УО «Белорусский государственный медицинский университет»
Кафедра фармакологии

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

Авторы: Косцов Максим Антонович, 3 курс лечебного факультета
Езерский Владимир Александрович, 3 курс лечебного факультета

Научный руководитель:
Волчек Александр Владимирович канд.мед. наук, доц.

Минск, 2021

Цели и задачи

Целью данной работы является поиск высокоаффинного агониста sigma-1-рецепторов.

Для реализации данной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Построение фармакофора на основе известных лигандов sigma-1-рецепторов.
2. Целенаправленная модификация молекулы донепезила и её молекулярный докинг с sigma-1-рецептором для определения более специфичного агониста.
3. Поиск новых потенциальных агонистов и их молекулярный докинг с sigma-1-рецептором.

Актуальность

Sigma-1-рецепторы широко распространены в клетках различных структурах ЦНС и внутренних органов. Несмотря на свои малые размеры, они оказывают плейотропное действие на регуляторные белки, функцию лиганд- и потенциалзависимых ионных каналов, факторов транскрипции. В качестве лигандов sigma-1-рецепторов могут выступать многие известные лекарственные средства – афобазол, донепезил, флувоксамин, циталопрам, амитриптиллин.

Актуальность

Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что sigma-1-рецепторы играют роль как в патофизиологии психоневрологических заболеваний, так и в фармакодинамике некоторых лекарственных средств, таких как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), донепезил и нейростероиды.

Индуцированные фенциклидином (PCP) когнитивные нарушения (моделирование шизофрении на животных) значительно улучшаются при введении агонистов sigma-1-рецепторов, таких как флувоксамин, SA4503 (Кутамезин) и донепезил. В клинических исследованиях некоторые агонисты рецепторов sigma-1, включая флувоксамин, донепезил и нейростероиды, улучшают когнитивные нарушения и клинические симптомы при нейропсихиатрических заболеваниях.

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 отсутствующими 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.

Материалы и методы

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

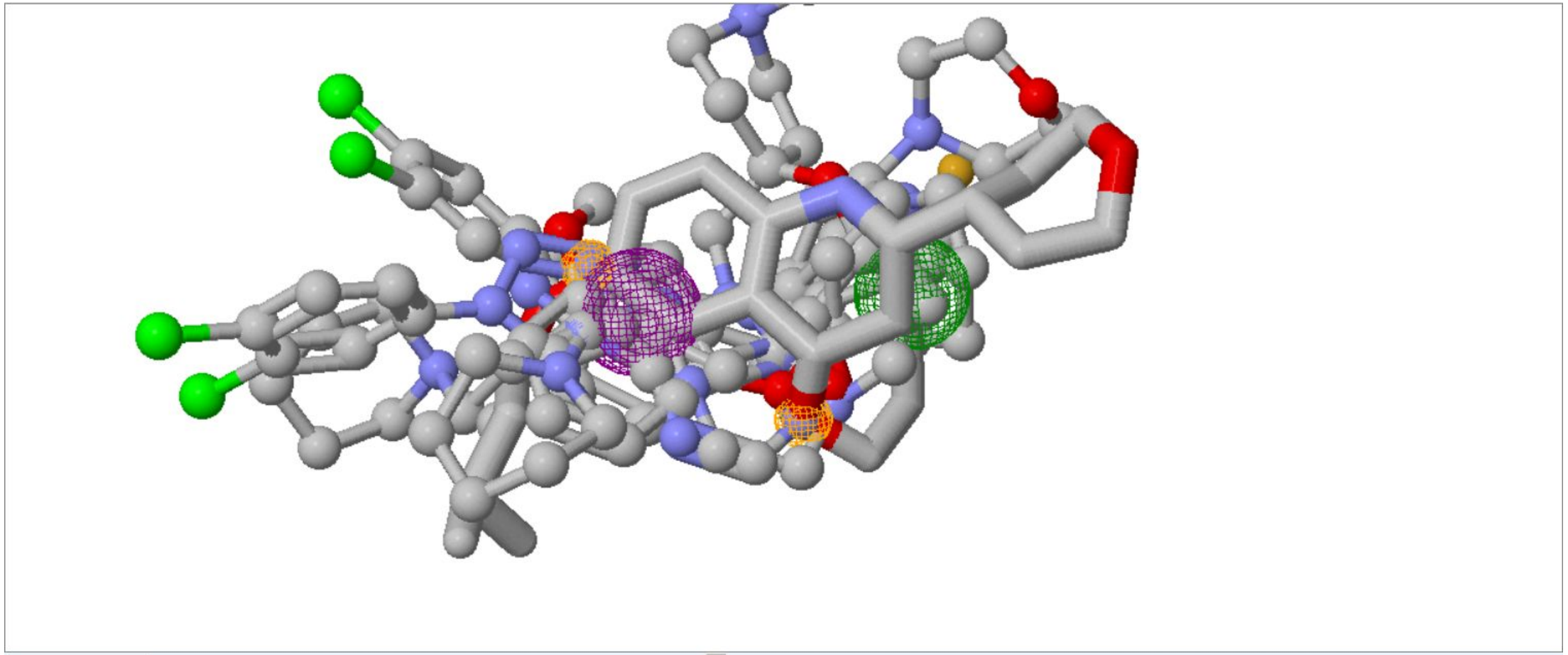
На основе построенной ранее модели фармакофора был осуществлён поиск новых потенциальных агонистов sigma-1-рецепторов с использованием сервиса ZINCPharmer (на основе базы данных ZINC Purchasable). Было проведено отсеивание соединений, неудовлетворяющих правилу пяти Липински, а также неспецифически реагирующих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

Результаты и их обсуждение

Из база данных ChEMBL было изъято 5648 лигандов к sigma-1-рецептору. После проведённых манипуляций по отсеиванию неудовлетворяющих критериям работы соединений в финальной базе соединений осталось 743 лиганда.

Была проведена кластеризация данной базы лигандов с использованием коэффициента Танимото.

На основе центральных молекул 11 кластеров была построена модель фармакофора (был выбран вариант, построенный программой на основе 6 молекул, содержащий 4 фармакофорных признака, имеющий величину параметра достоверности модели (Score) 22,489) (рис.1)

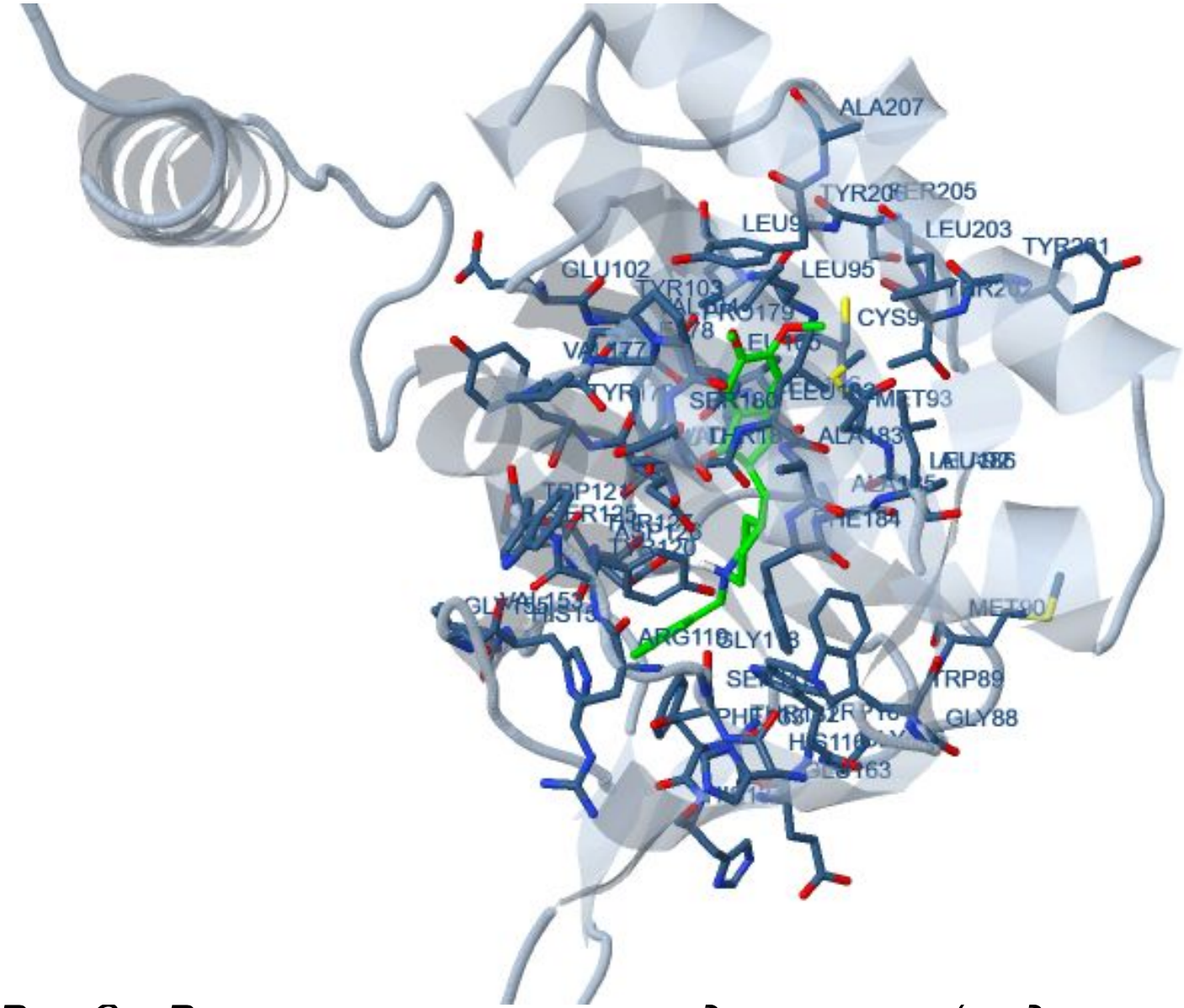


Pharmacophore | Filters | Viewer | Submit Query

	Pharmacophore Class	x	y	z	Radius	Enabled	
>	HydrogenAcceptor	3.18	-1.11	-1.44	0.50	☑	
>	HydrogenAcceptor	-0.19	-0.09	1.38	0.50	☑	
>	Aromatic	0.54	-0.45	0.60	1.10	☑	
>	Hydrophobic	5.28	-0.74	0.53	1.00	☑	

Рис. 1 – Модель фармакофора, визуализированная с помощью сервиса ZINCPharmer.

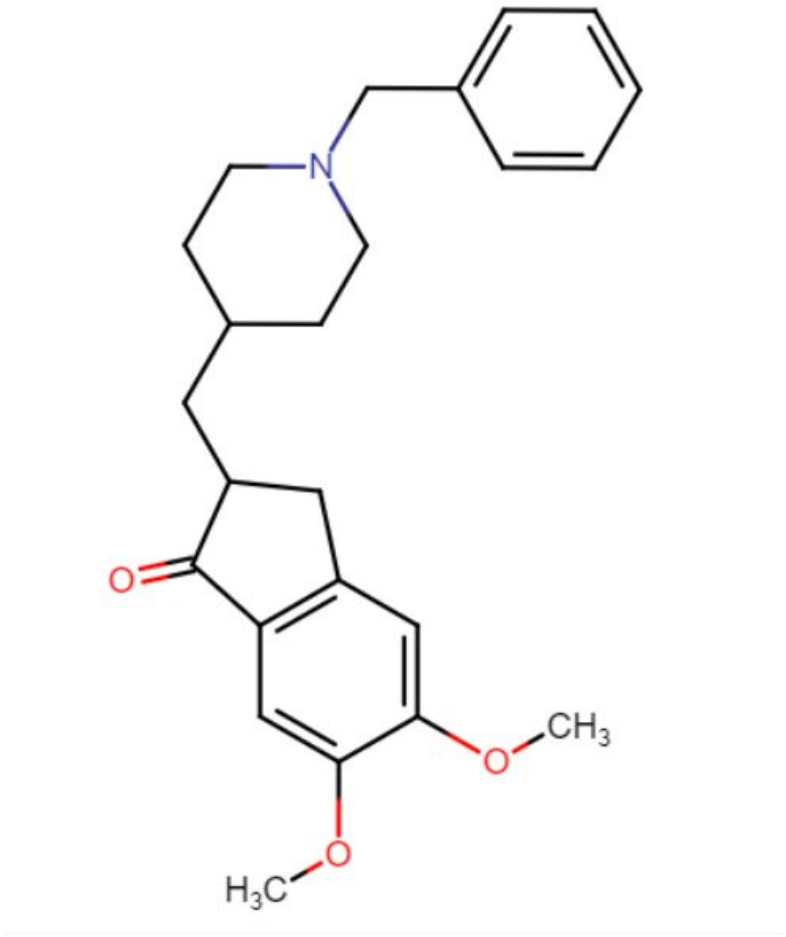
Произведён молекулярный докинг молекулы донепезила (рис. 2, 3, 4)



Свободная энергия связывания =
= -11.28 kcal/mol

Ki = 5.43 nM

Рис. 2 – Расположение молекулы донепезила (выделена зелёным цветом) в активном центре sigma-1-рецептора.



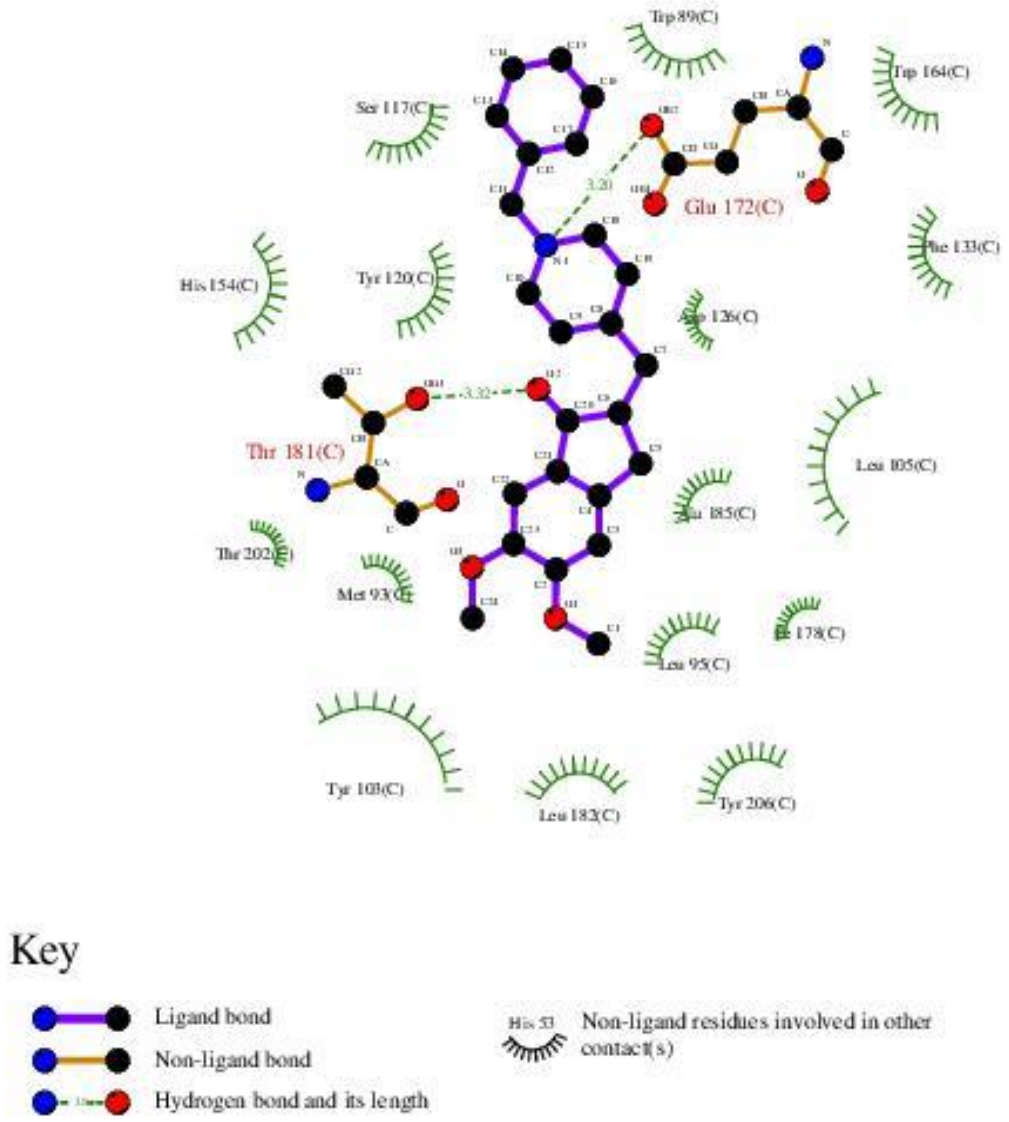


Рис. 3 – Структурная формула донепезила.

Рис. 4 – Схема межмолекулярных взаимодействий между молекулой донепезила и активным центром sigma-1-рецептора.

Результаты и их обсуждение

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.

Лиганды, при взаимодействии с которыми образуется более стабильный лиганд-рецепторный комплекс и которые являются более активными (т.к. константа ингибирования (Ki) меньше таковой для донепезила), представлены на рис. 5, 6, 7, 8.

Свободная энергия связывания =
= -11.79 kcal/mol

Ki = 2.29 nM

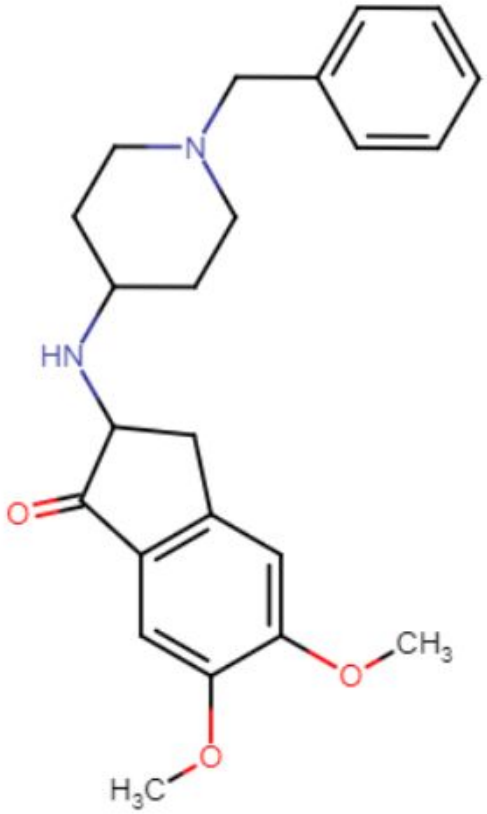


Рис. 5 – Структурная формула модифицированного донепезила.

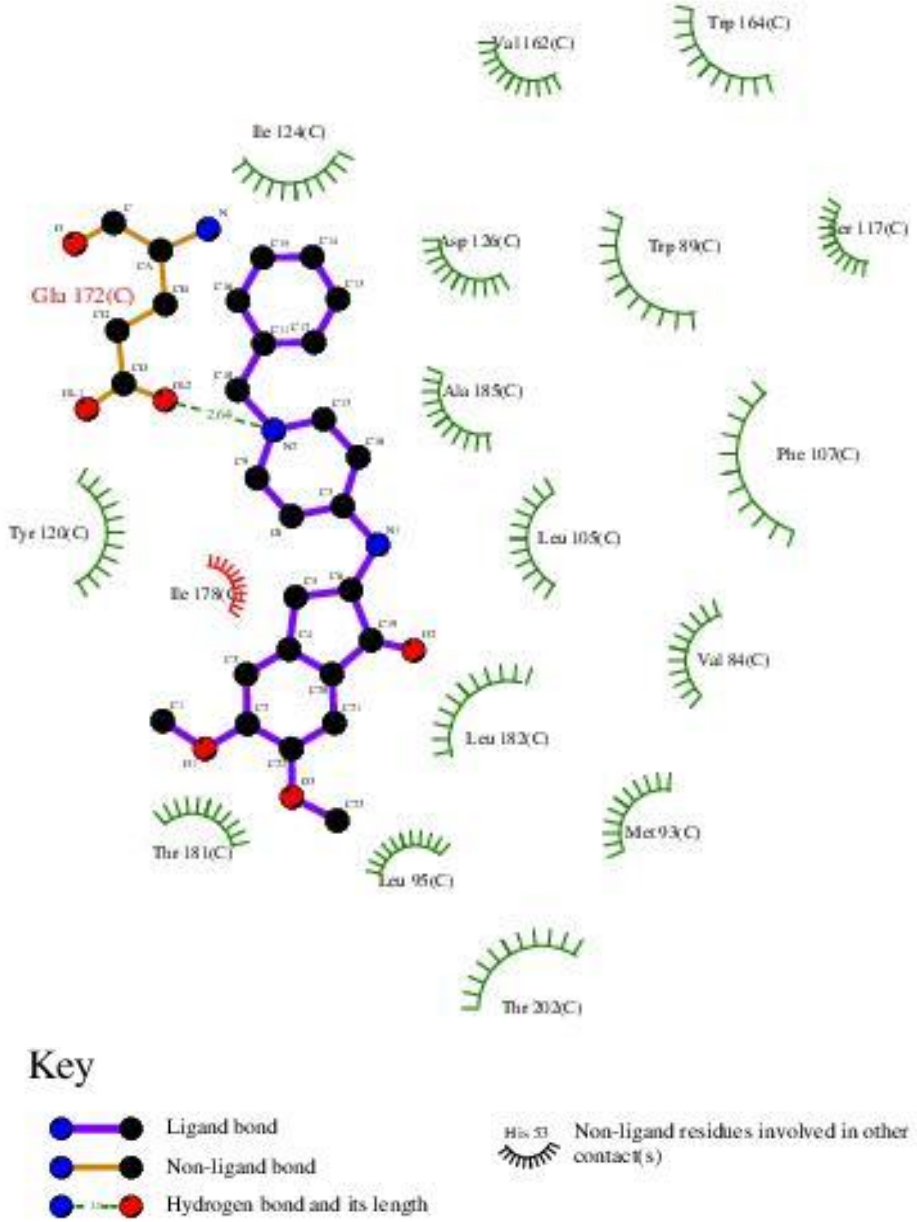


Рис. 6 – Схема межмолекулярных взаимодействий между молекулой модифицированного донепезила и активным центром sigma-1-рецептора.

Свободная энергия связывания =
= -12.30 kcal/mol

Ki = 960.20 pM

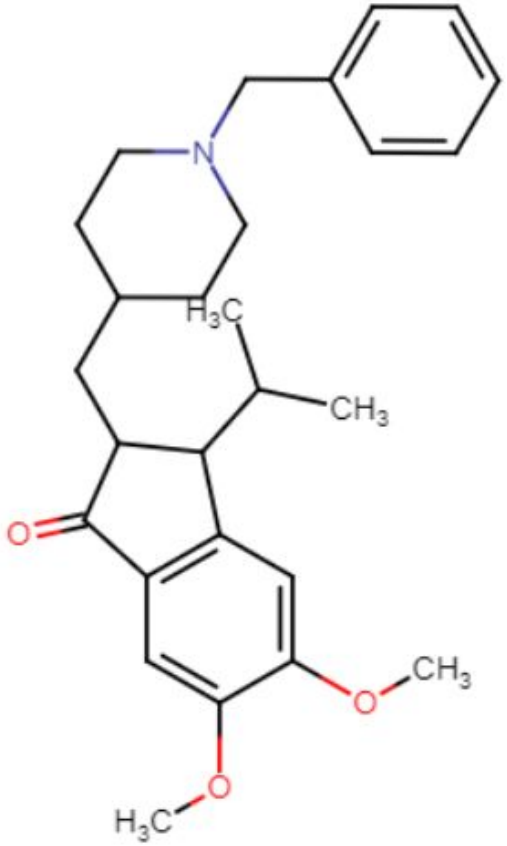


Рис. 7 – Структурная формула модифицированного донепезила.

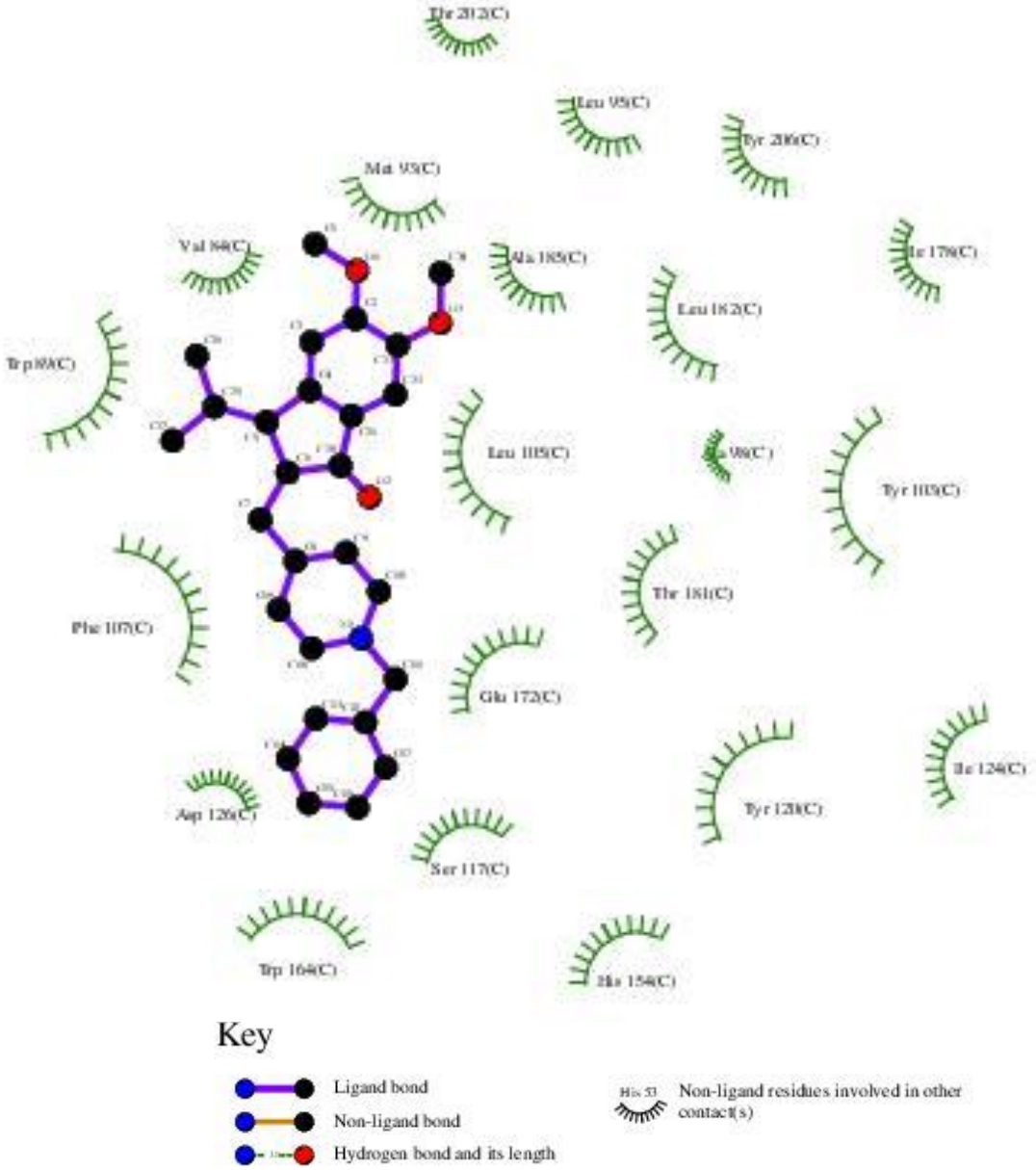


Рис. 8 – Схема межмолекулярных взаимодействий между молекулой модифицированного донепезила и активным центром sigma-1-рецептора.

Результаты и их обсуждение

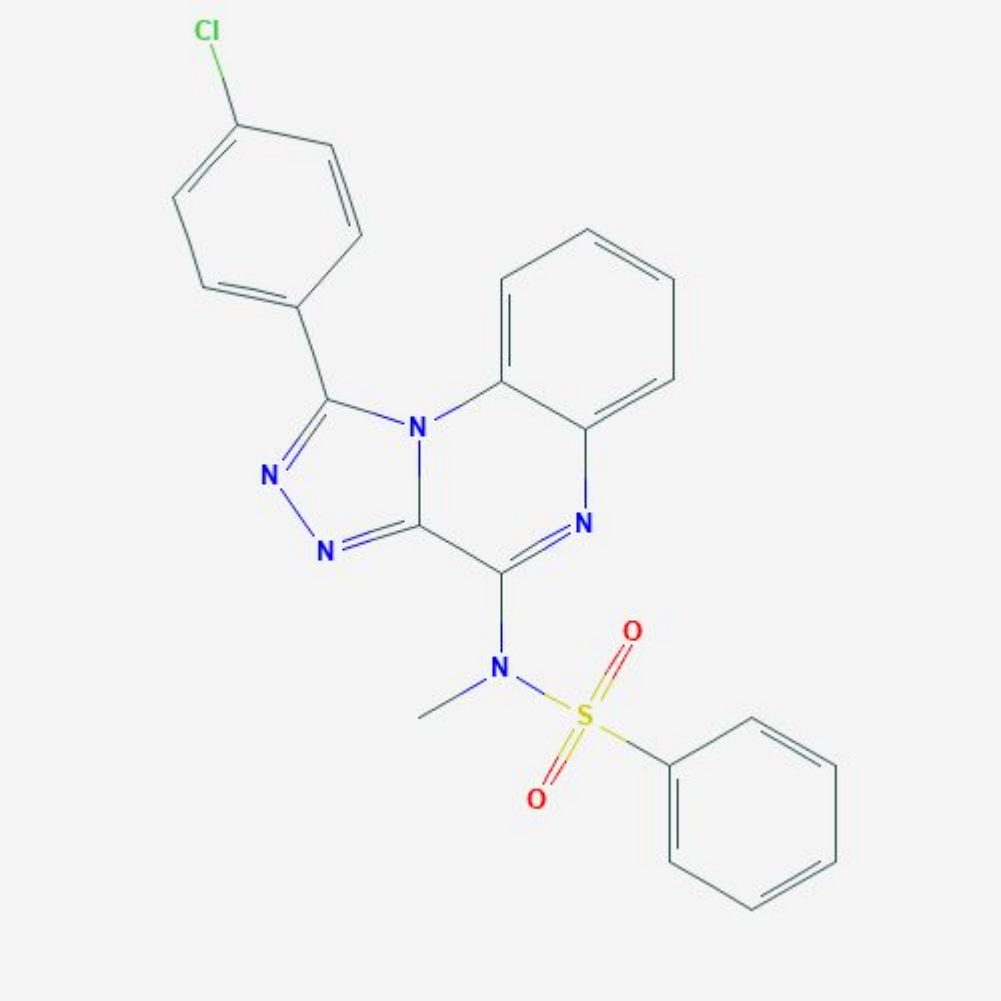
Смоделированные химические соединения (рис. 5, 7) потенциально могут являться более специфичными и более активными агонистами sigma-1-рецепторов, чем донепезил, и могут быть рассмотрены как потенциальные лекарственные вещества для терапии нейропсихиатрической патологии.

Результаты и их обсуждение

Также был произведён поиск потенциальных агонистов sigma-1-рецепторов на основе построенного фармакофора. Затем 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 моделированных 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) (рис. 9)



Свободная энергия связывания =
= -11.708 kcal/mol

Ki = 0,34173 nM

Рис. 9 –
N-[1-(4-Chlorophenyl)[1,2,4]triazolo[4,3-a]quinoxalin-4-yl]-N-methylbenzenesulfonamide.

Результаты и их обсуждение

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

При дальнейшем исследовании полученных на основании фармакофора соединений можно обнаружить другие специфичные агонисты sigma-1-рецепторов.

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.

Спасибо за внимание!