность обусловлена определенным участком их молекул, получившим название фармакофора. Очевидно, что именно этим участком эти вещества взаимодействуют с активным центром опиатного рецептора. Под фармакофором обозначают функционально эквивалентные группы атомов, участвующие во взаимодействии с биомишенью (например: донор Н-связи, гидрофобная область, донор электронной плотности), либо функционально эквивалентные области молекулярных полей (электростатических, стерических и т. д.). В рамках такой модели, соединение будет проявлять опиатную активность, если его молекула будет структурным аналогом опиатов и традиционных опиоидов, т. е. будет содержать характерный для них фармакофор.

В соответствии с правилом Беккета - Кейзи при "конструировании" потенциального фармакофора биоизостеричного морфину анальгетика, взаимодействующего с морфиновым рецептором μ -опиоидного типа, необходимо, чтобы его структура включала: четвертичный атом углерода (sp^3 -гибридизация), ароматическое кольцо при этом атоме, третичный атом азота на расстоянии, эквивалентном двум атомам углерода, считая от указанного четвертичного [3].

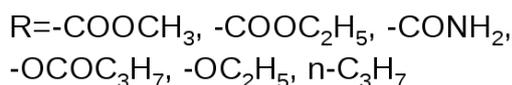
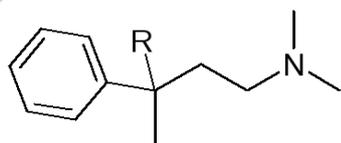


Рисунок 2 - Фармакофорный фрагмент для пиперидиновых опиоидных анальгетиков

Молекулярный докинг. По современным представлениям (Ж.-М. Лен) под термином молекулярный дизайн понимают молекулярное конструирование синтетических лигандов (i-L) и активных центров рецепторной биомолекулы (Rac) путем пра-

вильного на основе данных рентгеноструктурного анализа (РСА) компьютерного манипулирования геометрическими и энергетическими параметрами с целью добиться высокой степени комплементарности между рецептором и лигандом, приводящей к высокой биоактивности последнего [4].

Кобилка Б., Гмайнеру П. и др. [5] удалось создать новое вещество, получившее шифр PZM21. Данное вещество селективно к μ -опиоидным рецепторам, при этом активирует G-белковый путь, почти не затрагивая β -аррестинный. Его структуру удалось найти путем моделирования активного центра μ -опиоидного рецептора. Авторы с использованием программы компьютерного моделирования DOCK 3,6 изучение лучших из 100000 состыкованных молекул по их взаимодействию с важнейшими полярными остатками рецептора, такими как Asp 147, и отсеяли те, которые проявляли высокое конформационное напряжение. В конечном итоге 23 наиболее тесно взаимодействующие молекулы были отобраны для более строгого тестирования. Они имели μ -опиоидсвязывающую способность в диапазоне от 2,3 до 14 мкМ. Намного меньше предпочтений имеется для образования связи с аспартатным анкером, которая в докинге часто формируется с остатком мочевины. У нескольких лигандов остаток мочевины связывался водородной связью с Tyr 148.

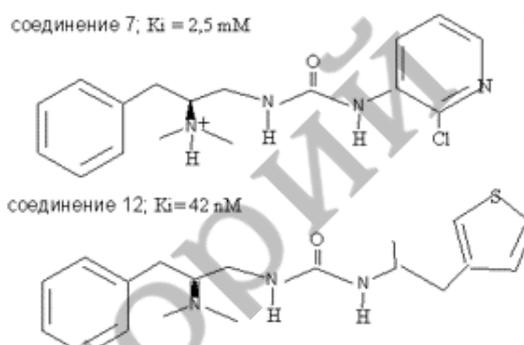


Рисунок 3 - Структура соединения 12

Несмотря на структурную новизну всех докинг-хитов, их аффинитет к рецептору был низким. Для улучшения селективности и эффективности связывания авторы добавили в структуру несколько новых заместителей и удлинили молекулу, ввели также остаток тиофена. Полученное соединение 12 показало более тесную комплементарность и, кроме того, характеризовалось более низким уровнем привлечения β -аррестинов.

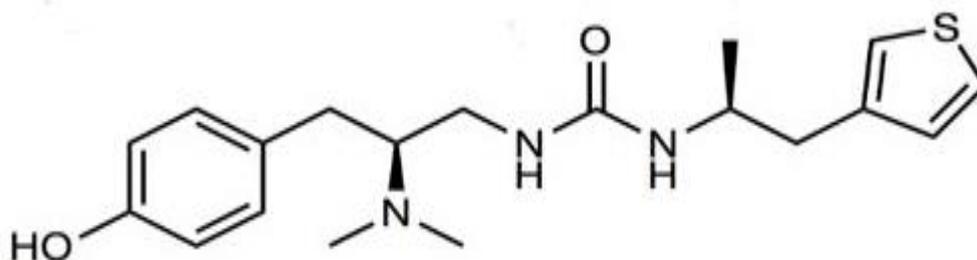


Рисунок 4 - Структура PZM21

Для оптимизации соединения 12 авторами были синтезированы чистые стереоизомеры и введен фенольный гидроксид в бензольный цикл, для создания (S, S) стереоизомера и вовлечение во взаимодействие водно-опосредованной водородной связи с участием His 297, что улучшило его комплементарность. Это новое соединение и получило название PZM21[5].

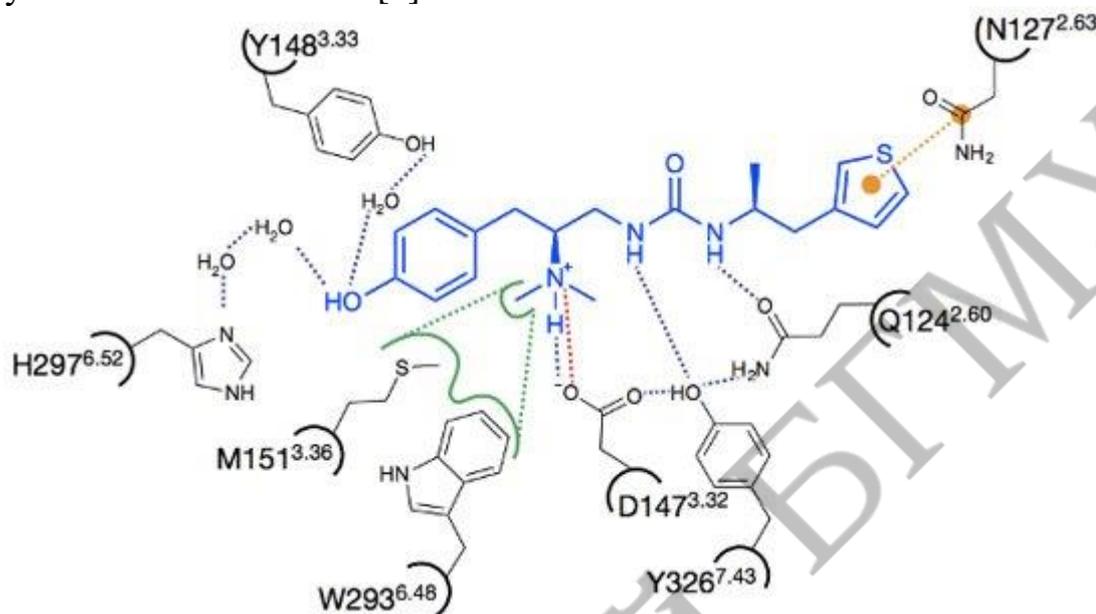


Рисунок 5 - Средство PZM21 к μ -опиоидному рецептору

Последующее изучение соединения PZM21 в опытах на животных показало более длительный, чем у морфина, обезболивающий эффект, не сопровождаемый расстройствами органов дыхания и пищеварения[5].

V. A. Markova, A. N. Maslova

USING OF DOCKING IN THE DEVELOPMENT OF OPIOID PAINKILLERS WITHOUT SIDE EFFECTS

Tutor: professor I. V. Romanovsky

*Department of Bioorganic Chemistry,
Belarusian State Medical University, Minsk*

Литература

1. Crystal structure of the μ -opioid receptor bound to a morphinan antagonist/ Aashish Manglik, Andrew C. Kruse, Tong Sun Kobilka // *Nature*. - 2012. - С. 321-326
2. Beta-arrestins and cell signalling/ DeWire SM, Ahn S, Lefkowitz RJ, Shenoy SK // *Annu Rev Physiol*. - 2007. - С. 69,483-510.
3. Метод оценки опиатной активности соединений, основанный на универсальной 3D-модели неселективного опиатного фармакофора/ Н. Е. Кузьмин, В. А. Яшкир, В. А. Меркулов, Е. С. Осипова // Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздравсоцразвития России. - 2012. - С. 577-590.
4. Молекулярное моделирование: теория и практика [Электронный ресурс] / Х.-Д. Хельтье, В. Зиппль, Д. Роньян, Г. Фолькерс ; пер. с англ. - 3-е изд. (эл.). - Электрон. текстовые дан. (1 файл pdf : 322с.). - М. : БИНОМ. Лаборатория знаний. - 2015.
5. Structure-based discovery of opioid analgesics with reduced side effects/ Brian K. Kobilka, Aashish Manglik, Henry Lin // *Stenford University School of Medicine*. - 2016. - С. 1-6.