УДК: 615.21:519.876.5: 577.29 **ГРНТИ:** 76.03.29 **DOI:** 10.32415/jscientia.2019.03.01

ИЗУЧЕНИЕ СРОДСТВА N-АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-ОКСО-1-ПИРРОЛИДИНАЦЕТАМИДА К САЙТУ СВЯЗЫВАНИЯ NMDA-РЕЦЕПТОРА МЕТОДОМ МОЛЕКУЛЯРНОГО ДОКИНГА

А. С. Чиряпкин, А. А. Глушко, И. П. Кодониди
Волгоградский государственный медицинский университет
Россия, 357532 г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

✉ Чиряпкин Алексей Сергеевич – alexey.chiriapkin@yandex.ru

Поиск новых соединений, обладающих высокой ноотропной биологической активностью, является перспективным научным направлением. Современным вычислительным методом прогнозирования фармакологической активности у изучаемых соединений является молекулярный докинг. Целью работы является исследование сродства новых N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида к сайту связывания NMDA-рецептора с целью поиска новых эффективных ноотропных лекарственных препаратов. В качестве объектов исследования были использованы новые N-ацильные производные 2-оксо-1-пирролидинацетамида, рацетамы, глутамат и виртуальная модель NMDA-рецептора организма Rattus norvegicus с идентификационным кодом 2A5S из базы данных RCSB PDB. Результаты проведённого вычислительного эксперимента говорят о наличии высокой ноотропной биологической активности у исследуемых соединений. Наибольшим сродством из N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида к сайту связывания NMDA-рецептора обладает соединение 3. Таким образом, считаем целесообразным проведение фармакологических in vivo исследований данных соединений на предмет наличия ноотропной биологической активности.

Ключевые слова: *2-оксо-1-пирролидинацетамид, N-ацильные производные, NMDA-рецептор, молекулярный докинг, сайт связывания, биологическая активность, прогноз.*

STUDY OF THE AFFINITY OF N-ACYL DERIVATIVES OF 2-OXO-1-PYRROLIDINE ACETAMIDE TO THE BINDING SITE OF NMDA RECEPTOR BY MOLECULAR DOCKING METHOD

A. S. Chiriapkin, A. A. Glushko, I. P. Kodonidi
Volgograd Medical State University
11 Kalinin Ave., 357532 Pyatigorsk, Russia

✉ Chiriapkin Alexey – alexey.chiriapkin@yandex.ru

The search for new compounds with a high nootropic biological activity is a promising scientific direction. A modern computational method for predicting pharmacological activity of the studied compounds is the molecular docking. The aim of this work is to study the affinity of new N-acyl derivatives of 2-oxo-1-pyrrolidine acetamide to the binding site of NMDA receptor to search of new effective nootropic drugs. As objects of study, there are used the new N-acyl derivatives of 2-oxo-1-pyrrolidine acetamide, racetams, glutamate and a virtual model of NMDA receptor of organism Rattus norvegicus with an identification code 2A5S from the RCSB PDB database. The results of the computational experiment indicate the presence of high nootropic biological activity in the compounds under study. Substance 3 has the greatest affinity of the N-acyl derivatives of 2-oxo-1-pyrrolidineethanol to the binding site of NMDA receptor Thus, we consider it is appropriate to conduct pharmacological in vivo studies of these compounds for the presence of nootropic biological activity.

Keywords: *2-oxo-1-pyrrolidine acetamide, N-acyl derivatives, NMDA receptor, molecular docking, binding site, biological activity, predict.*

Введение. Ноотропные лекарственные препараты (ноотропы) – это обширная группа лекарственных препаратов, которая используется в ходе терапии различных патологических состояний и заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Лекарственные препараты данной фармакологической группы улучшают метаболические процессы в нейронах, нормализируют процессы кровообращения в тканях головного мозга, а также повышают устойчивость ЦНС к негативным внешним и внутренним воздействиям. В результате такого комплексного воздействия ноотропов на ткани головного мозга у человека происходит улучшение когнитивных способностей мозговой деятельности.

Одним из рецепторов, с помощью которого реализуется регуляция работы ЦНС, является NMDA-рецептор. Эти рецепторы принимают участие в процессах возбудимости нервной ткани, а также формируют синаптическую пластичность. Активирующим воздействие на NMDA-рецептор оказывают такие биогенные стимуляторы, как глутамат, аспартат и N-метил-D-аспартат. NMDA-рецептор относится к классу глутаматных рецепторов [1, 2].

Современным методом прогнозирования наличия и выраженности определенной биологической активности у исследуемых соединений является молекулярный докинг. Данный вычислительный эксперимент основан на поиске наиболее выгодной ориентации низкомолекулярного соединения в выбранной области моделирования рецептора или фермента. При этом представляется возможным изучить с какими аминокислотами образует связи лиганд в процессе взаимодействия с сайтом связывания белковой мишени [3].

Цель работы. Исследование сродства новых N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида к сайту связывания NMDA-рецептора с целью поиска новых эффективных ноотропных лекарственных препаратов.

Материалы и методы. В качестве объектов для прогнозирования биологической активности в отношении

NMDA-рецептора были выбраны синтезированные на кафедре органической химии ПМФИ – филиала ВолГМУ N-ацильные производные 2-оксо-1-пирролидинацетамида. Это N-ацетил-2-(2-оксициклопентил)-ацетамид (1), N-пропаноил-2-(2-оксициклопентил)-ацетамид (2) и N-бутаноил-2-(2-оксициклопентил)-ацетамид (3) [4, 5]. Для сопоставления результатов сродства новых N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида к сайту связывания NMDA-рецептора методом молекулярного докинга использовались глутамат и следующие рацетамы: пирацетам, анирацетам, оксирацетам, фонтурацетам и леветирацетам.

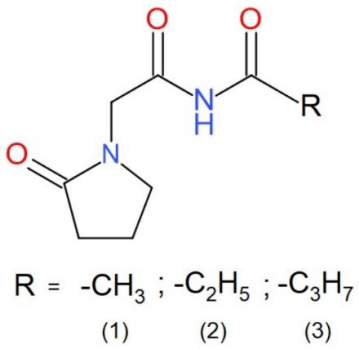

Рисунок 1. Структурные химические формулы N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида

Ранее ученые Furukawa H., Singh S.K., Mancusso R. и Gouaux E., проводя рентгеноструктурный анализ комплекса субъединицы NR2A NMDA-рецептора с глутаматом, установили с какими аминокислотами сайта связывания NMDA-рецептора вступает во взаимодействие молекула глутаминовой кислоты. Это аминокислоты Ser 114, Thr 116, Arg 121, Ser 173 и Thr 174. Наличие связей низкомолекулярных соединений с данными аминокислотами необходимо для реализации активирующего действия на глутаматный рецептор [6].

С целью изучения взаимодействия низкомолекулярных соединений с сайтом связывания глутамата NMDA-рецептора была использована пространственная структура белок-лигандного комплекса организма Rattus norvegicus с идентификационным кодом 2A5S. В качестве лиганда в нем выступает молекула глутаминовой кислоты. Данный белок-лигандный комплекс был представлен в базе данных RCSB Protein Data Bank (rcsb.org) [7].

Пространственные структуры всех веществ, участвующих в исследовании, были построены в программе HyperChem 6.09. В этой же программе проведена оптимизация геометрии методом молекулярной механики ММ+ [8]. В дальнейшем было проведено исследование взаимодействия лигандов с сайтом связывания NMDA-рецептора методом молекулярного докинга. Для этих целей использовалась программа Molegro Virtual Docker 6.0.1, в которой используется один из самых точных алгоритмов оценки лиганд-рецепторного сродства. Программа Molegro Virtual Docker обеспечивает более высокую точность расчёта белково-лигандных взаимодействий, чем многие другие современные программы осуществления молекулярного докинга [9, 10]. Областью проведения молекулярного докинга выступала сфера с радиусом 12 Å со следующими координатами: x = 16.42, y = 24.78, z = 37.16. В качестве функции подсчета энергии лиганд-рецепторного взаимодействия была выбрана MolDock Score [GRID] с разрешением grid 0,30 Å. В результате проведенного молекулярного докинга было получено 200 вариантов образования молекулярного лиганд-рецепторного комплекса для каждого исследуемого соединения.

Результаты и обсуждение. В ходе проведенного вычислительного эксперимента были определены наиболее энергетически выгодные расположения исследуемых соединений в сайте связывания NMDA-рецептора. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1

Минимальное значение энергии взаимодействия исследуемых соединений с сайтом связывания NMDA-рецептора

Лиганд	Минимальная энергия лиганд-рецепторного взаимодействия, ккал/моль
1	-109.5360
2	-117.4930
3	-120.5520
Пирацетам	-90.5526
Анирацетам	-114.0780
Глутамат	-99.4834
Леветирацетам	-103.3600
Оксирацетам	-94.3876
Фонтурацетам	-120.8060

Результаты молекулярного докинга (табл. 1) свидетельствуют о том, что все три N-ацильные производные 2-оксо-1-пирролидинацетамида обладают высоким сродством к сайту связывания NMDA-рецептора. По минимальной энергии лиганд-рецепторного взаимодействия они превосходят молекулы пирацетама, глутамата, леветирацетама и оксирацетама. Стоит отметить, что по мере удлинения N-ацильного заместителя происходит увеличение сродства N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида к сайту связывания NMDA-рецептора. Соединением лидером из них является вещество 3-N-бутаноил-2-(2-оксициклопентил)-ацетамид. Анирацетам за-

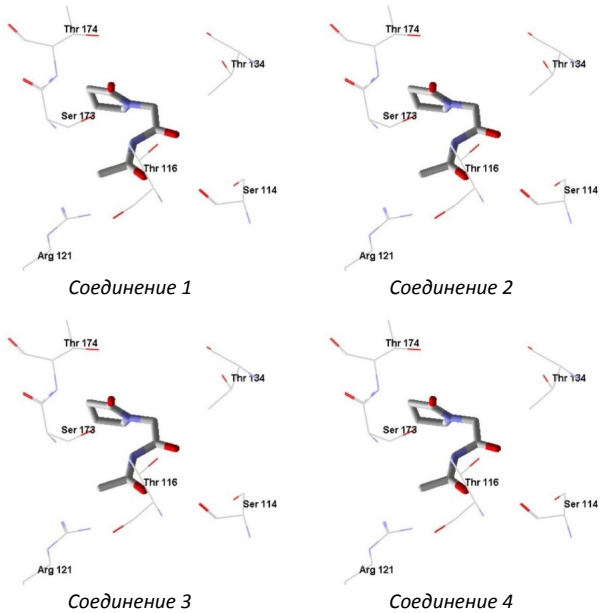

Рисунок 2. Расположение соединения 1, 2, 3 и глутамата в сайте связывания NMDA-рецептора согласно результатам молекулярного докинга

нимает более энергетически выгодное расположение в сайте связывания NMDA-рецептора, чем молекула соединения. 1. Из изучаемых соединений наименьшую энергию лиганд-рецепторного взаимодействия имеет фонтурацетам, но следует отметить, что данное соединение превосходит по ней соединение 3 только на 0,254 ккал/моль. На рисунке 2 показано наиболее энергетически выгодные расположения N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида и глутаминовой кислоты по результатам молекулярного докинга в сайте связывания NMDA-рецептора. На данном рисунке обозначены аминокислоты Ser 114, Thr 116, Arg 121, Ser 173 и Thr 174, с которыми взаимодействует молекула глутамата в сайте связывания NMDA-рецептора согласно данным рентгеноструктурного анализа.

На рисунке 2 видно, что аминокислоты Ser 114, Thr 116, Arg 121, Ser 173 и Thr 174 сайта связывания NMDA-рецептора находятся близко с исследуемыми молекулами. Таким образом, можно говорить, о возможности взаимодействия изучаемых соединений с данными аминокислотами, что обусловливает наличие у них активирующего действия на глутаматный рецептор.

Заключение. По результатам проведенного вычислительного эксперимента было установлено, что все три N-ацильные производные 2-оксо-1-пирролидинацетамида обладают высоким сродством к сайту связывания NMDA-рецептора. При этом по минимальной энергии лиганд-рецепторного взаимодействия они превосходят молекулы пирацетама, глутамата, леветирацетама и оксирацетама. Наибольшим сродством из N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида к сайту связывания NMDA-рецептора обладает соединение 3. Анирацетам занимает более энергетически выгодное расположение в сайте связывания NMDA-рецептора, чем молекула соединения 1. Соединение 3 уступает по минимальной энергии лиганд-рецепторного взаимодействия с сайтом связывания NMDA-рецептора от фонтурацетама на 0,254 ккал/моль. Таким образом, из полученных данных вычислительного эксперимента следует, что синтезированные N-ацильные производные 2-оксо-1-пирролидинацетамида могут обладать высокой ноотропной активностью. Считаем целесообразным проведение фармакологических in vivo исследований данных соединений на предмет наличия ноотропной биологической активности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Машковский М.Д. *Лекарственные средства*. 15-е изд. М.: Новая Волна; **2005**. [Mashkovskiy MD. *Lekarstvennyye sredstva*. Moscow: Novaya Volna; **2005**. (in Russ).]
2. Бурчинский С.Г. *Ноотропы: классификация, механизмы действия, сравнительная характеристика фармакологических свойств*. Киев: **2004**. [Burchinskiy SG. *Nootropy: klassifikatsiya, mekhanizmy deistviya, sravnitel'naya kharakteristika farmakologicheskikh svoistv*. Kiev; **2004**. (in Russ).]
3. Глушко А.А., Воронков А.В., Кодониди И.П., и др. *Молекулярный докинг N-замещенного производного изохинолонас каталитическим доменом С* // Фармация и фармакология. **2014**. Т. 2. № 1(2). С. 3-7. [Gloushko AA, Voronkov AV, Kodonidi IP, et al. *Molecular docking of N-substituted derivative of isoquinolone with catalyc domain of protein kinase C*. Pharmacy & Pharmacology. **2014**;2(1(2)):3-7. (in Russ).] doi: 10.19163/2307-9266-2014-2-1(2)-3-7.
4. Кодониди И.П., Чиряпкин А.С., Аненко Д.С. *Компьютерное изучение спектра биологичечской активности N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида* // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. Пятигорск: РИА-КМВ; **2018**. Вып. 73. [Kodonidi IP, Chiriapkin AS, Anenko DS. *Komp'yuternoe izuchenie spektra biologichechskoi aktivnosti N-atsil'nykh proizvodnykh 2-okso-1-pirrolidinatsetamida*. In: Razrabotka, issledovanie i marketing novoi farmatsevticheskoi produktsii. Pyatigorsk: RIA-KMV; **2018**. Issue 73. (in Russ).]
5. Чиряпкин А.С., Кодониди И.П., Аненко Д.С. *Разработка методики качественного анализа N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида методом тонкослойной хроматографии* // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сборник научных трудов. Пятигорск: РИА-КМВ; **2018**. Вып. 73. [Chiriapkin AS, Kodonidi IP, Anenko DS. *Razrabotka metodiki kachestvennogo analiza N-atsil'nykh proizvodnykh 2-okso-1-pirrolidinatsetamida metodom tonkosloinoi khromatografii*. In: Razrabotka, issledovanie i marketing novoi farmatsevticheskoi produktsii. Pyatigorsk: RIA-KMV; **2018**. Issue 73. (in Russ).]
6. Furukawa H, Singh SK, Mancusso R, et al. *Subunit arrangement and function in NMDA receptors*. Nature. **2005**;(438):185-192. doi: 10.1038/nature04089.
7. Berman HM, Westbrook J, Feng Z, et al. *The Protein Data Bank*. Nucleic Acids Res. **2000**;28(1):235-42.
8. Brian J Teppen. *HyperChem, release 2: molecular modeling for the personal computer*. J. Chem. Inf. Comput. Sci. **1992**;32(6):757-759. doi: 10.1021/ci00010a025.
9. Thomsen R, Christensen MH. *MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking*. J. Med. Chem. **2006**;49(11):3315-3321. doi: 10.1021/jm051197e.
10. *Tri-ibiotech*. Molegro Virtual Docker. URL: http://www.tri-ibiotech.com.

Поступила в редакцию 05.03.2019