

УДК 544.165

## QSAR-МОДЕЛИРОВАНИЕ АНТАГОНИСТОВ СУБЪЕДИНИЦЫ $\alpha_4\beta_2$ НЕЙРОНАЛЬНОГО НИКОТИНОВОГО АЦЕТИЛХОЛИНОВОГО РЕЦЕПТОРА КРЫС В РЯДУ НЕКОТОРЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

© В. Р. Хайруллина<sup>1\*</sup>, Ю. З. Акбашева<sup>1</sup>, С. Р. Рахматуллина<sup>1</sup>, Ф. С. Зарудий<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Башкирский государственный университет  
Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, ул. Заки Валиди, 32.

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет  
Россия, Республика Башкортостан, 450000 г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Email: veronika1979@yandex.ru

С использованием программы GUSAR 2013 выполнен количественный анализ взаимосвязи между структурой и активностью антагонистов субъединицы  $\beta_{4\alpha 2}$  нейронального никотинового ацетилхолинового рецептора (нАХР) крыс производными бис-никотина, бис-пиридина, бис-пиколина, бис-хинолина, бис-изохинолина в интервале значений  $K_i = 0.0014 \div 100.0000$  мкмоль/л. Построено шесть статистически значимых консенсус моделей QSAR для прогноза численных значений  $K_i$ . Выявлены структурные признаки, модулирующие активность субъединицы  $\beta_{4\alpha 2}$  нейронального нАХР. Эта информация может быть учтена при молекулярном дизайне новых антагонистов данной субъединицы нАХР.

**Ключевые слова:** антагонисты нейронального никотинового ацетилхолинового рецептора, моделирование QSAR, программа GUSAR 2013.

### Введение

В настоящее время борьба с табакокурением и вызываемой им никотиновой зависимостью, которые в совокупности способствуют высокой смертности трудоспособного населения, является одной из серьезных социальных и медицинских проблем [1–2]. Известно, что употребление табака является одним из четырех основных факторов риска развития опухолевых процессов, сердечно-сосудистых болезней, а также различных заболеваний легких и диабета [1, 3]. Причина проблем с отказом от курения заключается в том, что никотиновая зависимость является не только психологической, но и физической и большей частью связана с высвобождением дофамина [1, 3–5]. За выработку и высвобождение этого гормона удовольствия отвечает целый комплекс рецепторов, главное место среди которых занимает нейрональный никотиновый ацетилхолиновый рецептор (нАХР) [1, 5]. К настоящему времени идентифицировано порядка девяти нейрональных альфа-субъединиц ( $\alpha_2$ – $\alpha_{10}$ ) и трех бета-субъединиц ( $\beta_2$ – $\beta_4$ ), нАХР, которые объединяются в гомо- или гетеромерные комплексы (кроме  $\alpha_7$ ,  $\alpha_8$  и  $\alpha_9$ ). Наиболее высоким сродством к никотину среди них отличается субъединица  $\alpha_4\beta_2$ , широко распространенная в нервных тканях мозга [6–8]. Биологическая функция этой субъединицы нАХР может быть частично снижена или полностью блокирована при использовании антагонистов и частичных антагонистов нАХР. Этот принцип лежит в основе современного эффективного способа борьбы с никотиновой зависимостью. Кроме этого, вследствие широко распространения субъединицы  $\alpha_4\beta_2$  нАХР по периферической и центральной нервной системе, а также различным периферическим тканям и иммунной системе антагонисты этого типа нАХР могут найти применение для лечения ряда других заболеваний, включая де-

прессии, гипертензии, паркинсонизм и других судорожных состояний, опосредованных активностью нейронального нАХР [6–9].

Современная медицинская химия ориентирована на рациональный синтез антагонистов субъединицы  $\alpha_4\beta_2$  нАХР, основанный на сочетании методов виртуального скрининга с доклиническими исследованиями прототипов новых потенциальных лекарств [10–13]. В этой связи особую актуальность на стадии поиска соединений-хитов с целью дальнейшего их продвижения в качестве соединений-лидеров при разработке новых лекарств приобретают методы QSAR, которые позволяют экспрессно осуществлять отбор структур с заданным комплексом свойств для дальнейших испытаний. Однако практическая реализация такого подхода невозможна без наличия статистически значимых моделей QSAR, позволяющих прогнозировать ферментативную и рецепторную специфичность потенциальных нотропов. В этой связи целью настоящей работы было QSAR-моделирование производных бис-никотина, бис-пиридина, бис-пиколина, бис-хинолина, бис-изохинолина с общими структурными формулами I-V (рис. 1), обладающих антагонистической активностью в отношении субъединицы  $\alpha_4\beta_2$  нАХР крыс, а также приложение построенных консенсус-моделей QSAR к структурному анализу данных классов органических соединений.

### Методика вычислительного эксперимента

Моделирование QSAR в ряду производных бис-никотина, бис-пиридина, бис-пиколина, бис-хинолина, бис-изохинолина с выраженной антагонистической активностью в отношении субъединицы  $\alpha_4\beta_2$  нейронального нАХР проводили с использованием компьютерной программы GUSAR 2013 (General Unrestricted Structure Activity Relationships)

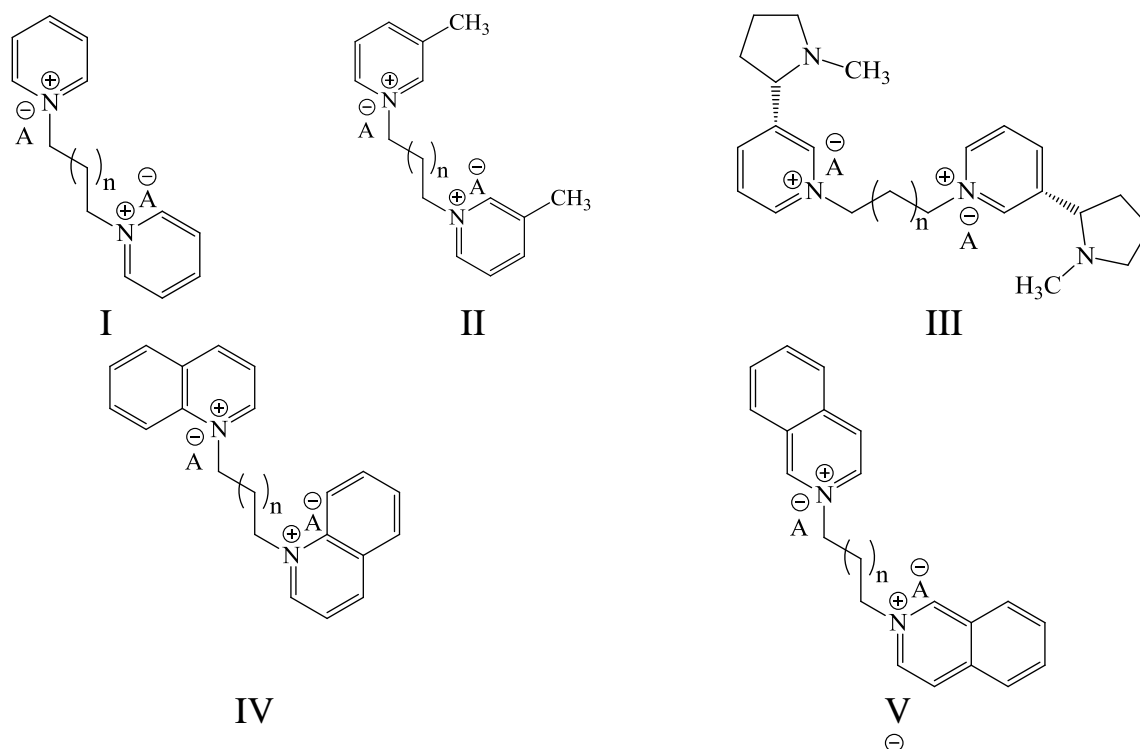


Рис. 1. Общие структурные формулы моделируемых соединений, где А – Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup>.

[14–17]. Алгоритм построения моделей QSAR с использованием данной программы описан в работах [18–19]. Построение моделей QSAR проводили в несколько этапов.

1. *Формирование обучающих и тестовой выборок.* Построение моделей QSAR M1–M6 проводили на основе структур обучающих выборок OB1 и OB2, которые содержали производные бис-никотина, бис-пиридина, бис-пиколина, бис-хинолина, бис-изохинолина с общими структурными формулами I–V, представленными на рис. 1. Антагонистическая активность этих соединений по отношению к субъединице  $\alpha_4\beta_2$  нейронального nAHP охарактеризована параметром  $K_i$ , численные значения которого находились в диапазоне значений  $0.0014 \div 100.0000$  мкмоль/л. Численные значения данного параметра для моделируемых антагонистов субъединицы  $\alpha_4\beta_2$  нейронального nAHP (в мкМ) экспериментально определены методом связывания в работе [20] на модели мембраны мозга крыс. Обучающая выборка OB1 включала в себя 31 соединение. Обучающая и тестовая выборки OB2 и ТВ получены в результате разбиения исходной обучающей выборки OB1 в соотношении 5:1, рис. 2. Для построения моделей QSAR данные  $K_i$  в нмоль/л переводили в  $K_i$  в моль/л, которые затем трансформировали в величины  $pK_i$  по формуле:

$$pK_i = -\log_{10}(K_i)$$

Проверку валидности построенных моделей проводили на структурах обучающих и тестовых выборок OB1, OB2, ТВ. Диапазон активности моделируемых соединений в единицах  $pK_i$  составил 4.00–8.85 и 4.01–5.81 для обучающих выборок OB1 и OB2, а также тестовой выборки ТВ соответственно.

2. *Построение моделей QSAR.* Построение моделей QSAR для количественного прогноза антагонистической активности производных бис-никотина, бис-пиридина, бис-пиколина, бис-хинолина, бис-изохинолина в отношении субъединицы  $\alpha_4\beta_2$  nAHP осуществляли на основе двух типов подструктурных дескрипторов атомных окрестностей: MNA (Multilevel Neighbourhoods of Atoms) и QNA (Quantitative Neighbourhoods of Atoms) [14–19]. Их расчет осуществляли автоматически из структурных формул химических соединений с учетом валентности и парциальных зарядов, содержащихся в них атомов, специфика типов связи при этом не учитывалась. Алгоритм расчета QNA- и MNA-дескрипторов описан в работах [14–18]. Для снижения вариабельности прогнозных значений  $pK_i$  и повышения их надежности итоговые модели QSAR строили на основе консенсус-подхода, который позволяет объединить сходные частные регрессионные зависимости в единую модель.

Оптимальный набор дескрипторов для построения частных регрессионных уравнений отбирался автоматически методом самосогласованной регрессии, а также на основе процедуры скользящего контроля. Итоговые модели QSAR представляли собой консенсус от 20 до 320 частных регрессионных зависимостей, которые строились в программе GUSAR 2013 автоматически, исходя из принципа общего сходства частных регрессионных зависимостей. При этом каждая из частных моделей, входящих в консенсус-модель, строилась независимо друг от друга на основании либо QNA-, либо MNA-дескрипторов. В каждой консенсус-модели итоговый прогноз численного значения  $pIC_{50}$  для конкрет-

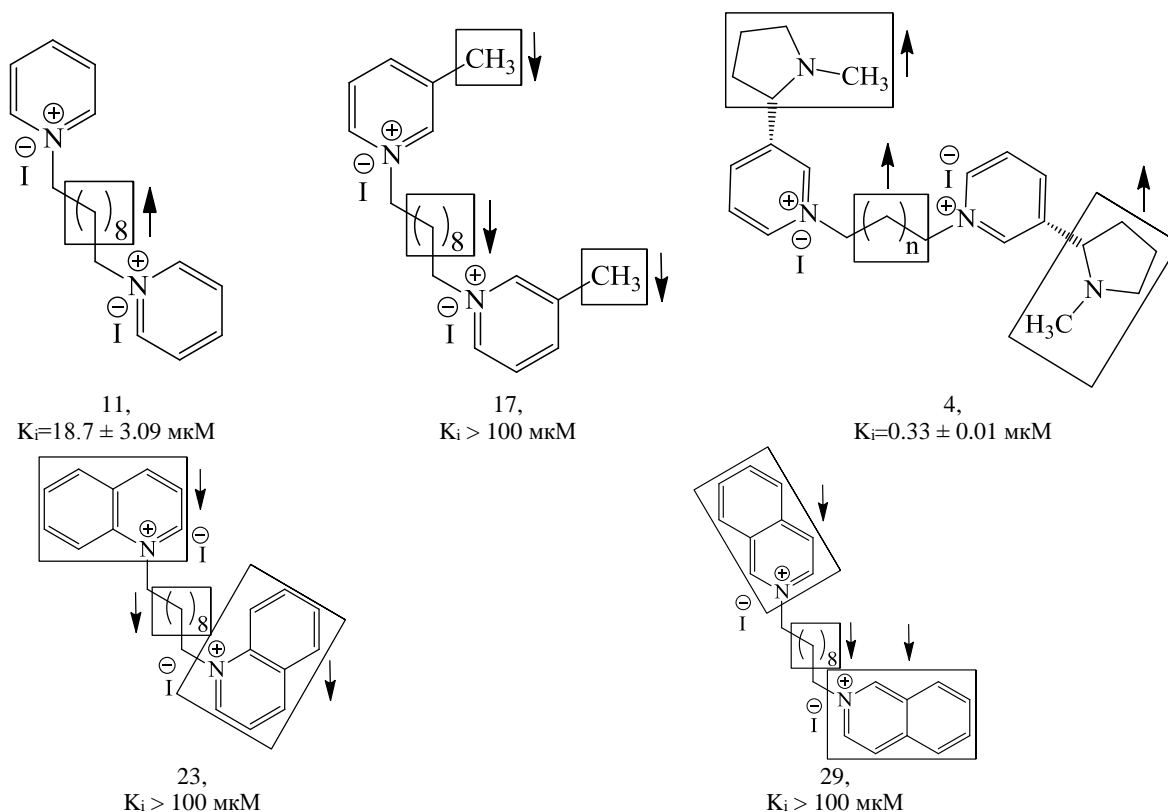


Рис. 2. Влияние структурных фрагментов на активность антагонистов субъединицы  $\beta_4\alpha_2$  nAChP мембран мозга крыс.

ного соединения формировался в результате усреднения прогнозных значений  $rK_i$  отдельных моделей QSAR, входящих в данную консенсус-модель. Однако вследствие того, что QNA- и MNA-дескрипторы не поддаются однозначной физической интерпретации, регрессионные уравнения, построенные на их основе, в явном виде в программе GUSAR 2013 не отображаются.

3. *Оценка качества и прогностической способности моделей QSAR.* Прогностическую способность консенсус-моделей M1, M3, M5 оценивали по результатам прогноза численных значений  $rK_i$  для структур обучающей выборки OB1. Валидность моделей QSAR M2, M4, M6, построенных на основе обучающей выборки OB2, оценивали по результатам прогноза с их помощью значений  $rK_i$  для соединений обучающей и тестовой выборок OB2 и ТВ. В качестве внутренней валидации применяли скользящий контроль со случайным двадцатикратным исключением 20% обучающей выборки. Остальные параметры GUSAR2013 применялись по умолчанию. Всего создавалось 360 частных регрессионных моделей (по 20 для каждого типа дескрипторов, 320 для комбинированной модели).

4. *Оценка вклада атомов в целевую активность.* Консенсус-модель QSAR M5, содержащая 31 антагонист субъединицы  $\alpha_4\beta_2$  нейронального nAChP, в дальнейшем использовали для оценки вклад атомов и функциональных групп в моделируемую активность. Следует отметить, что эта процедура реализуется автоматически в программе GUSAR 2013 при расчете QNA-дескрипторов и построения моделей QSAR на их основе.

## Результаты и их обсуждение

С применением консенсус-подхода, реализованного в программе GUSAR 2013, проведено моделирование количественной взаимосвязи между строением и активностью антагонистов субъединицы  $\alpha_4\beta_2$  nAChP мембраны мозга крыс производными бис-никотина, бис-пиридина, бис-пиколина, бис-хинолина, бис-изохинолина, содержащимися в обучающих выборках OB1 и OB2. В результате, в зависимости от типа использованных при расчетах дескрипторов, для каждой из обучающих выборок построено по три консенсус-модели QSAR. Прогностическая способность этих моделей оценена на структурах обучающих выборок OB1, OB2 и внутренней тестовой выборке ТВ при скользящем контроле с исключением 20% соединений. Статистические параметры построенных консенсус-моделей QSAR, а также характеристики точности предсказанных по ним значений  $rK_i$  для антагонистов субъединицы  $\alpha_4\beta_2$  nAChP, входящих в обучающие выборки OB1, OB2 и тестовую выборку ТВ, представлены в табл. 1.

Как показывают данные, представленные в табл. 1, для построения моделей QSAR с приемлемыми статистическими характеристиками ( $R^2 > 0.6$ ,  $Q^2 > 0.5$ ) [14–18] можно использовать консенсус-модели, объединяющие единичные модели QSAR, построенные как на одном определенном типе (MNA- или QNA), так и на обоих типах дескрипторов. Так, например, модели M2 и M4, построенные на одном определенном типе дескрипторов (MNA- или QNA-соответственно), незначительно уступают по про-

Таблица 1  
Статистические характеристики и оценка показателей точности предсказаний значений  $pK_i$  для антагонистов  $\alpha_4\beta_2$  нАХР по консенсус-моделям М1-М6. Структуры OB1 и OB2 лежат в диапазоне активности  $pK_i$  4.00–8.85

Обучающая выборка	Модель	N	$R^2_{об}$	$Q^2_{об}$	$R^2_{тв}$	F	S. D.	V
Модели QSAR, построенные на основе MNA-дескрипторов								
OB1	M1	31	0.748	0.503	—	12.009	0.524	4
OB2	M2	25	0.730	0.416	0.625	7.004	0.599	4
Модели QSAR, построенные на основе QNA-дескрипторов								
OB1	M3	31	0.798	0.608	—	13.307	0.473	5
OB2	M4	25	0.750	0.493	0.688	8.009	0.571	4
Модели QSAR, построенные на основе QNA- и MNA-дескрипторов								
OB1	M5	31	0.801	0.645	—	14.195	0.471	5
OB2	M6	25	0.755	0.522	0.699	8.634	0.566	4

N-число структур в обучающей выборке;  $R^2_{об}$ -коэффициент детерминации рассчитанный для соединений из обучающей выборки;  $R^2_{тв}$ -коэффициент детерминации рассчитанный для соединений из тестовой выборки;  $Q^2_{об}$ -коэффициент корреляции рассчитанный на обучающей выборке при скользящем контроле с исключением по одному; F-критерий Фишера; S. D.-стандартное отклонение; V-число переменных в конечном регрессионном уравнении.

гностической способности на соединениях обучающей выборки OB2 и внутренней тестовой выборки ТВ комбинированной консенсус-модели М6, включающей оба этих типа дескрипторов. Эти результаты хорошо согласуются с ранее описанными нами данными [18–19].

Дополнительно с использованием программы GUSAR 2013 выполнен структурный анализ антагонистов субъединицы  $\alpha_4\beta_2$  нАХР с общими структурными формулами I-V (рис. 1), содержащихся в обучающих и тестовых выборках OB1-OB2. ТВ. Исследования выполняли по консенсус-моделям М5 и М6, так как они позволяют получить более объективный и точный результат вследствие учета при прогнозе активности обоих типов дескрипторов [18–19]. В качестве примера на рис. 2 представлены результаты изучения влияния природы циклических фрагментов и числа метиленовых групп на активность антагонистов  $\alpha_4\beta_2$  нАХР с общими структурными формулами I-V, содержащими по десять метиленовых групп в алифатическом линкере. В связи с тем, что в ряде случаев наблюдались расхождения в результатах машинного структурного анализа с экспериментальными данными, на рис. 2 во избежание неясности в интерпретации данных представлены структурные закономерности, установленные только на основе биологических исследований [20].

Установлено, что количество метиленовых групп в алифатическом линкере, соединяющем гетероциклические ароматические фрагменты, неоднозначно влияет на целевое свойство. Влияние этих структурных признаков зависит от размера циклических фрагментов и ковалентного радиуса аниона. Так, например, для производных бис-пиридина с общей структурной формулой I четко прослеживается тенденция к повышению их антагонистической активности в отношении  $\alpha_4\beta_2$  нАХР с увеличением числа метиленовых групп, независимо от природы аниона, рис. 2. Этот факт хорошо согласуется с экспериментальными данными авторов работы [20].

В то же время для более объемных соединений с общими структурными формулами II и III природа аниона оказывает существенный вклад в целевое

свойство. В частности, йодидсодержащие соединения с общей структурной формулой II, не проявляют антагонистическую активность в отношении  $\alpha_4\beta_2$  нАХР, в то время как их структурные аналоги, содержащиеся в качестве противоионов бромид-ионы, обнаруживают выраженную активность. При этом для бромидсодержащих соединений наблюдается повышение целевого свойства с увеличением числа метиленовых групп в линкере. В связи с тем, что влияние противоиона в программе GUSAR 2013 не учитывается, для соединений с общей структурной формулой II наблюдается расхождение результатов машинного структурного анализа с экспериментальными данными.

Для соединений с общей структурной формулой III, содержащих в качестве аниона йодид-ионы, антагонистическая активность падает с увеличением числа метиленовых групп до десяти. Исключением из этой общей закономерности является производное бис-(1-метил-пирролидин-2-ил)пиридин-1-ина, содержащее 9 метиленовых групп в ациклическом линкере. Вероятно, причина этого явления объясняется стерическими особенностями данного соединения и носит частный характер. Как следствие, для этого соединения наблюдается расхождение результатов машинного структурного анализа с экспериментальными данными. Влияние метиленовых групп на активность бромидсодержащих антагонистов  $\alpha_4\beta_2$  нАХР не рассматривали в связи с недостаточным количеством биологических данных.

Структурный анализ производных бис-хинолина и бис-изохинолина с общими структурными формулами IV и V с использованием программы GUSAR 2013 позволяет заключить, что повышению целевого свойства будет способствовать увеличение длины алифатического линкера, в то время как на практике такая модификация не дает однозначных результатов и зависит от природы аниона. В частности, соединения с общей структурной формулой IV, содержащиеся в качестве аниона йодид-ион, за исключением производного бис-хинолина с шестью метиленовыми группами, в соответствии с результатами экспериментальных исследований, не проявляют

целевого свойства. В то же время для бромидсодержащих соединений наблюдается тенденция к снижению их антагонистической активности в отношении  $\alpha_4\beta_2$  nAHP с увеличением длины алифатического линкера за счет введения метиленовых групп. Для йодидсодержащих соединений с общей структурной формулой V экспериментально показано, что увеличение числа метиленовых групп в линкере однозначно способствует снижению проявляемой ими антагонистической активности в отношении  $\alpha_4\beta_2$  nAHP. При визуальном анализе для бромидсодержащих соединений однозначного влияния числа метиленовых групп на активность антагонистов  $\alpha_4\beta_2$  nAHP не выявлено. В то же время, согласно результатам машинного структурного анализа увеличение длины алифатического линкера должно приводить к повышению целевого свойства.

Анализ влияния природы циклических фрагментов на активность антагонистов  $\alpha_4\beta_2$  nAHP, выполненный в той же программе, показал, что замена атомов водорода в положении 3 в обоих пиримидиновых фрагментах соединений с общей структурной формулой I на метильную группу способствует снижению целевого свойства. Однако замена этих же атомов водорода на 1-метил-пирролидин-2-ильные фрагменты, вызывает противоположный эффект, *рис. 2*. Замена пиримидиновых фрагментов на более объемные хинолиновые и изохинолиновые приводит к снижению активности антагонистов  $\alpha_4\beta_2$  nAHP, *рис. 2*. Эти результаты хорошо согласуются с экспериментальными данными.

Таким образом, в большинстве случаев, выводы о влиянии структурных фрагментов на активность антагонистов  $\alpha_4\beta_2$  nAHP, полученные с использованием программы GUSAR 2013, согласуются с результатами экспериментальных исследований. Расхождения в прогнозных оценках влияния объемных циклических фрагментов, а также противоионов и оптимального количества метиленовых групп на целевое свойство объясняются тем, что структурный анализ, заложенный в используемой программе, базируется на 2D-подходе, и, следовательно не позволяет учесть стерических особенностей рецептора, для подавления активности которого предназначены моделируемые соединения. Результаты настоящих исследований могут быть применены при молекулярном дизайне действующих веществ известных лекарственных препаратов, направленных на подавление никотиновой зависимости и ноотропных лекарственных средств с целью усиления эффективности их антагонистического действия в отношении  $\alpha_4\beta_2$  nAHP.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Филиппова О. В. Частичные агонисты никотиновых рецепторов в лечении зависимости от табака // Медицинский альманх. 2015. Т. 3. №4. С. 88–97.
2. Maity N., Chand P., Murthy P. Role of nicotine receptor partial agonists in tobacco cessation // Indian Journal of Psychiatry. 2014. Vol. 56. №1. P. 17–23.

3. Информационный бюллетень №339. Май 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/ru/>
4. Захарова Е. С. Экспериментальное обоснование применения блокаторов никотиновых и глутаматных рецепторов для лечения никотиновой зависимости: дис... кандидата медицинских наук: 14.00.25, 2006. 130 с.
5. Tsetlin V., Kuzmin D., Kasheverov I. Assembly of nicotinic and other Cys-loop receptors // Journal of Neurochemistry. 2011. Vol.116. №5. P.734–741.
6. Hilf R. J., Dutzler R. Structure of a potentially open state of a proton-activated pentameric ligand-gated ion channel // Nature. 2009. V.457. №7225. P.115–118.
7. Itier V., Bertrand D. Neuronal nicotinic receptors: from protein structure to function // FEBS letters. 2001. V. 504. №. 3. P. 118–125.
8. Paterson D., Nordberg A. Neuronal nicotinic receptors in the human brain // Progress in neurobiology. 2000. V. 61. №. 1. P. 75–111.
9. Dineley K. T., Pandya A. A., Yakel J. Nicotinic ACh receptors as therapeutic targets in CNS disorders // Trends in Pharmacological Sciences. 2015. V. 36. №2. P.96–108.
10. Филимонов Д. А., Поройков В. В. Прогноз спектра биологической активности органических соединений // Российский химический журнал. 2006. Т. 50. №2. С. 66–75.
11. Лагунин А. А., Глориозова Т. А., Дмитриев А. В., Волгина Н. Е., Поройков В. В. Компьютерная оценка взаимодействия фармакологических веществ с Р-гликопротеином // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 154. №10. С. 520–524.
12. Герчиков А. Я., Васильев М. Н., Хайруллина В. Р., Цыпышева И. П., Зарудий Ф. С. Поиск ноотропных веществ на основе молекулярного докинга производных метанпиридо[1,2-а][1,5] диазоцина [(–)-цитизина] в активный центр никотинового ацетилхолинового рецептора // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49. №9. С. 12–16.
13. Герчиков А. Я., Васильев М. Н., Хайруллина В. Р., Цыпышева И. П., Зайцева О. Е., Зарудий Ф. С. Стерическая комплементарность некоторых производных метанпиридо[1,2-А][1,5] диазоцина с изоформами циклооксигеназы // Вестник Башкирского университета, 2015. Т. 20, №2. С. 1181–1185.
14. Zakharov A. V., Lagunin A. A., Filimonov D. A., Poroikov V. V. Quantitative prediction of antitarget interaction profiles for chemical compounds // Chemical Research in Toxicology. 2012. Vol. 25. No. 11. P. 2378–2385.
15. Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. QSAR Modelling of Rat Acute Toxicity on the Basis of PASS Prediction // Molecular Informatics. 2011. V. 30. №2–3. P. 241–250.
16. Filimonov D. A., Zakharov A. V., Lagunin A. A., Poroikov V. V. QNA based «Star Track» QSAR approach // SAR and QSAR in Environmental Research. 2009. V. 20. No. 7–8. P. 679–709.
17. Masanda V. H., Mahajana D. T., Patil K. N., Dawale N. E., Hadda T. B., Alafeefy A. A., Chinchkhede K. D. General Unrestricted Structure Activity Relationships based evaluation of quinoxaline derivatives as potential influenza NS1A protein inhibitors // Der PharmaChemica. 2011. V. 3. No. 4. P. 517–525.
18. Хайруллина В. Р., Герчиков А. Я., Лагунин А. А., Зарудий Ф. С. Количественный анализ взаимосвязи «структура-активность» ингибиторов циклооксигеназы-2 среди производных тетрагидро-2Н-изоиндола // Биохимия. 2015. Т.80, №1. С. 96–110.
19. Хайруллина В. Р., Герчиков А. Я., Зарудий Ф. С. Анализ взаимосвязи «структура –ингибирующая активность циклооксигеназы-2» в ряду производных ди-трет-бутилфенола, тиазолон и оксазолон // Вестник Башкирского университета. 2014. Т.19. №2. С. 417–422.
20. Ayers J. T., Dwoskin L. P., Deaciuc A. G., Grinevich V. P., Zhu J., Crooks P. A. Bis-Azaaromatic quaternary ammonium analogues: ligands for  $\alpha_4\beta_2^*$  and  $\alpha_7^*$  subtypes of neuronal nicotinic receptors // Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters. 2002. V.12. №21. P. 3067–3071.

Поступила в редакцию 10.05.2017 г.

**QSAR-MODELING OF ANTAGONISTS FOR  $\alpha_4\beta_2$  SUBUNIT OF NEURONAL NICOTINIC ACETYLCHOLINE RECEPTOR IN A SERIES OF SOME NITROGEN CONTAINING HETEROCYCLIC COMPOUNDS**

© V. R. Khairullina<sup>1\*</sup>, Yu. Z. Akbasheva<sup>1</sup>, S. R. Rakhmatullina<sup>1</sup>, F. S. Zarudiy<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Bashkir State University  
32 Zaki Validy Street, 450076 Ufa, Republic Bashkortostan, Russia.*

<sup>2</sup>*Bashkir State Medical University  
3 Lenin Street, 450000 Ufa, Republic Bashkortostan, Russia.*

*\*Email: veronika1979@yandex.ru*

A quantitative analysis of the relationship between the structure and activity of antagonists for  $\alpha_4\beta_2$  subunits of rat neuronal nicotinic acetylcholine receptor (nAChR) in a series of bis-nicotine, bis-pyridine, bis-picoline, bis-quinoline, bis-isoquinoline derivatives in the range of  $K_i = 0.0014 \div 100.0000 \mu\text{mol/l}$ . Six statistically significant QSAR consensus models to predict the numerical values of  $K_i$  were constructed. Structural descriptors that modulate the activity of the  $\alpha_4\beta_2$  subunit of neuronal nAChR are revealed. It has been established that the amount of methylene groups in the aliphatic linker, which combines heterocyclic aromatic fragments, has an ambiguous effect on the target property. The influence of these structural descriptors depends on the cyclic fragments and the anion covalent radius. In the series of monosubstituted bis-pyridine derivatives, regardless of the anion nature, there is a tendency to increase their  $\alpha_4\beta_2$  nAChR antagonistic activity against with an increase in the number of methylene groups. In nitrogen-containing compounds with more volatile heterocyclic fragments, increasing the length of the aliphatic linker reduces this property. This information can be taken into account in the molecular design of new antagonists of this nAChR subtype.

**Keywords:** neuronal nicotinic acetylcholine receptor (nAChR),  $\alpha_4\beta_2$  subunit, antagonist, QSAR-modeling, QNA-descriptor, MNA-descriptor.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at [bulletin\\_bsu@mail.ru](mailto:bulletin_bsu@mail.ru) if you need translation of the article.

## REFERENCES

- Filippova O. V. *Meditinskii al'yans*. 2015. Vol. 3. No. 4. Pp. 88–97.
- Maity N., Chand P., Murthy P. *Indian Journal of Psychiatry*. 2014. Vol. 56. No. 1. Pp. 17–23.
- Informatsionnyi byulleten'* No. 339. Mai 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/ru/>
- Zakharova E. S. *Eksperimental'noe obosnovanie primeneniya blokatorov nikotinovykh i glutamatnykh retseptorov dlya lecheniya nikotinovoi zavisimosti: dis... kandidata meditsinskikh nauk*: 14.00.25, 2006.
- Tsetlin V., Kuzmin D., Kasheverov I. *Journal of Neurochemistry*. 2011. Vol. 116. No. 5. P.734–741.
- Hilf R. J., Dutzler R. *Nature*. 2009. V.457. No. 7225. P.115–118.
- Itier V., Bertrand D. *FEBS letters*. 2001. Vol. 504. No. 3. Pp. 118–125.
- Paterson D., Nordberg A. *Progress in neurobiology*. 2000. Vol. 61. No. 1. Pp. 75–111.
- Dineley K. T., Pandya A. A., Yakel J. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2015. Vol. 36. No. 2. P.96–108.
- Filimonov D. A., Poroikov V. V. *Rossiiskii khimicheskii zhurnal*. 2006. Vol. 50. No. 2. Pp. 66–75.
- Lagunin A. A., Glorizova T. A., Dmitriev A. V., Volgina N. E., Poroikov V. V. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny*. 2012. Vol. 154. No. 10. Pp. 520–524.
- Gerchikov A. Ya., Vasil'ev M. N., Khairullina V. R., Tsypysheva I. P., Zarudii F. S. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*. 2015. Vol. 49. No. 9. Pp. 12–16.
- Gerchikov A. Ya., Vasil'ev M. N., Khairullina V. R., Tsypysheva I. P., Zaitseva O. E., Zarudii F. S. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*, 2015. Vol. 20, No. 2. Pp. 1181–1185.
- Zakharov A. V., Lagunin A. A., Filimonov D. A., Poroikov V. V. *Chemical Research in Toxicology*. 2012. Vol. 25. No. 11. Pp. 2378–2385.
- Lagunin A., Zakharov A., Filimonov D., Poroikov V. *Molecular Informatics*. 2011. Vol. 30. No. 2–3. Pp. 241–250.
- Filimonov D. A., Zakharov A. V., Lagunin A. A., Poroikov V. V. *SAR and QSAR in Environmental Research*. 2009. Vol. 20. No. 7–8. Pp. 679–709.
- Masanda V. H., Mahajana D. T., Patil K. N., Dawale N. E., Hadda T. B., Alafeefy A. A., Chinchkhede K. D. *Der PharmaChemica*. 2011. Vol. 3. No. 4. P. 517–525.
- Khairullina V. R., Gerchikov A. Ya., Lagunin A. A., Zarudii F. S. *Biokhimiya*. 2015. Vol. 80, No. 1. Pp. 96–110.
- Khairullina V. R., Gerchikov A. Ya., Zarudii F. S. *Vestnik Bashkirskogo universiteta*. 2014. Vol. 19. No. 2. Pp. 417–422.
- Ayers J. T., Dwozkin L. P., Deaciuc A. G., Grinevich V. P., Zhu J., Crooks P. A. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2002. V.12. No. 21. Pp. 3067–3071.

*Received 10.05.2017.*