



ПОЛИТЕХ
Санкт-Петербургский
политехнический университет
Петра Великого

XXVII Symposium on Bioinformatics
and Computer-Aided Drug Discovery

Way2Drug | PREDICTIVE
SERVICES
Understanding Chemical-Biological Interactions

**«IN SILICO СКРИНИНГ И ДОКИНГ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АКТИВАТОРОВ TRPC6 НА ОСНОВЕ
ФАРМАКОФОРА N-N- ДИЗАМЕЩЕННЫХ ПИПЕРАЗИНОВ»**

В.С. Камарян¹, Л.С. Унанян^{1,2}, Е.А. Попугаева²

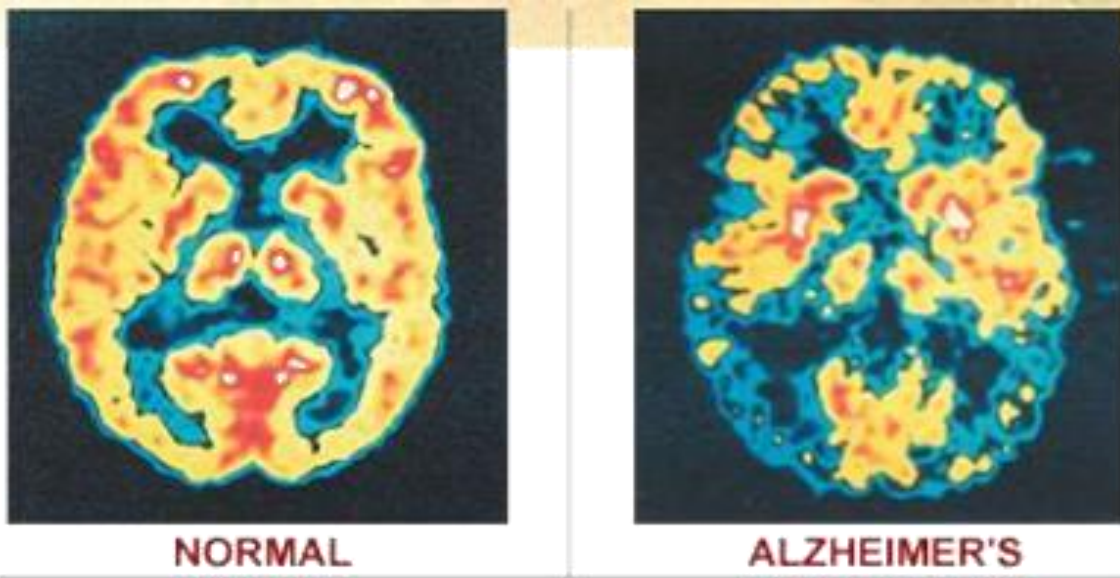
¹Российско-Армянский Университет, Институт биомедицины и фармации, лаборатория структурной биоинформатики Ереван, Армения.

²Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого, лаборатория молекулярной нейродегенерации Санкт-Петербург, Россия.

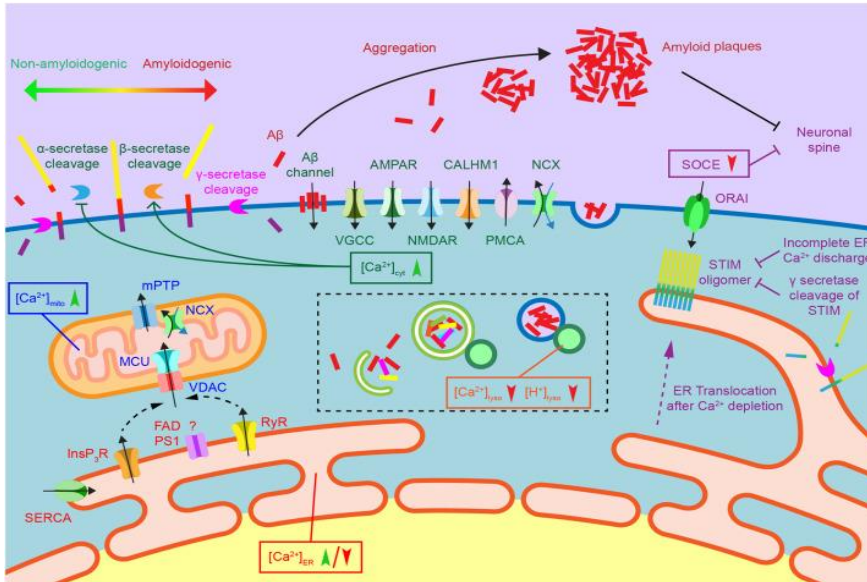


Болезнь Альцгеймера (БА)

Болезнь Альцгеймера (БА) – это нейродегенеративное заболевание, поражающее в большинстве случаев людей преклонного возраста, отличительной чертой которого является прогрессирующая потеря памяти. Потеря синаптических контактов и гибель нейронов, наблюдающаяся при БА, наиболее сильно затрагивает области коры головного мозга и гиппокампа, в конечном счете, приводя к их атрофии.



Кальциевая гипотеза БА



В настоящее время появляется все больше доказательств того, что нарушение регуляции в кальций (Ca^{2+})-зависимых сигнальных путях играют важную роль в инициации патогенеза БА. Ca^{2+} является вторичным посредником клетки, который участвует во многих, если не всех клеточных процессах жизни нейронов.

Неселективный кальциевый канал TRPC6

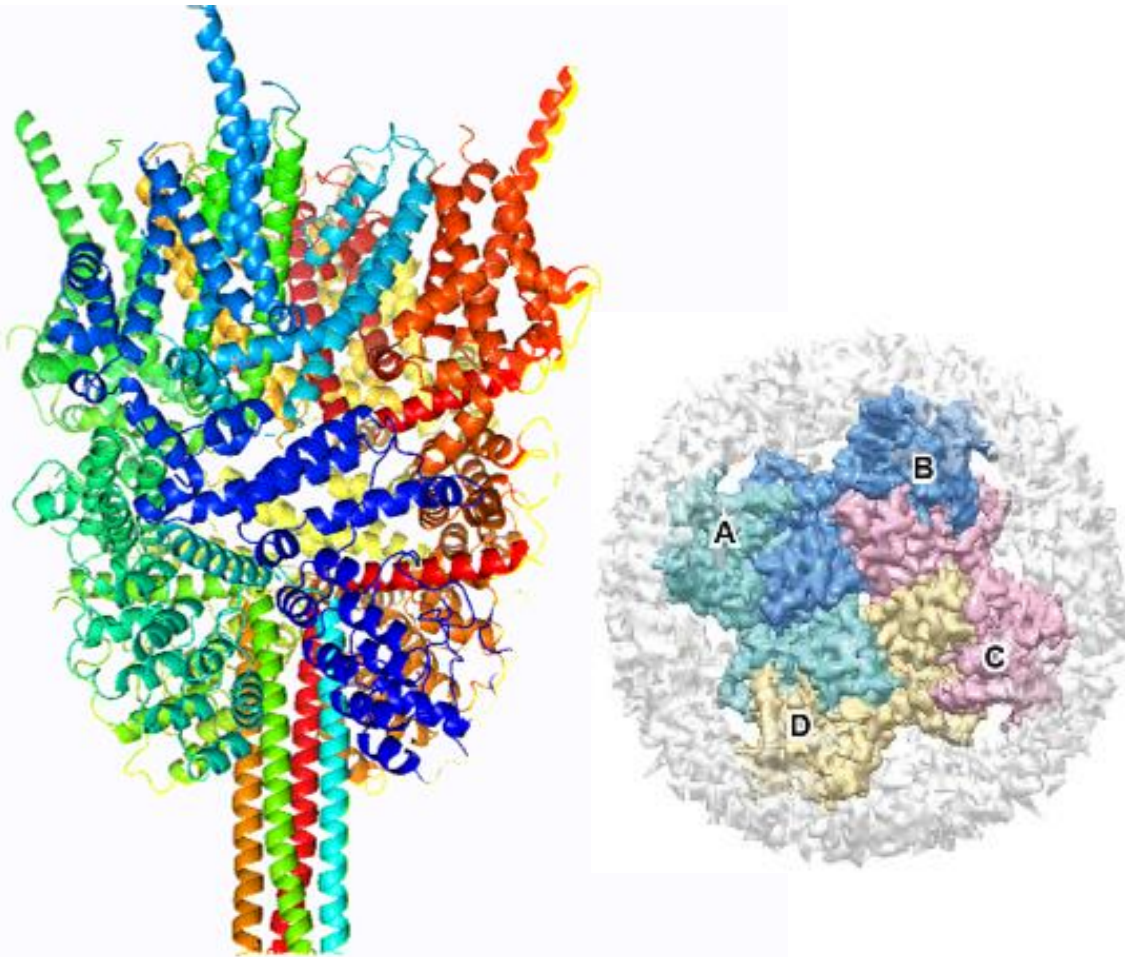


Рис.1: 3D модель TRPC6 (PDB ID:5ux9)

Lu, R., Wang, J., Tao, R., Zhu, T., Guo, W., Sun, Y., ... & Wang, Y. (2018). Reduced TRPC6 mRNA levels in the blood cells of patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Molecular psychiatry*, 23(3), 767-776.

Zhou, J., Du, W., Zhou, K., Tai, Y., Yao, H., Jia, Y., ... & Wang, Y. (2008). Critical role of TRPC6 channels in the formation of excitatory synapses. *Nature neuroscience*, 11(7), 741-743.

Последние данные свидетельствуют о том, что каналы TRPC6 могут представлять собой привлекательную молекулярную мишень для разработки терапии, замедляющей БА. Существует также генетическое подтверждение того, что TRPC6 участвует в патогенезе БА. Пониженная экспрессия TRPC6 мРНК наблюдалась у пациентов с БА и умеренными когнитивными нарушениями.

Мыши, которые гиперэкспрессируют TRPC6 в мозге, демонстрируют улучшенную когнитивную функцию и усиленное формирование возбуждающих синапсов.

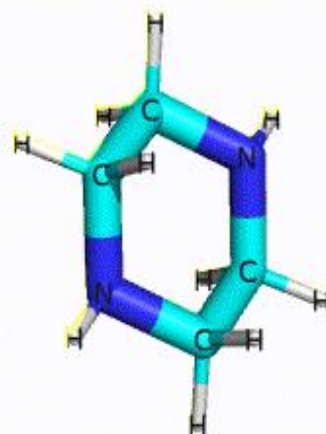


Рис.2: 3D модель фармакофора N-N- дизамещенного пиперазина

The screenshot shows the journal's header with the ASPET logo and the title 'MOLECULAR PHARMACOLOGY'. A search bar is located in the top right corner. Below the header is a navigation menu with links for Home, Articles, Information, Editorial Board, Alerts, Virtual Issues, and Feedback. The article title 'Derivatives of Piperazines as Potential Therapeutic Agents for Alzheimer's Disease' is prominently displayed, along with the authors' names: Elena Popugaeva, Daria Chernyuk, Hua Zhang, Tatyana Y. Postnikova, Kanna Pats, Elena Fedorova, Vladimir Poroikov, Aleksey V. Zaitsev, and Ilya Bezprozvanny. The article is dated April 2019, Volume 95, Number 4, with a DOI of 10.1124/mol.118.114348. The page includes options to view the article, figures and data, and metrics, as well as PDF and PDF+SI download options. An abstract section begins with the text: 'Alzheimer's disease (AD) is a neurodegenerative disorder that is the major cause of dementia in the elderly. There is no cure against AD. We have recently discovered a novel transient receptor potential canonical G (TRPC6)-mediated intracellular signaling pathway that regulates the stability of dendritic spines and plays a role in memory formation. We have previously shown that TRPC6 agonists exert beneficial effects in models of AD and may serve as lead compounds for development of AD therapeutic agents. In the current study, we used the Clarivate Analytics Integrity database to search for additional TRPC6 agonists. We selected four compounds to study as potential neuroprotective agents. We applied bioinformatics analyses to test the basic pharmacological properties of the selected compounds. We performed in vitro screening of these compounds to validate their ability to protect mushroom spines from amyloid toxicity and determined that two of these compounds exert neuroprotective effects in the nanomolar concentration range. We have chosen one of these compounds [piperazine (PZ)] for further testing. In agreement with previously published data, we have shown that PZ potentiates TRPC6 channels. We demonstrated that the neuroprotective mechanism of the investigated PZ is based on activation of neuronal store-operated calcium entry in spines. We have shown that PZ restores long-term...'. On the right side, there is a 'In this issue' section for the current volume and issue, listing the table of contents, cover information, and a free matter PDF. Below this, there are options to download the PDF, share the article (via Twitter and Facebook), and access citation tools. A 'Jump to section' menu is also visible at the bottom right.

Popugaeva E., Chernyuk D., Zhang H., Postnikova T. Y., Pats K., Fedorova E., Poroikov V., Zaitsev A. V., Bezprozvanny I. Derivatives of Piperazines as Potential Therapeutic Agents for Alzheimer's Disease // Mol Pharmacol. 2019. T. 95, N 4. С. 337-348.

Цель исследования

Поиск и определение потенциальных активаторов TRPC6 на основе фармакофора N-N-дизамещенных пиперазинов с использованием методов молекулярного моделирования

Задачи

1. Виртуальный скрининг лигандов на основе фармакофора N-N-дизамещенных пиперазинов.
2. Определение физико-химических и фармакокинетических параметров исследуемых соединений.
3. Отбор соединений с использованием полученных значений ADME-Tox.
4. Проведение молекулярного докинга отобранных соединений с TRPC6.
5. Конформационный анализ комплексообразования.
6. Расчет биофизических параметров взаимодействия.
7. Определение «соединений лидеров».

Материалы и методы

Банки и базы данных

RCSB- <https://www.rcsb.org/>

Uniprot- <https://www.uniprot.org/>

DrugBank- <https://go.drugbank.com/>

Zinc- <https://zinc.docking.org/>

ChEMBL- <https://www.ebi.ac.uk/chembl/>

Виртуальный скрининг

Swiss similarity- <http://www.swiss similarity.ch/index.php>

Descriptor's: FP2 fingerprint, Electroshape

Определение физико-химических и фармакокинетических параметров

Swiss ADME- <http://www.swissadme.ch/index.php>

admetSAR- <http://lmmd.ecust.edu.cn/admetsar2/>

Lasar TOX - <https://openrisknet.org/e-infrastructure/services/110/>

PeoTOX- <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/tox.html>

Молекулярный докинг

Autodock Vina

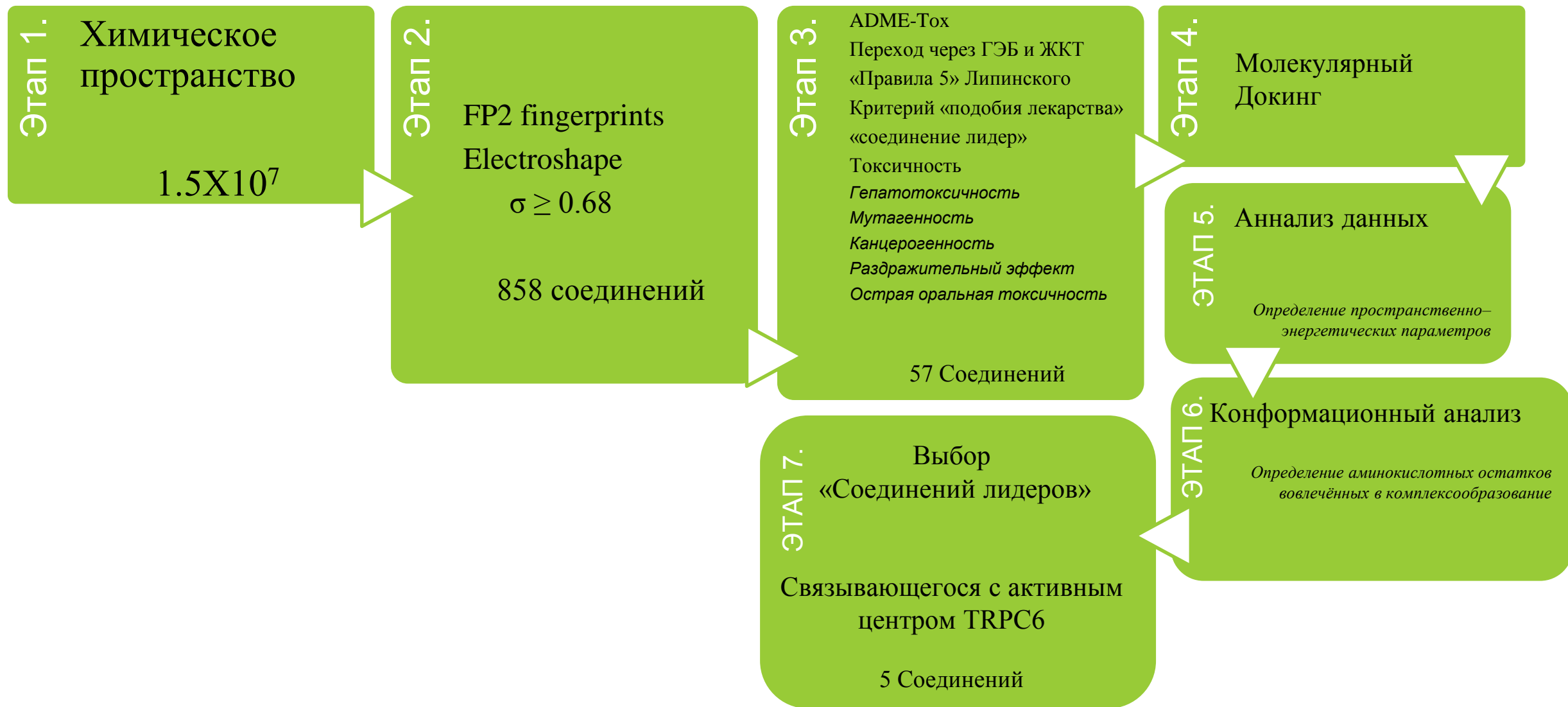
Визуализация и конформационный анализ

BIOVIA discovery studio visualizer



параметр	значение
Кол. начальных конформеров	20
Повторяемость эксперимента	5
RMSD	$\leq 2 \text{ \AA}$
Континуум исчислений	1024
Погрешность	5%
Статистический индекс	100
Объем пространственного бокса	$\leq 27000 \text{ \AA}^3$
Индекс структурного подобия	≥ 0.68

Методология исследования



Определение физико-химических и фармакокинетических параметров исследуемых соединений

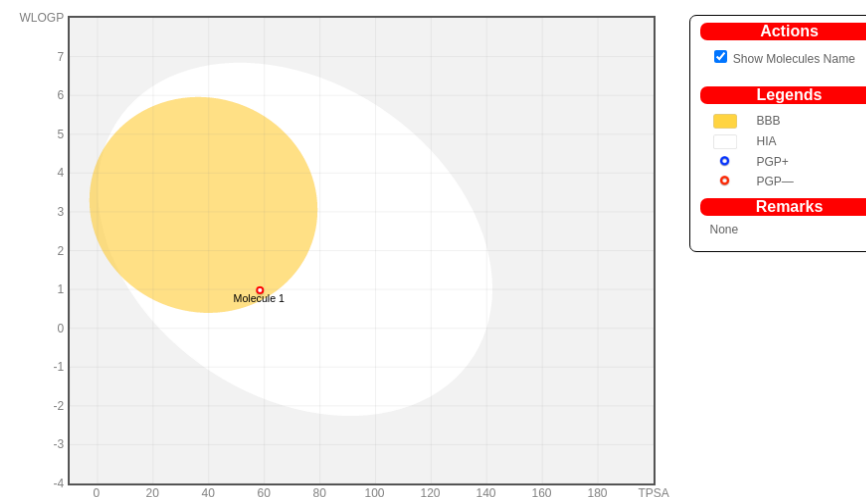
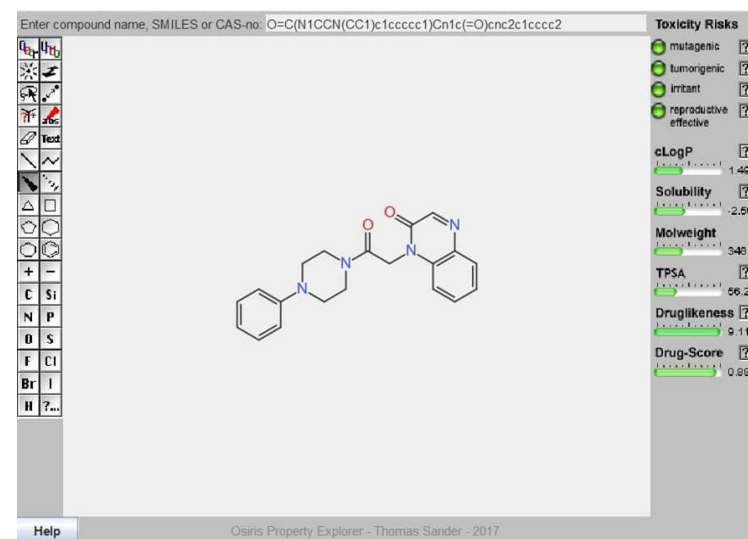
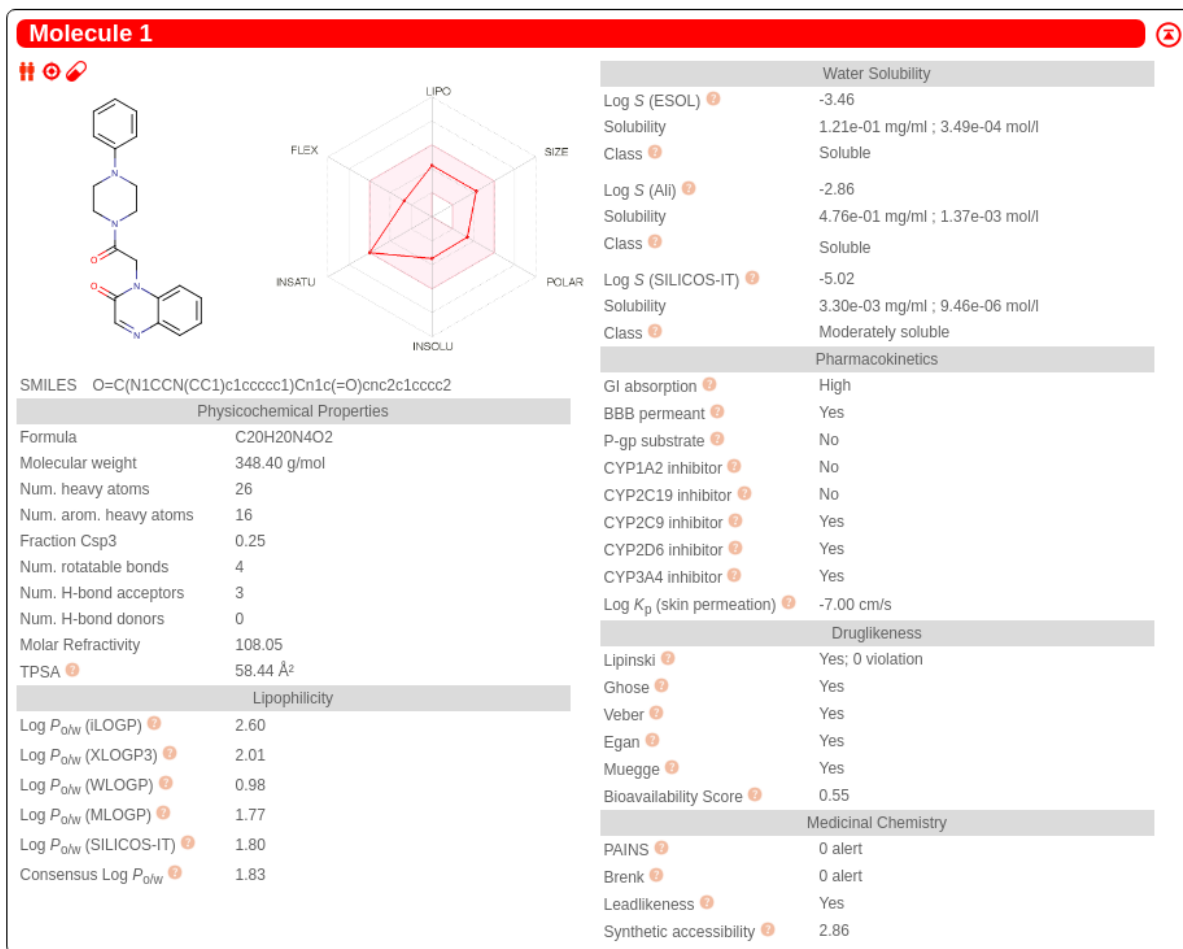
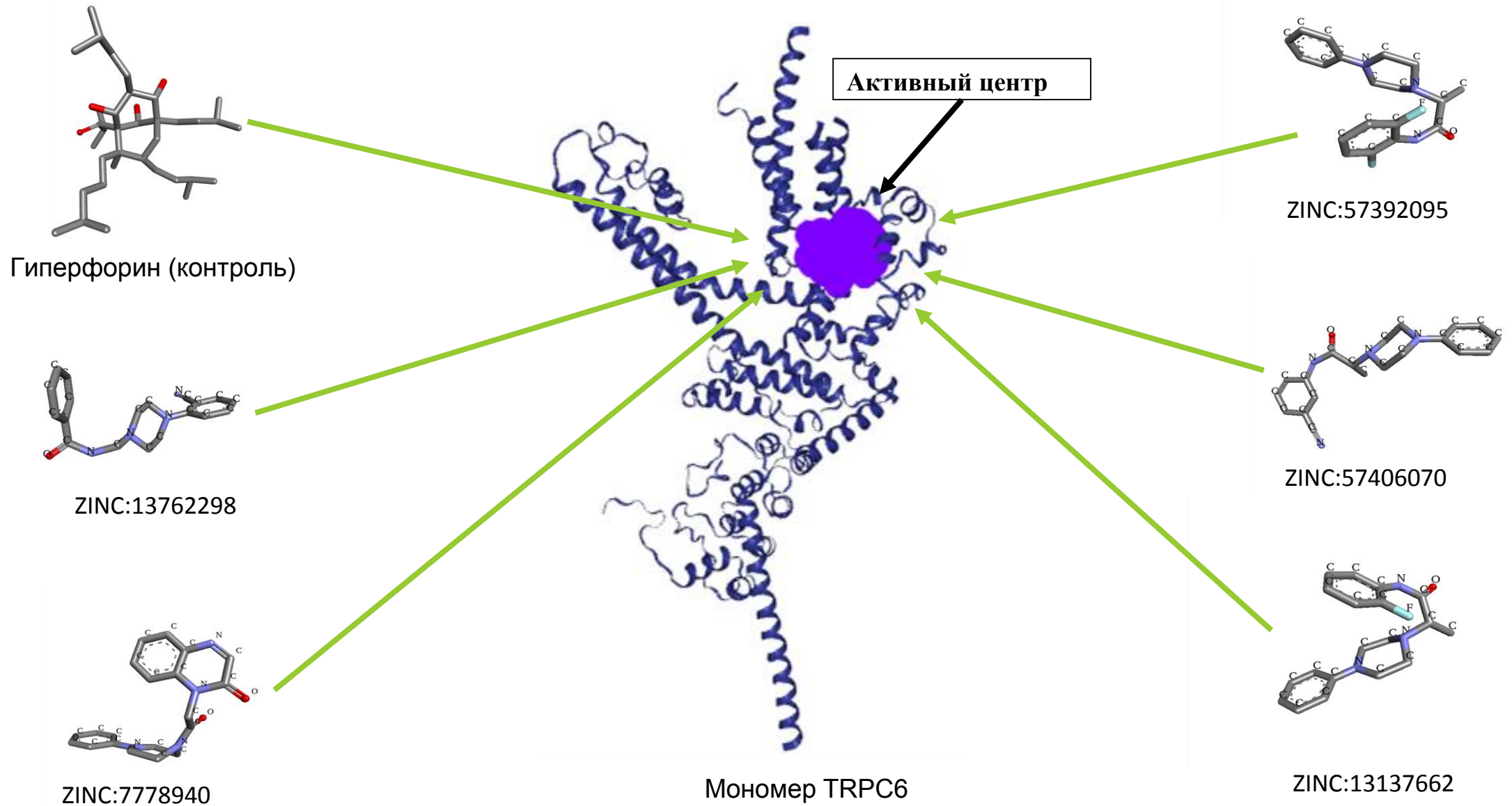
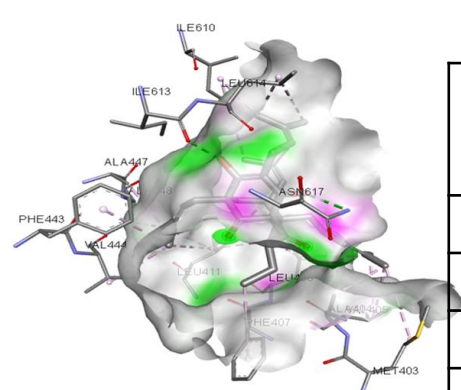


Рис.3: Рассчитанные параметры ADME, оценка проницаемости через гематоэнцефалический барьер и всасываемости через желудочно-кишечный тракт для соединения 1.

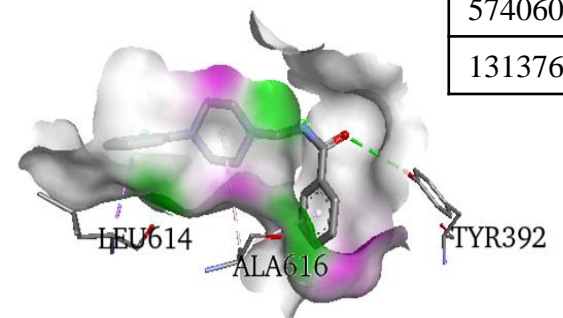
Результаты отбора топ 5 «соединений лидеров»



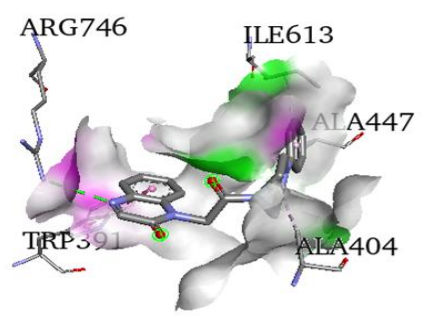
Конформационный анализ и энергия связывания соединений лидеров с активным центром TRPC6



Гиперфорин (контроль)

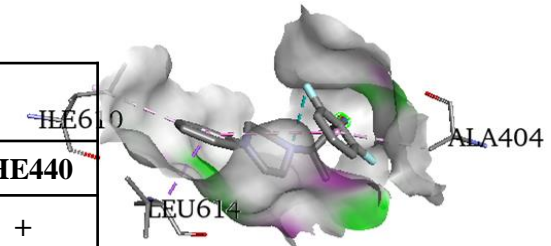


ZINC:13762298

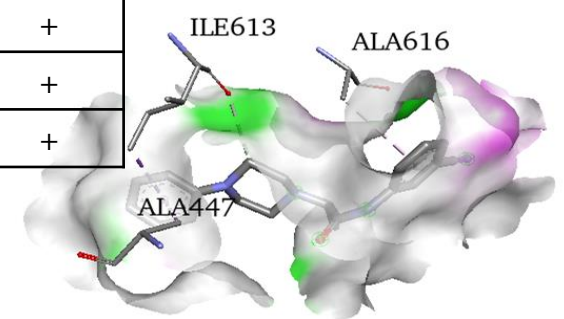


ZINC:7778940

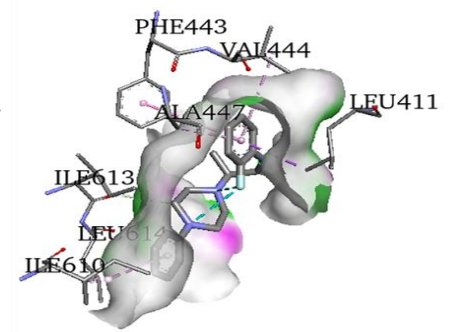
Соединения Zinc ID:	Ключевые аминокислотные остатки формирующие активный центр									
	PHE443	ILE613	ALA447	LEU411	ASN617	ALA616	LEU614	TYR391	PHE407	PHE440
Гиперфорин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13762298 (3)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7778940 (1)	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+
57392095 (2)	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+
57406070 (4)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
13137662 (5)	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+



ZINC:57392095

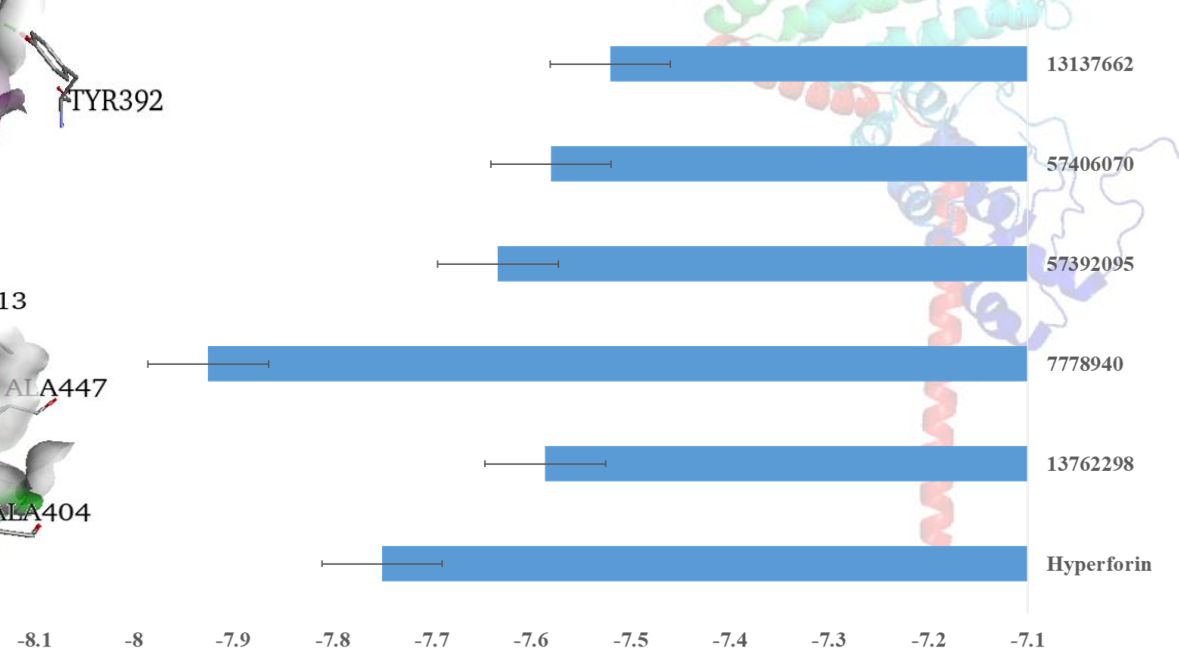


ZINC:57406070



ZINC:13137662

Estimated Energy (kcal/mol)



1 > hyp > 2 > 3 > 4 > 5.




Спасибо за внимание

Лаборатория структурной биоинформатики,
ИБМиФ РАУ

Адрес: ул. О. Эмина 123, 0051 Ереван, Армения

 +374 77 570 577

 boldlab@rau.am

 Bold Lab Rau

