

Терлецкая В.А.

ВКЛАД ГАЛОГЕНОВОЙ СВЯЗИ В АФИННОСТЬ СУВОРЕКСАНТА И ЕГО СТРУКТУРНЫХ АНАЛОГОВ К ОРЕКСИНОВЫМ РЕЦЕПТОРАМ

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

Кафедра биоорганической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Актуальность. Согласно данным ВОЗ (2019 г.), около 50 % населения страдают от транзитной или постоянной бессонницы. Причиной бессонницы служат многочисленные психосоциальные факторы, нарушение гигиены сна, а также психо-неврологические и соматические заболевания. Для медикаментозного лечения бессонницы применяются агонисты бензодиазепиновых рецепторов, седативные лекарственные средства (ЛС) и агонисты мелатониновых рецепторов. Однако приём данных ЛС сопровождается рядом побочных эффектов, сопровождается развитием толерантности и психической зависимости. Молекула *Суворексанта*, представителя нового класса ЛС - антагонистов орексиновых рецепторов, содержит атом хлора, который может участвовать в образовании галогеновой связи. В литературе отсутствуют ссылки на исследование данного вопроса. Поэтому изучение вклада галогеновой связи в аффинитет суворексанта и его аналогов к орексиновым рецепторам является актуальным и практически значимым исследованием.

Цель: выявить производные суворексанта с наименьшей ΔG связи, минимальной константой ингибирования и наибольшей площадью поверхности взаимодействия при различных рН на основе вариаций длины, силы и угла галогеновой связи.

Материалы и методы. Пространственная структура нейропептидов OX-1 и OX-2 загружена из Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>). Для количественной оценки взаимодействия лиганд-рецептор использован молекулярный докинг (<https://www.dockingserver.com>). Статистическая оценка результатов проведена с помощью общепринятых методов математической статистики. Для исключения промахов использовался Q-критерий, для сравнения воспроизводимости результатов различных серий – критерий Фишера, для оценки достоверности различий – t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Нами исследован вклад галогеновой связи для суворексанта и его F-, Br- и I- замещенными аналогами при различных значениях рН. По результатам молекулярного докинга, входящий в молекулу суворексанта хлор образует галогеновую связь с серином OX-2, при рН 7,0 вклад которой в общую ΔG составляет 14,06%. При обоих значениях рН меньшая ΔG характерна для Cl- и Br-аналогов (-4,59 и 4,58 кДж соответственно при рН =7,0). Вклад галогеновой связи в структуре общей ΔG растёт от F- к Cl-аналогу (11,0 % и 12,9 % соответственно). Br- и I-производные при рН=7,0 не образуют галогеновой связи вследствие невыгодной конформации. При рН 7,4 Br-аналог образует галогеновую связь (вклад в ΔG – 1,8%), что объясняется уменьшением расстояния Br до SER18 на 0,032 нм и угла на 35,7° по сравнению с рН=7,0. I-аналог не образует галогеновую связь при рН 7,4. Расстояние от галогена до SER18 растёт при рН 7,0 от F- к I-производному (0,41 нм и 0,96 нм соответственно). Аномально большое расстояние с SER18 наблюдается для F-аналога при рН=7,4 (1,141 нм). При этом F образует галогеновую связь с CLY9 и GLN8 (общий вклад $\Delta G=7,42\%$), которая слабее чем связь с SER18 при рН=7,0 (10,97%). Угол галогеновой связи также растёт от F- к I-аналогу (97,9° и 120,3° соответственно), что уменьшает вероятность образования галогеновой связи. При рН 7,0 и 7,4 наибольшая площадь взаимодействия отмечена для Cl-аналога (610,7 Å² и 606.1 Å² соответственно), наименьшая – для Br и I-суворексанта (в пределах 570,2-587,6 Å²). Минимальную константу ингибирования показал Br-аналог (459,3 нМ при рН 7,0), максимальную – I-суворексанта (991,3 нМ при рН 7,0 нМ).

Выводы. Нами в исследовании *in silico* установлено, что галогеновая связь вносит существенный вклад в аффинность суворексанта и его галоген-замещенных аналогов к орексиновым рецепторам. Энергия связывания увеличивается при уменьшении угла связи и расстояния галогена до аминокислотных остатков рецептора (SER18, CLY9 и GLN8). Связывание с конкретным фрагментом аминокислоты зависит от конформации и рН.