

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 ΔG связи, минимальной константой ингибирования и наибольшей площадью поверхности взаимодействия при различных pH при варьировании длины, силы и угла галогеновой связи.

Задачи:

1. Проанализировать ΔG , константу ингибирования и площадь свободной поверхности структурных аналогов *Суворексанта* с орексиновым рецептором-2.
2. Вычислить процентный вклад галогеновой и других связей в ΔG .
3. Установить корреляцию между углом и длиной галогеновой связи и параметрами связывания при pH 7,0 и 7,4.

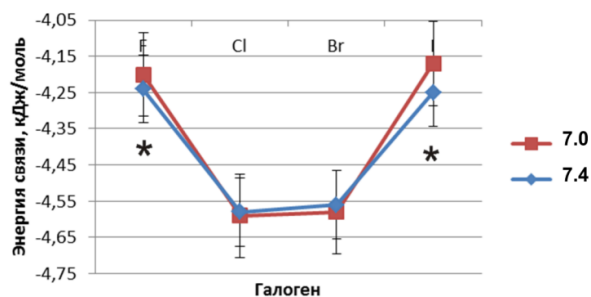
Материал и методы. Пространственная структура нейропептида OX-2 загружена из ProteinDataBank. Количественная оценка взаимодействия лиганд-рецептор проведена *in silico* (dockingserver.com). Статистическая оценка результатов проведена с помощью общепринятых методов математической статистики. Статистически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

Результаты и их обсуждение. При рН 7,0 наименьшую ΔG 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 ($S_{cp} = 610,66$ А², $S_{max} = 668,82$ А²; $S_{min} = 517,09$ А²), наименьшая – у его I-производного ($S_{cp} = 570,19$ А², $S_{max} = 614,18$ А², $S_{min} = 512,35$ А²). 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 ΔG 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 ($S_{cp} = 606,07$ А², $S_{max} = 633,05$ А²; $S_{min} = 565,68$ А²), наименьшая – у его F-производного ($S_{cp} = 580,53$ А², $S_{max} = 641,23$ А², $S_{min} = 521,37$ А²). 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 аналог демонстрирует наилучшие параметры связывания (таблица 1).

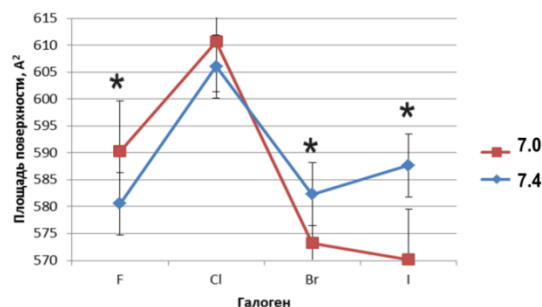
Табл. 1 – Параметры для Суворексанта и его аналогов при рН 7,0 (ОХ-1), * — статистически значимое различие с Суворексантом

В-во:	ΔG_{cp} , ккал/моль		$\Delta G_{гал}$, ккал/моль		Ki, нмоль		Scp, А ²	
	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*

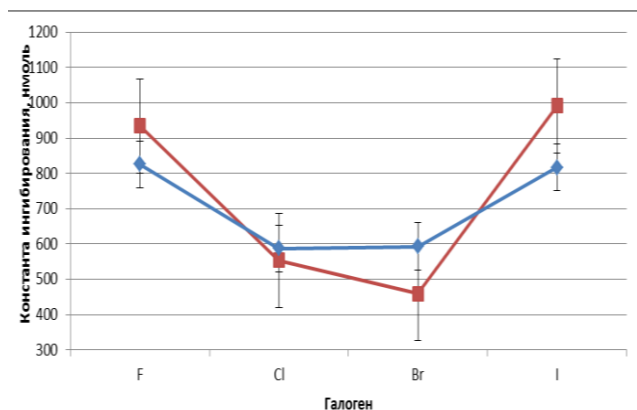
Эти данные коррелируют с энергией галогеновой связи. Наименьшая ΔG галогеновой при рН 7,0 связи характерная для Суворексанта ($\Delta G = -0,78$ ккал/моль и $\Delta G = -0,93$ ккал/моль, различия статистически незначимы, $p < 0,05$) и F-Суворексанта ($\Delta G = -0,65$ ккал/моль, различия с Суворексантом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



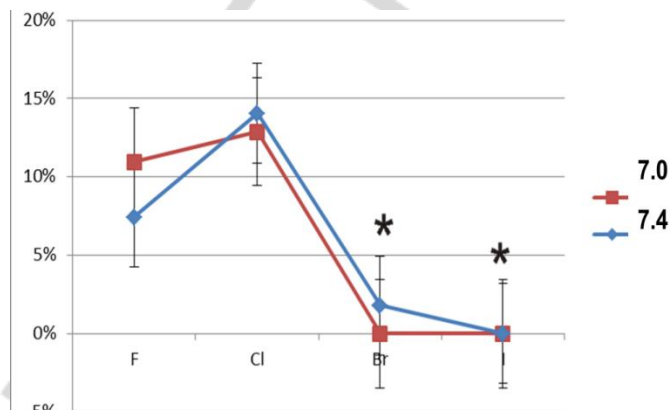
Граф. 1 – Зависимость ΔG от природы галогена в Суворексанте при pH 7.0 и 7.4



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

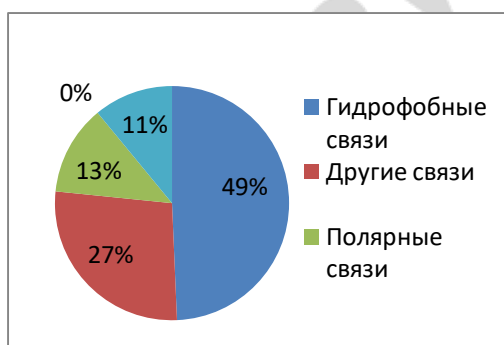


Граф. 3 – Зависимость константы ингибирования от природы галогена в Суворексанте при pH 7.0 и 7.4

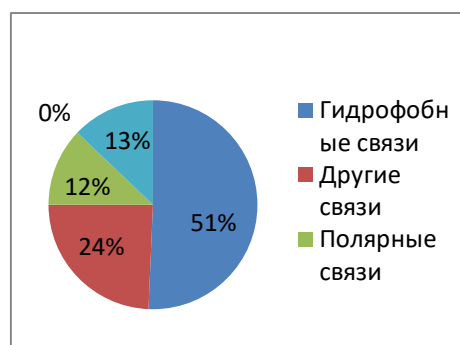


Граф. 4 – Процентный вклад галогеновой связи в ΔG структурных аналогов Суворексанта

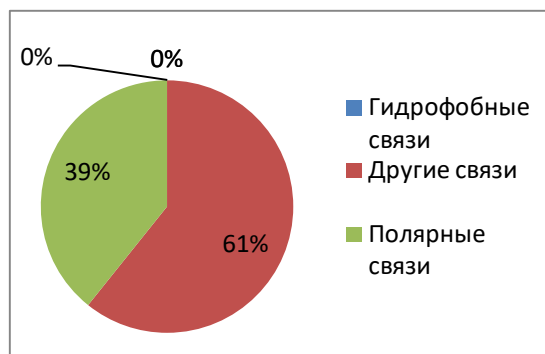
При этом у F- и Cl-Суворексанта отмечен наибольший вклад галогеновой связи в общую ΔG (12 и 13% соответственно, различия статистически незначимы, $p < 0,05$, рис.20-21). Эти молекулы демонстрируют близкое процентное соотношение связей, однако для Br- и I-производных ситуация кардинально меняется.



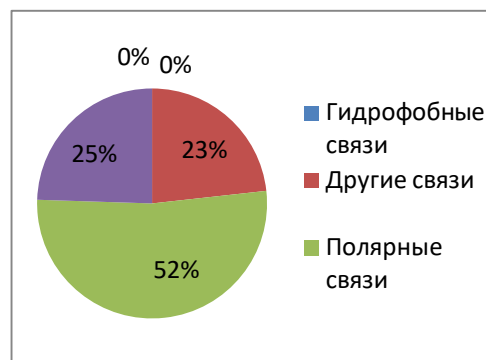
Диагр. 1 – Вклад различных связей в общую ΔG_{Cl} -Суворексанта, pH=7,0



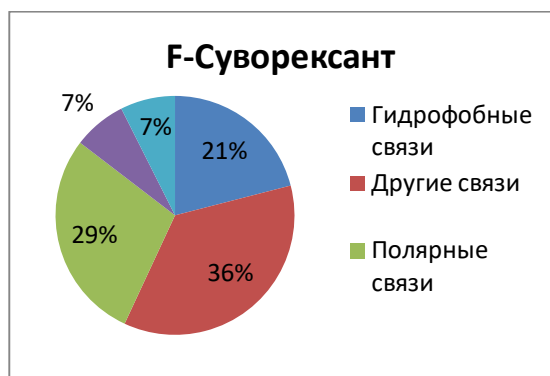
Диагр. 2 – Вклад различных связей в общую ΔG Суворексанта, pH=7,0



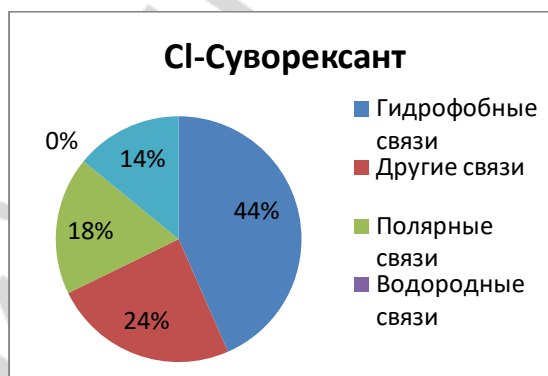
Диагр. 3 – Вклад различных связей в общую ΔG_{Br} -Суворексанта, pH=7,0



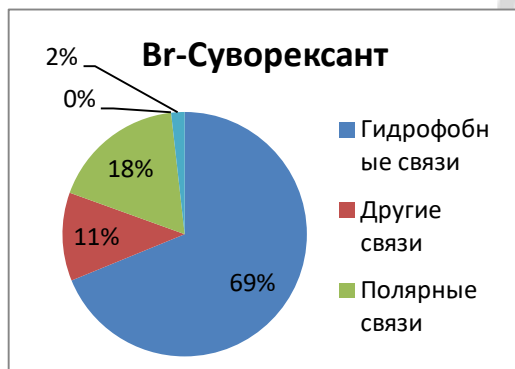
Диагр. 4 – Вклад различных связей в общую ΔG_{IF} -Суворексанта, pH=7,0



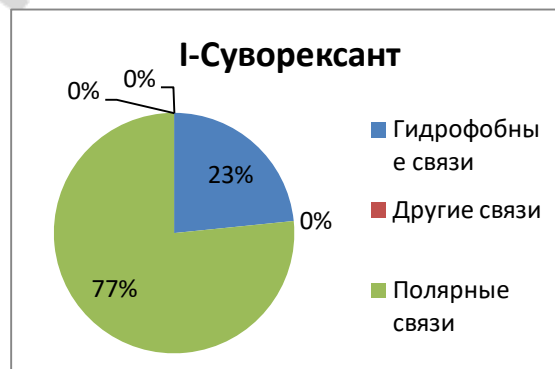
Диагр. 5 – Вклад различных связей в общую ΔG_F -Суворексанта, pH=7,4



Диагр. 6 – Вклад различных связей в общую ΔG_{Cl} -Суворексанта, pH=7,4



Диагр. 7 – Вклад различных связей в общую ΔG_{Br} -Суворексанта, pH=7,4

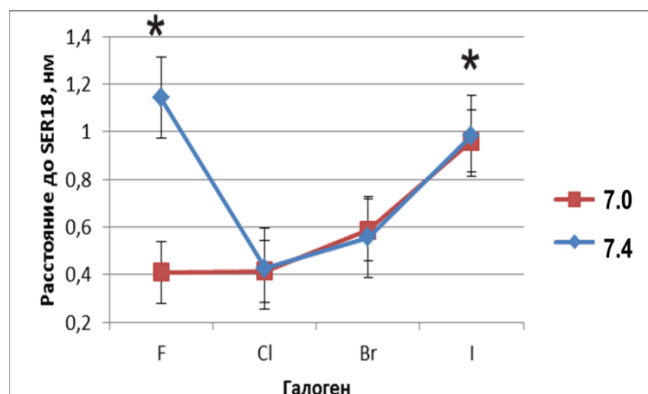


Диагр. 8 – Вклад различных связей в общую ΔG_I -Суворексанта, pH=7,4

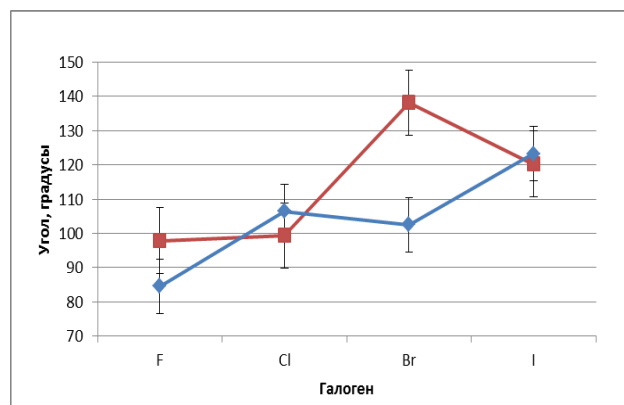
У I-производных галогеновая связь при pH 7,0 и у Br-производного при pH 7,4 не образовалась, при этом данные структурные аналоги демонстрируют худшие параметры связывания. Атомы I и Br обладают большей поляризуемостью, чем F и Cl, следовательно, должны образовать прочную галогеновую связь. Для выяснения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