

*В. А. Терлецкая*

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

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

*Кафедра биоорганической химии,*

*Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

*V. A. Terleckaia*

## THE INFLUENCE OF HALOGEN BONDING TO AFFINITY OF SUVOREXAN AND ITS ANALOGUES TO OREXIN RECEPTORS

*Tutor PhD, assoc. professor T. T. Lakhvich*

*Department of Bioorganic Chemistry,*

*Belarusian State Medical University, Minsk*

**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 орексиновым рецепторам 2-го типа. Докинг проведён для pH 7,0 и 7,4 (pH артериальной крови).

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

**Abstract.** 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 orexin receptors. Docking was carried out for pH 7.0 and 7.4 (arterial blood pH).

**Keywords:** halogen bond, hypnotic drugs, molecular docking, orexin receptors, *Suvorexant*.

**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 орексиновых рецепторов, содержит атом хлора, который образует галогеновую связь. В литературе отсутствуют ссылки на исследование вклада галогеновой связи в аффинитет *Суворексанта* и его аналогов к орексиновым 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 pH при варьировании длины, силы и угла галогеновой связи.

**Задачи:**

1. Проанализировать  $\Delta G$ , константу ингибирования и площадь свободной поверхности структурных аналогов *Суворексанта* с орексиновым 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 pH 7,0 и 7,4.

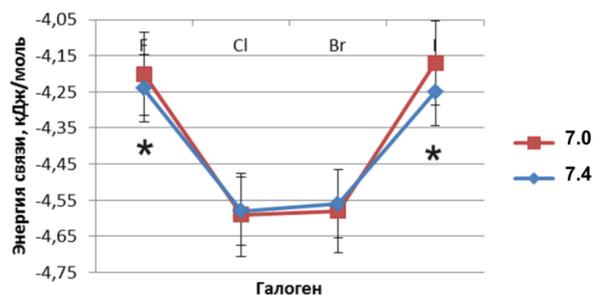
**Материал и методы.** Пространственная структура нейропептида OX-2 загружена из ProteinDataBank. Количественная оценка взаимодействия лиганд-рецептор проведена *in silico* (dockingserver.com). Статистическая оценка результатов проведена с помощью общепринятых методов математической статистики. Статистически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

**Результаты и их обсуждение.** При рН 7,0 наименьшую  $\Delta G$  показал незамещенный Суворексант ( $\Delta G_{cp}=-4,59$  ккал/моль;  $\Delta G_{min} = - 5,47$  ккал/моль;  $\Delta G_{max} = - 4,33$  ккал/моль), наибольшую – его I-производное ( $\Delta G_{cp}=-4,17$  ккал/моль;  $\Delta G_{min} = - 4,61$  ккал/моль;  $\Delta G_{max} = - 3,77$  ккал/моль). Наибольшая площадь взаимодействия с рецептором отмечена у Суворексанта ( $S_{cp}=610,66$  А<sup>2</sup>,  $S_{max}=668,82$  А<sup>2</sup>;  $S_{min}=517,09$  А<sup>2</sup>), наименьшая – у его I-производного ( $S_{cp}= 570,19$  А<sup>2</sup>,  $S_{max}= 614,18$  А<sup>2</sup>,  $S_{min}= 512,35$  А<sup>2</sup>). Минимальная константа ингибирования зарегистрирована у Br-производного ( $K_{cp} = 459,27$  нмоль,  $K_{min} = 289,07$  нмоль,  $K_{max} = 875,04$  нмоль), максимальная – у I-производного ( $K_{cp}=991,34$  нмоль,  $K_{min}=419,20$  нмоль,  $K_{max}=1750,00$  нмоль). При рН 7,4 наименьшую  $\Delta G$  показал Суворексант ( $\Delta G_{cp}=-4,58$  ккал/моль;  $\Delta G_{min} = - 5,44$  ккал/моль;  $\Delta G_{max} = - 3,80$  ккал/моль), наибольшую – его F-производное ( $\Delta G_{cp}=- 4,24$  ккал/моль;  $\Delta G_{min} = - 4,57$  ккал/моль;  $\Delta G_{max} = - 3,86$  ккал/моль). Наибольшая площадь взаимодействия с рецептором отмечена у Суворексанта ( $S_{cp}= 606,07$  А<sup>2</sup>,  $S_{max}= 633,05$  А<sup>2</sup>;  $S_{min}=565,68$  А<sup>2</sup>), наименьшая – у его F-производного ( $S_{cp}=580,53$  А<sup>2</sup>,  $S_{max}=641,23$  А<sup>2</sup>,  $S_{min}=521,37$  А<sup>2</sup>). Минимальная константа ингибирования зарегистрирована у Суворексанта ( $K_{cp}=587,23$  нмоль,  $K_{min}=103,11$  нмоль,  $K_{max}=1630,00$  нмоль), максимальная – у F-производного ( $K_{cp}=825,22$  нмоль,  $K_{min}=445,48$  нмоль,  $K_{max}=1470,00$  нмоль). Br-производное при рН 7,4, в отличие от рН 7,0, образует галогеновую связь, однако с небольшой энергией ( $\Delta G=-0,13$  ккал/моль). У I-производного галогеновая связь не образовалась, при этом данный структурный аналоги демонстрируют наихудшие параметры связывания (таблица 1).

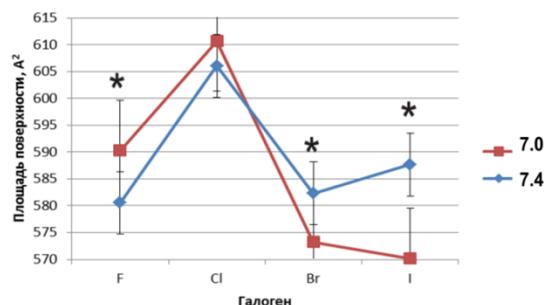
**Табл. 1** – Параметры для Суворексанта и его аналогов при рН 7,0 (ОХ-1), \* — статистически значимое различие с Суворексантом

В-во:	$\Delta G_{cp}$ , ккал/моль		$\Delta G_{гал}$ , ккал/моль		Ki, нмоль		Scp, А <sup>2</sup>	
	7.0	7.4	7.0	7.4	7.0	7.4	7.0	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*

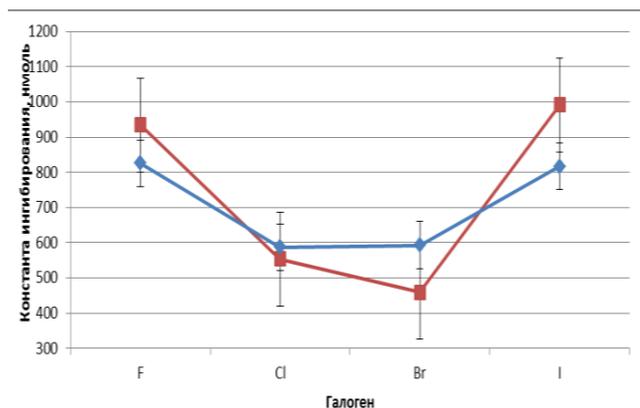
Эти данные коррелируют с энергией галогеновой связи. Наименьшая  $\Delta G$  галогеновой при рН 7,0 связи характерная для Суворексанта ( $\Delta G=-0,78$  ккал/моль и  $\Delta G=-0,93$  ккал/моль, различия статистически незначимы,  $p<0,05$ ) и F-Суворексанта ( $\Delta G=-0,65$  ккал/моль, различия с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



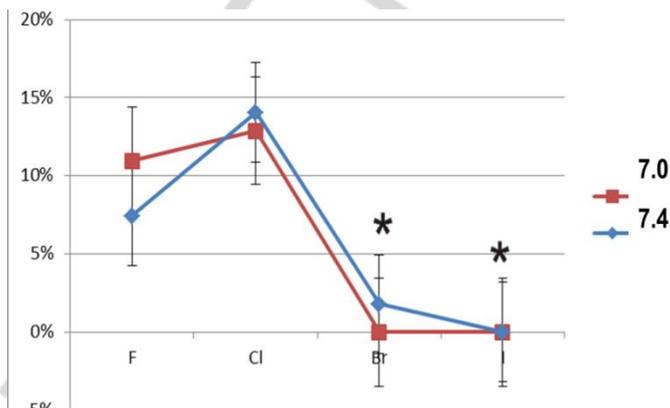
**Граф. 1** – Зависимость  $\Delta G$  от природы галогена в Суворексанте при pH 7.0 и 7.4



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

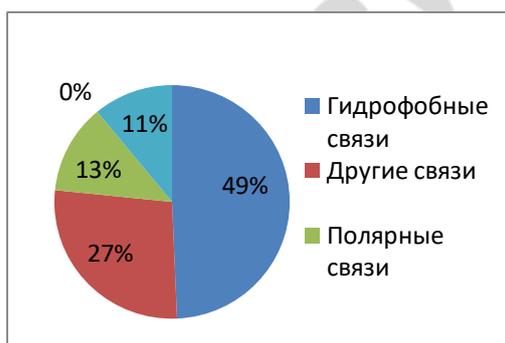


**Граф. 3** – Зависимость константы ингибирования от природы галогена в Суворексанте при pH 7.0 и 7.4

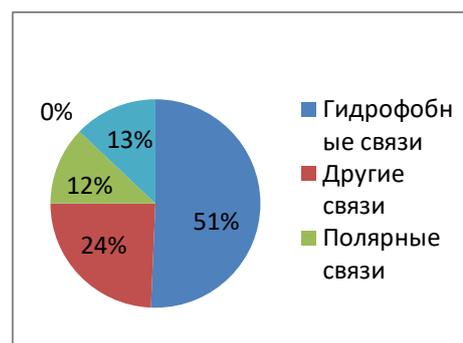


**Граф. 4** – Процентный вклад галогеновой связи в  $\Delta G$  структурных аналогов Суворексанта

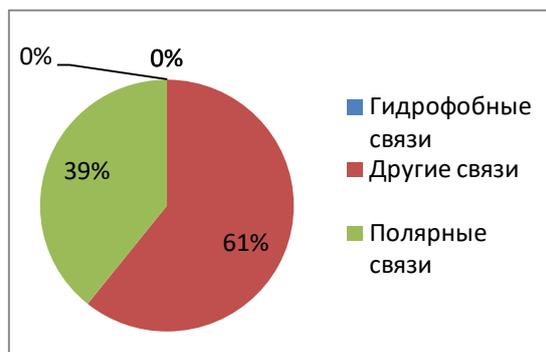
При этом у F- и Cl-Суворексанта отмечен наибольший вклад галогеновой связи в общую  $\Delta G$  (12 и 13% соответственно, различия статистически незначимы,  $p < 0,05$ , рис.20-21). Эти молекулы демонстрируют близкое процентное соотношение связей, однако для Br- и I-производных ситуация кардинально меняется.



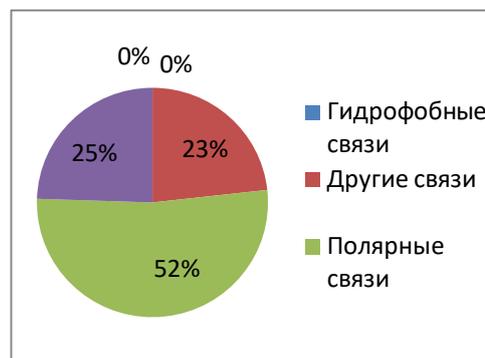
**Диагр. 1** – Вклад различных связей в общую  $\Delta G$  Cl-Суворексанта, pH=7,0



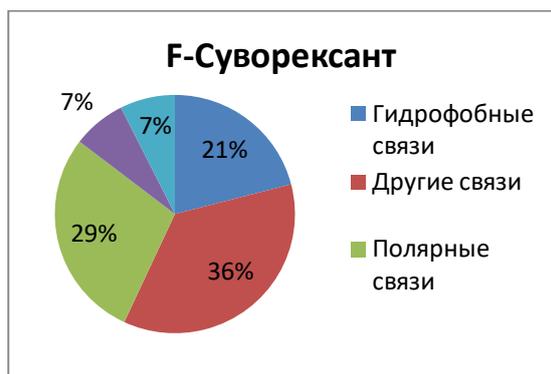
**Диагр. 2** – Вклад различных связей в общую  $\Delta G$  Суворексанта, pH=7,0



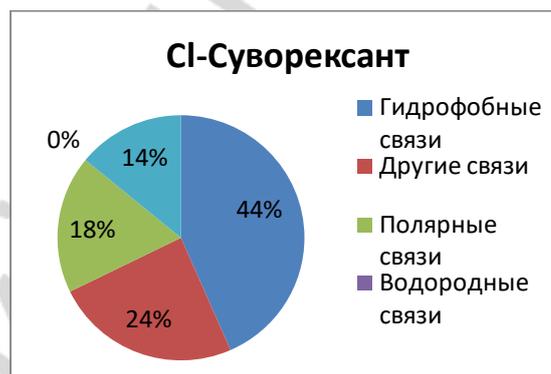
Диагр. 3 – Вклад различных связей в общую  $\Delta G_{Br}$ -Суворексанта, pH=7,0



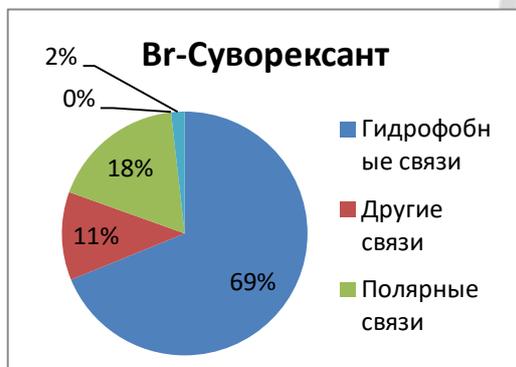
Диагр. 4 – Вклад различных связей в общую  $\Delta G_{IF}$ -Суворексанта, pH=7,0



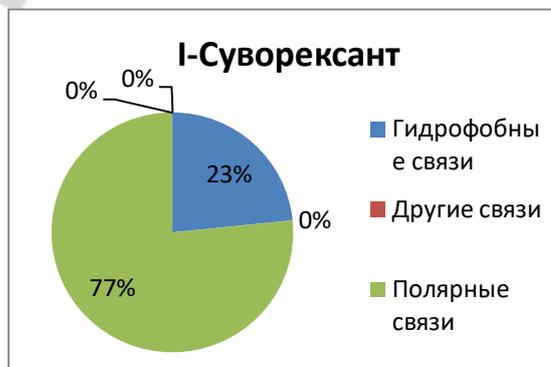
Диагр. 5 – Вклад различных связей в общую  $\Delta G_F$ -Суворексанта, pH=7,4



Диагр. 6 – Вклад различных связей в общую  $\Delta G_{Cl}$ -Суворексанта, pH=7,4



Диагр. 7 – Вклад различных связей в общую  $\Delta G_{Br}$ -Суворексанта, pH=7,4

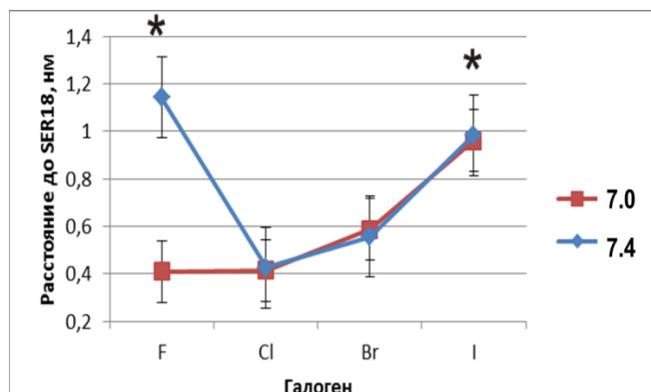


Диагр. 8 – Вклад различных связей в общую  $\Delta G_I$ -Суворексанта, pH=7,4

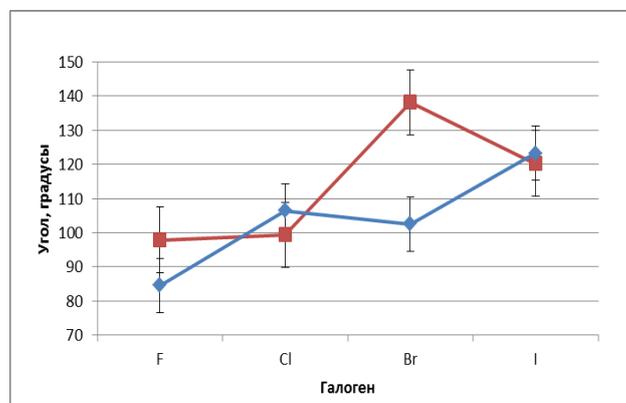
У I-производных галогеновая связь при pH 7,0 и у Br-производного при pH 7,4 не образовалась, при этом данные структурные аналоги демонстрируют худшие параметры связывания. Атомы I и Br обладают большей поляризуемостью, чем F и Cl, следовательно, должны образовать прочную галогеновую связь. Для выяснения 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).



Граф. 5 – Зависимость расстояния до SER18 от природы галогена в Суворексанте



Граф. 6 – 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  $\Delta G$ , Ki, 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 all // Pharmacol. Exp. Ther. – 2009. – № 330. – С. 142-151.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ