

# ХИМИЧЕСКАЯ МОДИФИКАЦИЯ ДОНЕПЕЗИЛА ДЛЯ ПОВЫШЕНИЯ СПЕЦИФИЧНОСТИ СВЯЗЫВАНИЯ С SIGMA-1 РЕЦЕПТОРОМ

Косцов М.А., Езерский В.А.  
УО БГМУ, г. Минск, Беларусь

**Введение.** Sigma-1-рецепторы широко распространены в клетках различных структур ЦНС и внутренних органов. Они оказывают плеiotропное действие на регуляторные белки, функцию лиганд- и потенциалзависимых ионных каналов, факторов транскрипции. В клинических исследованиях некоторые агонисты рецепторов sigma-1, включая донепезил и нейростероиды [2], улучшают когнитивные нарушения и клинические симптомы при нейропсихиатрических заболеваниях. Благодаря ПЭТ-диагностике выявлено взаимодействие донепезила с sigma-1-рецепторами в головном мозге человека при его приёме внутрь [3].

**Материалы и методы.** Для создания модели фармакофора использовались лиганды sigma-1-рецепторов из базы данных ChEMBL с последующим отсеиванием неудовлетворяющих критериям соединений (удаление соединений с неполными данными, удаление низкоактивных соединений).

Затем проводилась кластеризация данных веществ с использованием коэффициента Танимото. На основе структуры центральных молекул кластеров проводилось построение фармакофора с использованием сервиса PharmaGist.

Молекулярный докинг донепезила и его модификаций с sigma-1-рецептором проводился с использованием online-сервиса SwissDock.

На основе построенной ранее модели фармакофора был осуществлён поиск новых потенциальных агонистов sigma-1-рецепторов с использованием сервиса ZINCPharmer (на основе базы данных ZINC Purchasable). Было проведено отсеивание соединений, неудовлетворяющих правилу пяти Липински, а также неспецифически реагирующих и опасных соединений с использованием PAINS фильтра.

**Результаты и их обсуждение.** Из база данных ChEMBL изъято 5648 лигандов к sigma-1-рецептору. После проведённых манипуляций по отсеиванию неудовлетворяющих критериям работы соединений (удаление соединений с неполными данными, удаление низкоактивных соединений) в финальной базе соединений осталось 743 лиганда.

Проведена кластеризация данной базы лигандов с использованием коэффициента Танимото. На основе центральных молекул 11 кластеров построена модель фармакофора (был выбран вариант, построенный программой на основе 6 молекул, содержащий 4 фармакофорных признака, имеющий величину параметра достоверности модели (Score) 22,489).

На основе данных о фармакофорных признаках, были произведены точечные модификации (внесений (или удаления) в молекулярную формулу

дополнительных атомов) донепезила. В результате были смоделированы различные соединения и проведен их молекулярный докинг с sigma-1-рецептором.

Получено два лиганда, при взаимодействии с которыми образуется более стабильный лиганд-рецепторный комплекс (свободная энергия связывания немодифицированного донепезила = -11,28 kcal/mol) и которые являются более активными (т.к. константа ингибирования ( $K_i$ ) меньше таковой для донепезила ( $K_i=5,43$  nM)). При внесении атома азота полученное соединение демонстрирует со свободную энергию связывания = -11,79 kcal/mol и  $K_i=2,29$  nM. При внесении алифатической цепи получены результаты свободной энергии связывания = -12,30 kcal/mol и  $K_i=960,20$  pM.

Смоделированные химические соединения потенциально могут являться более специфичными и более активными агонистами sigma-1-рецепторов, чем донепезил, и могут быть рассмотрены как потенциальные лекарственные вещества для терапии нейропсихиатрической патологии.

Дополнительно был произведён поиск потенциальных агонистов sigma-1-рецепторов на основе построенного фармакофора. Из полученной выборки были удалены дубликаты с уже исследованными лигандами (теми, которые встречались в базе данных ChEMBL). После этого производился отбор химических соединений, удовлетворяющих правилу пяти Липински для пероральных лекарственных веществ и были удалены неспецифически реагирующие и опасные соединения с использованием PAINS фильтра. Для молекулярного докинга было отобрано 73 смоделированных химических веществ, имеющих наименьшее RMSD (среднеквадратичное отклонение) от модели фармакофора. По результатам молекулярного докинга наиболее стабильный лиганд-рецепторный комплекс образовало соединение N-[1-(4-Chlorophenyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-4-yl]-N-methylbenzenesulfonamide (ZINC6148392).

Смоделированное соединение потенциально может являться селективным агонистом sigma-1-рецепторов, для окончательных выводов требуется дополнительные исследования данного вещества.

#### **Выводы:**

1. На основе известных лигандов к sigma-1-рецептору была построена модель фармакофора.

2. С помощью химической модификации молекулы донепезила были смоделированы соединения, теоретически обладающие большей специфичностью к sigma-1-рецептору, а также являющиеся более активными. Данные потенциальные агонисты sigma-1-рецепторов могут рекомендоваться для экспериментального исследования.

3. Обнаружен потенциальный специфичный агонист sigma-1-рецепторов, требующий дополнительных исследований его фармакодинамических свойств.

#### **Список литературы:**

1. Smith S., Su T. Sigma receptors: their role in disease and as therapeutic targets. – Springer, Cham, 2017. – 312 p.

2. Niitsu T., Iyo M., Hashimoto K. Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairment in neuropsychiatric diseases // Current Pharmaceutical Design. – 2012. – №18. – P. 875-883.

3. Hashimoto K. Activation of sigma-1 receptor chaperone in the treatment of neuropsychiatric diseases and its clinical implication // Journal of Pharmacological Sciences. – 2015. – №127. – P. 6-9.

Федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
«Рязанский государственный медицинский университет  
имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

## СБОРНИК ДОКЛАДОВ

VII Всероссийской научной конференции  
молодых специалистов, аспирантов, ординаторов

# ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ: ВЗГЛЯД МОЛОДОГО СПЕЦИАЛИСТА

Рязань, 07 октября 2021 г.