

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИССЛЕДОВАНИЕ КАНАЛЬНЫХ БЛОКАТОРОВ NMDA РЕЦЕПТОРА
В РЯДУ КОНЬЮГАТОВ МЕТИЛЕНОВОГО СИНЕГО
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ QSAR И МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

В.Ю. Григорьев^{1}, К.А. Щербаков², Д.Е. Полианчик¹, А.Н. Раздольский¹, А.В. Веселовский^{1,2}, В.В. Григорьев¹,
А.В. Ярков¹, О.А. Раевский¹*

¹Институт физиологически активных веществ РАН, 142432, Черноголовка, Северный пр. 1; *e-mail: beng@iras.ac.ru

²Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича,
119121, Москва, Погодинская ул. 10

С использованием 4-х методов QSAR (множественная линейная регрессия, случайный лес, метод опорных векторов, гауссовский процесс) и молекулярного докинга исследованы в качестве блокаторов NMDA рецептора (сайт связывания МК-801) 29 конъюгатов метиленового синего и четырех типов соединений, включая производные карбазола, тетрагидрокарбазола, замещенных индолов и γ -карболина, объединенных 1-оксопропиленовым спейсером. Полученные QSAR модели имеют удовлетворительные характеристики. На основе анализа регрессионных моделей на статистическом уровне выявлена важная роль водородной связи при формировании комплекса. Это нашло подтверждение при исследовании моделей комплексов, полученных молекулярным докингом. Установлено, что увеличение ингибирующей способности части исследуемых соединений обусловлено появлением дополнительных Н-связей между лигандами и рецептором.

Ключевые слова: NMDA рецептор; каналы блокаторы; QSAR; докинг

DOI: 10.18097/BMCRM00091

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в мире различные формы деменции, в частности болезнь Альцгеймера (AD), диагностированы у 30 миллионов человек и опубликованы малоутешительные прогнозы о том, что их число может достичь 100 миллионов к 2050 году [1], по некоторым оценкам экономические потери в обозримом будущем могут превысить 1 триллион долларов [2]. Возможность лечения AD или улучшения качества жизни больных остаётся важной и пока не решённой проблемой, требующей создания новых лекарственных препаратов, в том числе с использованием вычислительных технологий [3]. В этой области, помимо общих проблем разработки новых лекарств (например, оптимизации связывания молекул с биомишенями и ADMET свойств), возникают дополнительные сложности, обусловленные мультифакторной природой патогенеза AD. Перспективным путём считается поиск новых соединений, действующих одновременно на несколько биомишеней [4-6], в частности, на ионотропные глутаматные NMDA рецепторы (блокирующих их действие). Опубликован ряд работ, посвященных изучению связывания лигандов с NMDA рецептором с использованием методов QSAR и молекулярного моделирования [7-9]. В тоже время известно о нейропротекторной активности таких соединений как дефебон и его аналоги [10], а также метиленового синего [11]. Целью настоящего исследования было создание моделей блокады NMDA, использующих методы QSAR и молекулярный докинг с NMDA рецептором (сайт связывания МК-801) и описывающих связывание гибридных бинарных структур, объединяющих свойства данных соединений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сведения о структуре и биологической активности соединений были собраны ранее и депонированы в специализированной базе данных [12]. В работе использованы 29 химических соединений – конъюгатов восстановленной формы метиленового синего (МВ) и четырех типов соединений, включая производные карбазола (I), тетрагидрокарбазола (II), замещенных индолов (III) и γ -карболина (IV), объединенных 1-оксопропиленовым спейсером (рис. 1).

В качестве меры биологической активности соединений служила величина IC_{50} (мкМ), которую определяли с использованием радиолигандного метода на основе изучения влияния соединений на связывание $[H^3]MK-801$ с NMDA рецепторами, полученными из мембран гиппокампа крыс [13].

Для описания исследуемых соединений набором дескрипторов была использована программа NYBOT, в основе которой лежит расчет количественных характеристик водородной связи [14] и некоторых других свойств молекул. В состав конечных регрессионных моделей вошло суммарно 4 дескриптора, включая: α (молекулярная поляризуемость), $\Sigma(C_a)$ (сумма свободноэнергетических Н-акцепторных дескрипторов), $\Sigma(C_a)/\alpha$ (композиционный дескриптор), E_a^{max} (максимальный энтальпийный Н-акцепторный дескриптор). Описание соединений и величины дескрипторов, использованных для расчетов, приведены в таблице 1.

При создании QSAR моделей, описывающих биологическую активность, использовали четыре метода: линейную регрессию (MLR), случайный лес (RF), опорные



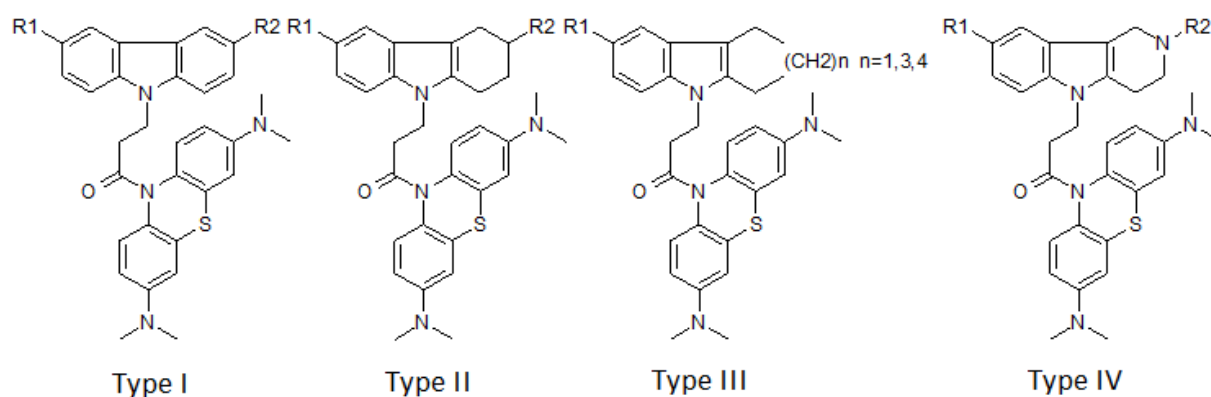


Рисунок 1. Структурные формулы конъюгатов МВ.

Таблица 1. Формулы, биологическая активность (IC_{50} , мкМ) и дескрипторы (α (\AA^3), $\Sigma(C_a)$, $\Sigma(C_a)/\alpha$, E_a^{\max}) исследуемых соединений

№	Type (fig. 1)	R ₁	R ₂	A	α	$\Sigma(C_a)$	$\Sigma(C_a)/\alpha$	E_a^{\max}
1	I	Cl	Cl	-2.258	65.51	8.14	0.124	2.16
2	I	Br	Br	-2.243	66.90	8.21	0.123	2.16
3	I	CH ₃	CH ₃	-2.220	65.32	7.80	0.119	2.16
4*	III, n=3	CH ₃	-	-2.212	64.62	7.33	0.113	2.16
5	III, n=4	CH ₃	-	-2.201	66.45	7.33	0.110	2.16
6	II	OCF ₃	CH ₃	-2.179	64.62	7.70	0.119	2.16
7	I	H	H	-2.173	61.65	7.92	0.128	2.16
8*	III, n=1	CH ₃	-	-2.158	60.95	7.33	0.120	2.16
9	II	OCF ₃	H	-2.137	62.78	7.70	0.123	2.16
10	II	OCH ₃	CH ₃	-2.117	64.89	8.31	0.128	2.16
11	II	F	H	-2.104	60.85	7.53	0.124	2.16
12	II	CH ₃	H	-2.104	62.78	7.33	0.117	2.16
13*	II	CF ₃	CH ₃	-2.104	64.34	7.36	0.114	2.16
14*	III, n=3	OCF ₃	-	-2.097	64.62	7.70	0.119	2.16
15*	III, n=1	H	-	-2.086	59.11	7.41	0.125	2.16
16*	II	H	H	-2.083	60.95	7.41	0.122	2.16
17*	II	CH ₃	CH ₃	-2.079	64.62	7.33	0.113	2.16
18*	II	OCH ₃	H	-2.079	63.05	8.31	0.132	2.16
19*	III, n=4	H	-	-2.076	64.62	7.41	0.115	2.16
20*	II	F	CH ₃	-2.072	62.69	7.53	0.120	2.16
21*	II	H	CH ₃	-2.057	62.78	7.41	0.118	2.16
22*	III, n=3	H	-	-2.053	62.78	7.41	0.118	2.16
23	IV	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	-1.834	67.80	9.54	0.141	2.16
24*	IV	F	CH ₃	-1.798	62.21	9.75	0.157	2.37
25	IV	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	-1.674	67.80	9.31	0.137	2.21
26	IV	H	CH ₂ CH ₃	-1.627	64.13	9.38	0.146	2.21
27*	IV	H	CH ₃	-1.627	62.30	9.63	0.155	2.37
28	IV	CH ₃	CH ₂ CH ₃	-1.560	65.97	9.31	0.141	2.21
29	IV	CH ₃	CH ₃	-1.303	64.13	9.55	0.149	2.37

Примечание: * - гидрохлориды, A=-log(IC₅₀, мкМ)

Таблица 2. Статистические характеристики QSAR моделей блокады NMDA рецептора

Model	Descriptors	r^2	rmse	r_{cv}^2	rmse _{cv}	r_{test}^2	rmse _{test}	r_p^2
MLR	$\Sigma(C_a)/\alpha$	0.708	0.13	0.627	0.14	0.377	0.18	0.656
RF	$\Sigma(C_a), E_a^{max}$	0.924	0.06	0.837	0.09	0.684	0.13	0.688
SVM	$\Sigma(C_a)$	0.990	0.02	0.858	0.09	0.751	0.12	0.699
GP	$\alpha, \Sigma(C_a), E_a^{max}$	0.971	0.04	0.748	0.12	0.815	0.10	0.747

Таблица 3. Номера, экспериментальные (A_{exp}), рассчитанные (A_{calc}) величины активности и их разность ($\Delta = A_{exp} - A_{calc}$) для соединений тестовой выборки

№	A_{exp}	MLR		RF		SVM		GP	
		A_{calc}	ΔA	A_{calc}	ΔA	A_{calc}	ΔA	A_{calc}	ΔA
6	-2.179	-2.128	-0.051	-2.112	-0.067	-2.127	-0.052	-2.157	-0.022
12	-2.104	-2.161	0.057	-2.152	0.048	-2.122	0.018	-2.071	-0.033
18	-2.079	-1.911	-0.168	-2.189	0.110	-2.199	0.120	-2.119	0.040
24	-1.798	-1.494	-0.304	-1.558	-0.240	-1.598	-0.200	-1.595	-0.203
28	-1.560	-1.761	0.201	-1.647	0.087	-1.657	0.097	-1.632	0.129

Примечание. $A = -\log(IC_{50}, \text{мкМ})$.

вектора (SVM) и гауссовский процесс (GP). Оценку регрессионных коэффициентов и определение степени коллинеарности переменных проводили компьютерной программой SVD [15]. Для анализа деревьев решений в методе RF использовали оригинальную программу автора метода Breiman [16] с исходными параметрами и числом деревьев, равным 500. В качестве машины опорных векторов применяли алгоритм flssvm [17], особенностью которого является использование метода наименьших квадратов. Конструирование GP моделей выполняли с применением алгоритма, описанного в работе [18].

Оценку предсказательной способности QSAR моделей проводили на основе внутреннего (кросс-валидация) и внешнего тестирования. Кросс-валидацию осуществляли путем случайного разбиения анализируемой выборки на пять равных частей, используя четыре части для конструирования модели и одну часть для ее тестирования (всего 5 вариантов). Тестовая выборка была сформирована путем упорядочивания исследуемых соединений по активности и выбору каждого пятого соединения. Таким образом, была создана обучающая выборка (24 соединения) и тестовая выборка (5 соединений).

Для описания статистических свойств регрессионных моделей использовали: r^2 – квадрат коэффициента линейной корреляции (обучающая выборка); rmse – среднее квадратичное отклонение (обучающая выборка); r_{cv}^2 – квадрат коэффициента линейной корреляции в условиях кросс-валидации; rmse_{cv} – среднее квадратичное отклонение в условиях кросс-валидации; r_{test}^2 – квадрат коэффициента линейной корреляции (тестовая выборка); rmse_{test} – среднее квадратичное отклонение (тестовая выборка); r_p^2 – метрика для оценки случайной корреляции, которую вычисляли по формуле [19]:

$$r_p^2 = r * (r^2 - r_{rand}^2)^{0.5} \quad (1),$$

где r_{rand}^2 – квадрат рандомизированного коэффициента линейной корреляции.

Молекулярный докинг соединений был проведен в структуру NMDA рецептора (NMDAR) *XenopusLaevis* (код PDB 5uow). Данный рецептор состоит из 4 субъединиц: 2 GluN1 (цепи A, C), GluN2A (цепь B) и GluN2B (цепь D). Хотя измерение активности исследованных соединений было проведено на NMDAR крысы, использование для докинга NMDAR лягушки было обусловлено следующими причинами:

1) данных о структуре NMDAR *R. Norvegicus* отсутствуют, в то время как пространственная структура NMDAR *Xenopus Laevis* в комплексе с МК-801 известна;

2) выравнивание аминокислотных последовательностей участков, образующих пору ионного канала, показало высокую степень их идентичности, что позволяет ожидать получение адекватного результата при использовании NMDAR *X. Laevis* вместо NMDAR *R. Norvegicus*.

При подготовке структуры NMDAR *X. Laevis* к вычислениям были достроены недостающие в файле 5uow участки аминокислотной последовательности с использованием пакета SYBYL 8.1. Структура полученного комплекса была оптимизирована с использованием процедуры минимизации энергии средствами SYBYL.

Докинг осуществляли программой AutoDock Vina [20], подготовку белка и лигандов – программой AutoDock Tools [21]. Место связывания в белке было определено как бокс размером 20x20x40 Å, вмещающий всё пространство ионного канала, включая место связывания молекулы МК-801 в комплексе. Для каждого лиганда были получены девять вероятных поз докинга.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 2 представлены параметры построенных QSAR моделей, характеризующих торможение (блокаду) NMDA рецептора исследуемыми соединениями. Линейная

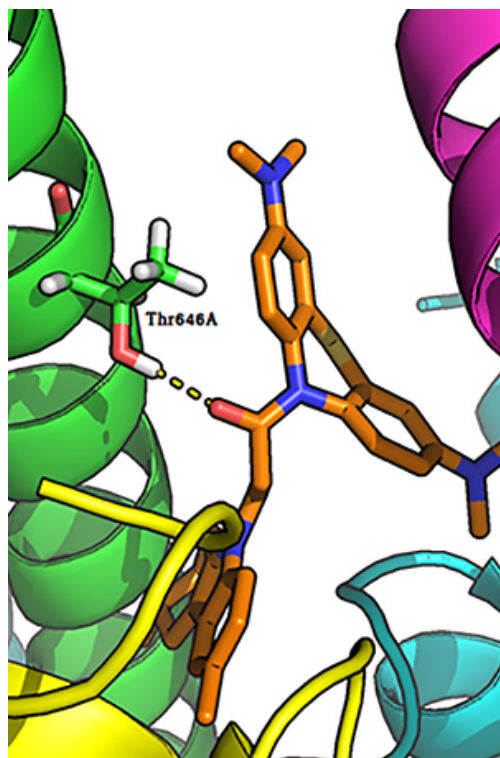


Рисунок 2. Водородная связь между карбонильной группой лиганда и боковой цепью Thr646A-GluN1 на примере соединения 17.

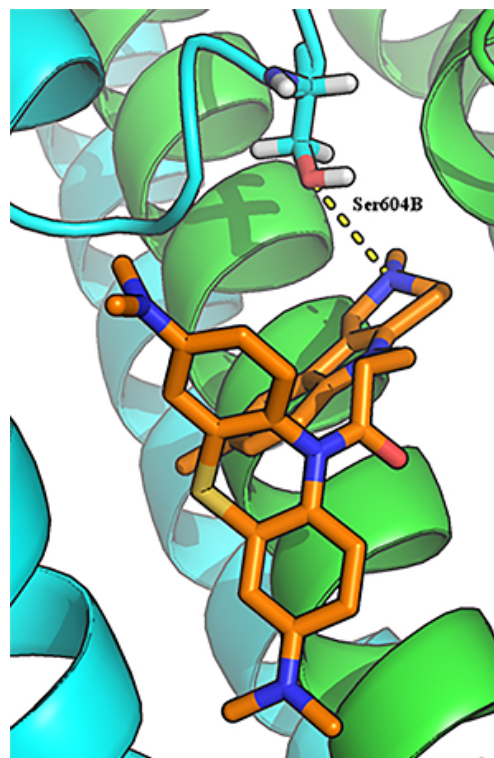


Рисунок 3. Возможная водородная связь между соединением 29 и боковой цепью Asn609D-GluN2B.

модель (MLR) показывает худшие результаты по сравнению с нелинейными моделями (RF, SVM, GP). При этом нелинейные QSAR модели удовлетворяют минимальным требованиям, которые к ним предъявляются [22], в частности, $r^2 > 0.6$, $r_{cv}^2 > 0.5$, $r_{test}^2 > 0.5$, $r_p^2 > 0.5$.

Об удовлетворительной предсказательной способности анализируемых моделей свидетельствуют также результаты предсказания для тестовой выборки (табл. 3). В 4 из 5 случаев (за исключением соединения 24) разность между экспериментальными и рассчитанными величинами активности не превышает величины 2-х стандартных отклонений по отношению к $rmse_{cv}$. В случае соединения 24 наблюдаются систематические отклонения величин $A_{exp} - A_{calc}$. Одна из возможных причин этого связана с тем, что в анализируемой выборке соединений присутствуют как соединения в нейтральной форме, так и в виде солей, что не принимается во внимание при расчете дескрипторов из-за особенностей работы программы HYBOT.

Следует отметить, что современные QSAR модели должны иметь не только хорошие статистические характеристики, но и обладать (по возможности) способностью к физико-химической интерпретации [23], т.е. давать возможность установить понятные причинно-следственные связи при описании исследуемого явления. В построенных моделях в качестве независимых переменных в основном работают дескрипторы водородной связи. При этом наиболее значимой величиной является Н-акцепторная способность исследуемых соединений. Данное наблюдение хорошо согласуется с имеющимися представлениями о том, что Н-связь играет важную роль при блокаде ионных каналов NMDA рецептора [24]. Полученные статистические модели содержат минимальное число дескрипторов, в то время как представленные в литературе QSAR модели, описывающие блокаду NMDA рецептора на основе количественных

данных по вытеснению [3H]МК-801 из его сайта связывания, включают в свой состав 10 и более дескрипторов [8, 25] с неясной физико-химической интерпретацией.

Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что между активностью исследуемых соединений и их структурой обнаруживается простая линейная тенденция, которая заключается в том, что с увеличением протоноакцепторной способности соединений также растет их способность к связыванию с NMDA рецептором. Это становится очевидным при сопоставлении величин активности соединений I, II и III типа с соединениями IV типа: появление в структуре дополнительного атома азота приводит к увеличению Н-акцепторной способности и, как следствие, ведет к увеличению активности.

Для исследования механизма связывания этих соединений с NMDAR было проведено моделирование комплексов (докинг в ионный канал рецептора). Результаты моделирования показали, что исследуемые соединения располагаются в ионном канале NMDAR именно в месте связывания известного антагониста МК-801 (дизоциллин). Исследуемые лиганды взаимодействуют с ионным каналом в основном за счет гидрофобных взаимодействий. В анализируемых комплексах также ожидаемо наблюдается благоприятное взаиморасположение лигандов и белка для образования водородных связей, обеспечивающих специфическое узнавание лиганда.

Основной водородной связью, наблюдаемой у всех лигандов, является связь между карбонильным кислородом лиганда и ОН-группой Thr646 А-цепи GluN1 (рис. 2). Это отличает их от ранее известных антагонистов, связывающихся с Asn614 субъединицы GluN1, Asn602/Asn603 субъединицы GluN2A и Asn608/Asn609 субъединицы GluN2B [26].

Для лигандов, содержащих дополнительный (пятый) атом азота (соединения 23 – 29), наблюдали дополнительный

паттерн связывания. Дополнительный атом азота мог образовывать водородную связь с ОН-группой Ser604B-GluN2A (рис. 3). Возможность образования данной Н-связи может объяснить более низкое (лучшее) значение IC_{50} этой группы соединений по сравнению с остальными лигандами.

Таким образом, результаты молекулярного докинга хорошо согласуются с результатами, полученными при QSAR моделировании. Установлено, что водородные связи играют важную роль в связывании конъюгатов метиленового синего с NMDAR, а появление в структуре дополнительного атома азота приводит к увеличению активности таких соединений.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания ИФАВ РАН на 2019 год (тема № 0090-2019-0004).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей или с использованием животных в качестве объектов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wimo, A., Jonsson, L., Bond, J., Prince, M., Winblad, B. (2013). The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimer's Dement.*, **9**(1), 1-11. e3. DOI: 10.1016/j.jalz.2012.11.006
2. Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G.-C., Wu, Y.-T., Prina, A.M., Winblad, B., Jonsson, L., Liu, Z., Prince, M. (2017). The worldwide costs of dementia 2015 and comparisons with 2010. *Alzheimer's Dement.*, **13**(1), 1-7. DOI: 10.1016/j.jalz.2016.07.150
3. Raevsky, O.A., Mukhametov, A., Grigorev, V.Y., Ustyugov, A., Tsay, S.-C., Hwu, R.J.-R., Yarla, N.S., Barreto, G.E., Aliev, G., Bachurin, S.O. (2018). Applications of Multi-Target Computer-Aided Methodologies in Molecular Design of CNS Drugs. *Curr. Med. Chem.*, **25**(39), 5293-5314. DOI: 10.2174/0929867324666170920154111
4. Querfurth, H.W., LaFerla, F.M. (2010). Alzheimer's disease. *New Engl. J. Med.*, **362**, 329-344. DOI: 10.1056/NEJMr0909142
5. Carreiras, M. C., Mendes, E., Perry, M. J., Francisco, A. P., Marco-Contelles, J. (2013). The multifactorial nature of Alzheimer's disease for developing potential therapeutics. *Curr. Top Med. Chem.*, **13**, 1745-1770. DOI: 10.2174/15680266113139990135
6. Liu H., Wang L., Lv M., Pei R., Li P., Pei Z., Wang Y., Su W., Xie X.-Q. (2014). AlzPlatform: An Alzheimer's Disease Domain-Specific Chemogenomics Knowledgebase for Polypharmacology and Target Identification Research. *J. Chem. Inf. Model.*, **54**, 1050-1060. DOI: 10.1021/ci500004h
7. Zambre, V.P., Hambarde, V.A., Petkar, N.N., Patel, C.N., Sawant, S.D. (2015). Structural investigations by in silico modeling for designing NR2B subunit selective NMDA receptor antagonists. *RSC Adv.*, **5**, 23922-23940. DOI: 10.1039/c5ra01098e
8. Chitita, S., Larif, M., Ghamali, M., Bouachrine, M., Lakhlifi, T. (2015). Quantitative structure-activity relationship studies of dibenzo[a,d]cycloalkenimine derivatives for non-competitive antagonists of N-methyl-D-aspartate based on density functional theory with electronic and topological descriptors. *J. Taibah Univ. Sci.*, **9**(2), 143-154. DOI: 10.1016/j.jtusci.2014.10.006

9. Elmbarki, C., Elhallaoui, M. (2017). Quantum calculations to construct a 3D-QSAR model based on PCP-TCP derivatives and Molecular Docking with NMDA receptor. *J. Mater. Environ. Sci.*, **8**(4), 1391-1400.
10. Peters, O.M., Connor-Robson, N., Sokolov, V.B., Aksinenko, A.Yu., Kukharsky, M.S., Bachurin, S.O., Ninkina, N., Buchman, V.L. (2013). Chronic Administration of Dimebon Ameliorates Pathology in TauP301S Transgenic Mice. *J. Alzheimer's Dis.*, **33**(4), 1041-1049. DOI: 10.3233/JAD-2012-121732
11. Zhao, M., Liang, F., Xu, H., Yan, W., Zhang, J. (2016). Methylene blue exerts a neuroprotective effect against traumatic brain injury by promoting autophagy and inhibiting microglial activation. *Mol. Med. Rep.*, **13**, 13-20. DOI: 10.3892/mmr.2015.4551
12. Raevsky, O.A., Trepalin, S.V., Grigorev, V.Yu., Yarkov, A.V., Bachurin, S.O. (2017). Certificate of state registration of the database «Multitarget organic compounds with potential effects on the central nervous system» № 2017620020.
13. Coughenour, L.L., Barr, B.M. (2001). Use of Trifluoroperazine Isolates a [3H]Ifenprodil Binding Site in Rat Brain Membranes with the Pharmacology of the Voltage-Independent Ifenprodil Site on N-Methyl-D-aspartate Receptors Containing NR2B Subunits. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **296**, 150-159.
14. Raevsky, O.A., Grigor'ev, V.Yu., Kireev, D.B., Zefirov, N.S. (1992). Complete Thermodynamic Description of H-Bonding in the Framework of Multiplicative Approach. *Quant. Struct.-Act. Relat.* **11**, 49-63. DOI: 10.1002/qsar.19920110109
15. Forsythe, G.E., Malcolm, M.A., Moler, C.B. (1977). *Computer Methods for Mathematical Computations*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 270.
16. URL: http://www.stat.berkeley.edu/~breiman/RandomForests/cc_examples/prog.f
17. URL: <https://github.com/jbcolme/fortran-ls-svm>
18. Obrezanova, O., Csányi, G., Gola, J.M.R., Segall, M.D. (2007). Gaussian Processes: A Method for Automatic QSAR Modeling of ADME Properties. *J. Chem. Inf. Model.*, **47**, 1847-1857. DOI: 10.1021/ci7000633
19. Mitra, I., Saha, A., Roy, K. (2010). Exploring quantitative structure-activity relationship studies of antioxidant phenolic compounds obtained from traditional Chinese medicinal plants. *Mol. Simul.* **36**(13), 1067-1079. DOI: 10.1080/08927022.2010.503326
20. Trott, O., Olson, A.J. (2010). *AutoDockVina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading*. *J. Comput. Chem.*, **31**(2), 455-461. DOI: 10.1002/jcc.21334
21. Morris, G.M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M.F., Belew, R.K., Goodsell, D.S., Olson, A.J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *J. Comput. Chem.*, **30**(16), 2785-2791. DOI: 10.1002/jcc.21256
22. Kiralj, R., Ferreira, M.M.C. (2009). Basic Validation Procedures for Regression Models in QSAR and QSPR Studies: Theory and Application. *J. Braz. Chem. Soc.* **20**(4), 770-787. DOI: 10.1590/S0103-50532009000400021
23. Gramatica, P. (2007). Principles of QSAR models validation: internal and external. *QSAR. Comb. Sci.* **26**(5), 694-701. DOI: 10.1002/qsar.200610151
24. Bolshakov, K.V., Gmiro, V.E., Tikhonov, D.B., Magazanik, L.G. (2003). Determinants of trapping block of N-methyl-D-aspartate receptor channels. *J. Neurochem.*, **87**, 56-65. DOI: 10.1046/j.1471-4159.2003.01956.x
25. Beteringhe, A., Filip, P., Tarko, L. (2005). QSAR study for diarylguanidines, noncompetitive NMDA receptor antagonists. A new topological index AAD derived from local invariants of the chemical graphs of diarylguanidines. *Arkivoc.*, **2005**(10), 45-62. DOI: 10.3998/ark.5550190.0006.a05
26. Huettner, J.E., Bean, B.P. (1988). Block of N-methyl-D-aspartate-activated current by the anticonvulsant MK-801: Selective binding to open channels. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **85**, 1307-1311. DOI: 10.1073/pnas.85.4.1307

Поступила: 19.12.2018

После доработки: 23.04.2019

Принята к публикации: 29.05.2019

INVESTIGATION OF NMDA RECEPTOR CHANNEL BLOCKERS IN A SERIES OF METHYLENE BLUE CONJUGATES USING QSAR AND MOLECULAR MODELING

V.Y. Grigorev^{1}, K.A. Shcherbakov², D.E. Polianczyk¹, A.N. Razdolsky¹, A.V. Veselovsky^{1,2}, V.V. Grigoriev¹, A.V. Yarkov¹, O.A. Raevsky¹*

¹Institute of Physiologically Active Compounds of the Russian Academy of Sciences,
1 Severnyi pr., Chernogolovka, 142432 Russia; *e-mail: beng@ipac.ac.ru

²Institute of Biomedical Chemistry, 10 Pogodinskaya str., Moscow, 119121 Russia

29 conjugates of methylene blue and four chemical structures, including derivatives of carbazole, tetrahydrocarbazole, substituted indoles and γ -carboline, combined with a 1-oxopropylene spacer have been studied as channel blockers of the NMDA receptor (binding site of MK-801) by using four QSAR methods (multiple linear regression, random forest, support vector machine, Gaussian process) and molecular docking. QSAR models have satisfactory characteristics. The analysis of regression models at the statistical level revealed an important role of the hydrogen bond in the complex formation. This was also confirmed by the study of modeled by docking complexes. It was found that the increase in the inhibitory activity of the part of compounds could be attributed to appearance of additional H bonds between the ligands and the receptor.

Key words: NMDAR; channel blockers; QSAR; docking

FUNDING

The work was performed within the framework of the state task of the IPAC RAS for 2019 (topic number 0090-2019-0004).

Received: 19.12.2018, revised: 23.04.2019, accepted: 29.05.2019