

УДК: 61.615.03

ИССЛЕДОВАНИЕ IN SILICO ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ И ИХ ПРОИЗВОДНЫХ В КАЧЕСТВЕ БЛОКАТОРОВ НАТРИЕВЫХ КАНАЛОВ

Краецкая О. Ф.

*Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Реферат. В работе изучены in silico противовирусные средства (римантадин, осельтамивир и ацикловир) и их производные в качестве блокаторов натриевых каналов Nav1.7 и Nav1.8 – наиболее важных в развитии и поддержании состояний патологической боли. Исследование проводили в сравнении с аналогичным действием лидокаина на Nav1.7 и Nav1.8. Среди противовирусных средств лучшие показатели связывания (G_i) с Nav1.7 были получены для римантадина ($G_i = -5,19$ ккал/моль), а с Nav1.8 — для ацикловира ($G_i = -4,62$ ккал/моль). Энергия их связывания с Nav1.7 и Nav1.8 была сопоставима с аналогичными показателями для лидокаина. С целью получения более биологически доступных структур противовирусных средств все они были модифицированы разным количеством фенильных остатков. Это привело к снижению энергии связывания с рецепторами Nav1.7 и Nav1.8 для производных римантадина и ацикловира и, наоборот, улучшило показатели аффинности с Nav1.7 и Nav1.8 для производного осельтамивира.

Ключевые слова: болевые рецепторы, противовирусные средства, римантадин, ацикловир, осельтамивир, лидокаин, блокаторы натриевых каналов, молекулярный докинг.

Введение. Хроническая боль является серьезной нерешенной медицинской проблемой. Текущие исследования, касающиеся функции натриевых каналов при патологической боли, продвигаются вперед в надежде, что это позволит разработать блокаторы натриевых каналов как многообещающее средство для лечения хронической боли.

Ноцицепция – это физиологический процесс, включающий активацию нейронной сигнализации, которая необходима для восприятия боли. Хотя ноцицепция и важна для выживания, так как предупреждает о любых повреждающих или потенциально вредных стимулах, но патологическая боль таковой не является и может быть чрезвычайно изнуряющей, если сохраняется продолжительное время. Патологическая боль включает нейропатические состояния, вызванные повреждением нерва, и воспалительные состояния, вызванные повреждением тканей. Известно [1, 2], что натриевые каналы из семейства VGSC Na_v1 – $Na_v1.7$ и $Na_v1.8$ – экспрессируемые в поврежденных аксонах, ответственны за развитие аномального нейронального электрогенеза и вносят огромный вклад в патофизиологию невропатических и воспалительных болевых состояний.

Так, Nav1.7, в частности, важен при наследственных болевых синдромах человека с генетическими мутациями, изменяющими функциональные свойства каналов. Еще предстоит определить, является ли Nav1.7 столь же важным при нейропатической боли, поскольку исследования в этой области противоречивы [1]. Литература, посвященная роли Nav1.8 в патофизиологии нейропатической боли [1–4], дает более четкие данные, и считается, что этот канал может быть важен для развития аномального электрогенеза и гипервозбудимости в неповрежденных сенситизированных первичных афферентах, соседних с поврежденными нейронами.

Кроме того, могут быть зависящие от времени изменения вклада Nav1.8 в патофизиологию нейропатической боли [1]. Дополнительные исследования в этой области должны помочь выявить точные механизмы, с помощью которых эти каналы способствуют развитию хронических болевых состояний. Дальнейшие исследования в этой области также важны для разработки подтип-специфичных блокаторов натриевых каналов, что является многообещающей потенциальной терапевтической стратегией хронической патологической боли.

Современные анальгетики вызывают ряд побочных эффектов и не очень успешно облегчают боль. Достижения в понимании функции конкретных подтипов натриевых каналов в патофизиологии хронической нейропатической и воспалительной боли помогут удовлетворить потребность в более точном и эффективном лечении пациентов с хроническими болевыми состояниями. Из литературных данных также известно [5, 6], что многие противовирусные средства, такие как римантадин и его аналоги (например, Амантадин), проявляют достаточно широкий спектр анестезирующей активности, то есть могут быть рассмотрены в качестве потенциальных блокаторов натриевых каналов. В данной работе для исследования *in silico* были выбраны три противовирусных средства: римантадин, осельтамивир и ацикловир, которые принимают внутрь в виде таблеток или жидкости. Римантадин представляет собой противовирусный препарат для перорального применения, используемый для лечения, а в редких случаях для предотвращения инфекции, вызванной вирусом гриппа группы А. Противовирусный механизм действия заключается в антагонизме протонного канала М2 вируса гриппа А, который предотвращает выход из эндосом (то есть высвобождение вирусного генетического материала в цитоплазму хозяина).

Осельтамивир представляет собой противовирусный препарат, используемый для лечения и медицинской профилактики гриппа А и гриппа В.

Ацикловир является противовирусным препаратом. В основном он используется для лечения инфекций, вызванных вирусом простого герпеса, ветряной оспы и опоясывающего лишая. Другие области применения включают медицинскую профилактику цитомегаловирусных инфекций после трансплантации и тяжелых осложнений вирусной инфекции Эпштейна–Барр. Его можно принимать внутрь, наносить в виде крема или вводить инъекционно. В настоящее время распространенным анестетиком из группы амидов, блокатором натриевых каналов, в том числе Nav1.7 и Nav1.8, является лидокаин, поэтому полученные в ходе исследования результаты по противовирусным средствам предполагалось сравнивать с аналогичными результатами для лидокаина.

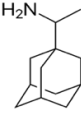
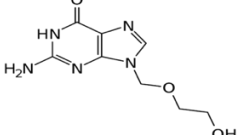
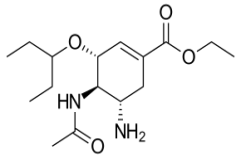
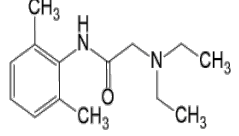
Цель работы – спрогнозировать с помощью программы молекулярного докинга наличие средства римантадина, осельтамивира и ацикловира и их производных к натриевым каналам Nav1.7 и Nav1.8 и сделать вывод о возможном

более глубоком изучении анестезирующих свойств этих лекарственных средств.

Материалы и методы. Структуры противовирусных средств и лидокаина созданы с помощью химической программы ChemDraw Pro 12,0. Структуры натриевых каналов Nav1.7, Nav1.8 выделены из банка данных о белках (PDB) [7]. Молекулярная стыковка лиганд-белок выполнена с помощью программы dockingserver.

Результаты и их обсуждение. В работе осуществлена молекулярная стыковка противовирусных препаратов (римантадина, осельтамивира, ацикловира) и лидокаина с натриевыми каналами Nav1.7, Nav1.8. Энергия связывания (G_i , ккал/моль), полученная в результате стыковки, представлена в таблице 1. Анализ полученных результатов (таблица 1) показал, что наибольшую аффинность как к Nav1.7, так и к Nav1.8 имеют два противовирусных средства — римантадин и ацикловир. Энергия связывания с Nav1.7 и Nav1.8 в их присутствии лежит в диапазоне от -4 до $-5,3$ ккал/моль и сопоставима с аналогичными показателями связывания с Nav1.7 и Nav1.8 для лидокаина ($-4,05$ и $-3,2$ ккал/моль соответственно).

Таблица 1 – Энергия связывания противовирусных препаратов и лидокаина с натриевыми каналами

Препарат	Энергия связывания, G_i , ккал/моль	
	Nav1.7	Nav1.8
Римантадин 	-5,19	-4,01
Ацикловир 	-4,3	-4,62
Осельтамивир 	-3,13	-2,89
Лидокаин 	-4,05	-3,2

Также для всех трех противовирусных средств и лидокаина были проанализированы особенности их взаимодействия с аминокислотными остатками натриевых каналов Nav1.7 и Nav1.8 в центре связывания лиганд-белок (таблица 2). Отмечено, что у римантадина, ацикловира и лидокаина основной вклад в энергию связывания лиганд-белок вносят гидрофильные взаимодействия, тогда как для осельтамивира количественный перевес сведен в сторону гидрофобных взаимодействий.

Таблица 2 – Схемы стыковок противовирусных препаратов и лидокаина с натриевыми каналами

Препарат	Схема стыковки лиганд-рецептор	
	Nav1.7	Nav1.8
Римантадин		
Ацикловир		
Осельтамивир		
Лидокаин		

С целью получения более биологически доступных структур противовирусных средств все они были модифицированы разным количеством фенильных остатков. Это привело к снижению энергии связывания с рецепторами Nav1.7 и Nav1.8 для производных римантадина и ацикловира (G_i находилась в пределах от $-2,7$ до $-3,9$ ккал/моль, что несколько ниже аналогичных

значений для исходных противовирусных структур римантадина и ацикловира). Для производного осельтамивира введение в структуру гидрофобных фрагментов в виде фенильных остатков, наоборот, в некоторой степени улучшило показатели аффинности с Nav1.7 и Nav1.8 — с $-4,05$ до $-4,84$ ккал/моль с Nav1.7 и с $-3,2$ до $-4,12$ ккал/моль для Nav1.8 (таблица 3).

Таблица 3 – Энергия связывания производного осельтамивира с натриевыми каналами

Препарат	Энергия связывания, G_i , ккал/моль	
	Nav1.7	Nav1.8
Производное осельтамивира 	$-4,84$	$-4,12$

Данный факт лишний раз подтверждает большой вклад гидрофобных взаимодействий осельтамивира и его производного с введенными фенильными группами в энергию связывания с натриевыми рецепторами. Схемы стыковок производного осельтамивира с натриевыми каналами приведены в таблице 4.

Таблица 4 – Схемы стыковок производного осельтамивира с натриевыми каналами

Препарат	Схема стыковки лиганд-рецептор
Производное осельтамивира	C Nav1.7
	C Nav1.8

Заключение. С помощью молекулярного докинга спрогнозировано сродство римантадина, осельтамивира и ацикловира к натриевым каналам Nav1.7 и Nav1.8. Данные результаты могут способствовать в перспективе более

глубокому изучению обезболивающих свойств у противовирусных средств, а также развитию новых методов лечения болевого синдрома при вирусных заболеваниях.

Список цитированных источников

1. Schaila, H. Nav1.7 and Nav1.8: Role in the pathophysiology of pain / H. Schaila // Mol Pain. – 2019. – Jan-Dec: 15:1744806919858001.
2. John, N Wood. Sodium channels / N. W. John // Brain Neurosci Adv. – 2018. – Nov:13:2:2398212818810684.
3. Pain behavior in SCN9A (Nav1.7) and SCN10A (Nav1.8) mutant rodent models / Y. Xue [et al.] // Neurosci Lett. – 2021. – May 14; 753:13584.
4. Sodium channels in normal and pathological pain / H. Dib. [et al.] // Anna Reverend Neurosci – 2010. – Vol. 33. – P. 325–347.
5. Intrathecal rimantadine induces motor, proprioceptive, and nociceptive blockades in rats / I. T. Jann [et al.] // Neurosci Lett. – 2016. – Apr. 8. – P. 94–98.
6. Rimantadine and 2-adamantanamine elicit local anesthesia to cutaneous nociceptive stimuli in a rat model / H. Ching [et al.] // Fundam Clin Pharmacol – 2014. – Apr. 28(2). – P. 199–204.
7. Protein Data Bank [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>. –Дата доступа: 15.08.2024.

In silico study of antiviral drugs and their derivatives as sodium channel blockers

Kraetskaya O. F.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Antiviral agents (remantadine, oseltamivir and acyclovir) and their derivatives as blockers of sodium channels Nav1.7 and Nav1.8 – the most important in the development and maintenance of pathological pain conditions - were studied in silico. The study was conducted in comparison with the similar effects of lidocaine on Nav1.7 and Nav1.8. Among antiviral agents, the best binding rates (G_i) with Nav1.7 were obtained for rimantadine ($G_i = -5.19$ kcal/mol), and with Nav1.8 – for acyclovir ($G_i = -4.62$ kcal/mol). The energy of their binding to Nav1.7 and Nav1.8 was comparable with similar indicators for lidocaine. In order to obtain more biologically accessible structures of antiviral agents, all of them were modified with different amounts of phenyl residues. This led to a decrease in binding energy to the Nav1.7 and Nav1.8 receptors for rimantadine and acyclovir derivatives and, conversely, improved affinity scores with Nav1.7 and Nav1.8 for the oseltamivir derivative.

Keywords: pain receptors, antiviral agents, rimantadine, acyclovir, oseltamivir, lidocaine, sodium channel blockers, molecular docking.

Поступила 05.06.2024