

# Rational Drug Design Lab / Лаборатория Рационального дизайна лекарственных препаратов



The main goal of the project was to give our students an overview of modern rational drug design and computational approaches to drug discovery. There are certain proteins known to be involved in the biochemical responses to analgesia. Thus, screening of new low-molecular compounds that can specifically bind these proteins is considerably interesting. Searching for such compounds was the primary aim of our lab. The prediction of new potential ligands/regulators of several therapeutically promising target proteins was the main part of our project. It is supposed to continue the project and make experimental tests of the most perspective ligands.

Цель проекта – дать участникам представление о современных теоретических методах разработки лекарственных препаратов на примере предсказания перспективных лигандов для терапевтически важных белков-мишеней. Известно немало белков-мишеней, вовлечённых в каскады ответа на анальгетики, и предсказание новых веществ, способных связываться с этими белками, по-прежнему очень актуально – особенно тех, которые высокоспецифичны к конкретным мишеням. Поиск (предсказание) таких веществ и составил основу исследовательских задач лаборатории. Предполагается продолжить проект, в том числе проведя экспериментальную проверку наиболее перспективных лигандов.

## Opioid receptors / Опиоидные рецепторы

After ligands binding, opioid receptors stimulate increase of extracellular effectors (ion channels and secondary messengers) causing decrease in neuron activity.

После связывания опиатов, опиоидные рецепторы стимулируют увеличение количества внеклеточных эффикторов, в том числе ионных каналов и вторичных мессенджеров, что, в конечном счете, снижает активность нейронов.

A2a



These receptor subtypes are primarily coupled to the cAMP second messenger system and each has its own unique pharmacological profile. Эти рецепторы первоочерёдно связаны с системой вторичных посредников каскада cAMP, и каждый из рецепторов имеет уникальный фармакологический профиль.

N/OFG



The nociceptin/orphanin FQ peptide receptor (NOP) was discovered relatively recently. Although it shares high sequence similarity with classical opioid GPCR subtypes (~60%), NOP has a markedly distinct pharmacology, featuring activation by the endogenous peptide N/OFQ, and unique selectivity for exogenous ligands. FQ (N/OFG) рецептор (NOP) был открыт относительно недавно. Хотя его сиквенс имеет высокое сходство с классическими опиоидными субтипами GPCR (~60%), NOP имеет заметно отличающуюся фармакологию, в т.ч. активацию эндогенным белком N/OFQ и уникальную селективность для экзогенных лигандов.

5HT2b



5HT2B (serotonin) receptor, GPCR. It activates enzyme phospholipase C that cleaves membrane component PIP2 in diglyceride and inositol triphosphate (IP3). By changing Ca<sup>2+</sup> concentration IP3 regulates flow of K<sup>+</sup> and Cl<sup>-</sup>. This results in increased signal. Серотониновый рецептор – GPCR белок. Он активирует фермент фосфолипаза C, который расщепляет компонент мембраны PIP2 в диациглицерин и инозитол трифосфат (IP3). IP3 повышает концентрацию кальция, регулируя потоки хлора и калия через мембрану. В результате передаваемый сигнал усиливается.

## PAIN project / проект БОЛЬ

### GPCRs / Рецепторы, связанные с G-белками

Ligand binding leads to a conformational change in the shape of the whole GPCR, causing conversion of GDP to GTP in  $\alpha$ -subunit of G-protein, with consequent activation of Adenylate Cyclase and conversion of ATP to cAMP. Meanwhile, pre-synaptic Ca<sup>2+</sup> and post-synaptic K<sup>+</sup> channels open, which leads to hyperpolarization of the post-synaptic neuron's membrane, altering the excitation wave and disabling it to pass. Ca<sup>2+</sup> ions in pre-synaptic neuron increase GABA exocytosis in the synapse.

Связывание ГАМК приводит к изменению конформации GPCR, в результате чего GDP конвертируется в GTP на альфа-субъединице G-белка, с последующей активацией аденилатциклазы и преобразованием АТФ в цАМФ. Между тем, пресинаптические Ca<sup>2+</sup> и постсинаптические K<sup>+</sup> каналы открываются, что приводит к гиперполяризации мембраны постсинаптического нейрона, предотвращая распространение волны возбуждения. Избыточное количество ионов Ca<sup>2+</sup> в пресинаптическом нейроне способствует большему выбросу ГАМК в синаптическую щель.

k-opioid



Located in the periphery, the dorsal root ganglion, the spinal cord, and in supraspinal regions associated with pain modulation. K opioid agonists have been shown to activate pain inhibitory pathways in the central nervous system. Расположены в периферических чувствительных нейронах, задних корешках спинного мозга и в регионах головного мозга, ответственных за восприятие боли. Агонисты к-опиоидных рецепторов активируют пути ингибирования болевых ощущений в центральной нервной системе.

δ-opioid



The  $\delta$  opioid receptor, GPCR. In the CNS, it is primarily distributed in the olfactory bulb, nucleus accumbens, caudate putamen and neocortex, with low-moderate levels present in the thalamus, hypothalamus and brainstem.  $\Delta$ -опиоидный рецептор (семейство GPCR). В ЦНС в первую очередь располагается в обонятельной луковице, неокортексе; также присутствует в таламусе, гипоталамусе и стволе мозга.

TRPA1



TRPA1 is an ion channel consisting of 4 sub-units and located on plasma membrane of many animal and human cells. TRPA1 acts as a sensor for environmental irritants giving rise to somatosensory modalities such as pain, cold and itch. TRPA1 is considered as an attractive pain target. TRPA1 - ионный канал, расположенный на клеточной мембране, состоит из 4 субъединиц. TRPA1 лучше всего известен как рецептор раздражителей, вызывающих ощущения боли, холода и зуда. Его функция еще не полностью определена; видимо, он участвует в контроле роста и передаче сигналов.

GABA<sub>B</sub>



GABA<sub>B</sub> is a metabotropic receptor, heterodimer and consists of two subunits: GABA(1) can recognize the ligand (GABA) by «venus fly trap motif». GABA<sub>B</sub> является гетеродимером и состоит из двух субъединиц, первая из которых - GABA(1) - отвечает за поимку лиганда ГАМК с помощью «Мотива Венериной Мухоловки».

NK1R



Neurokinin 1 receptor - GPCR. When stimulated by SP (Substance P, synthesized by neurons), they can generate various second messengers, which can trigger a wide range of effector mechanisms that regulate cellular excitability and function. SP-NK1 binding also has been associated with the transmission of stress signals and pain, the contraction of smooth muscles and inflammation. Neurokinin 1 рецептор - GPCR. Когда NK1R стимулируется SP (Substance P, производится нейронами), он создаёт множество разнообразных вторичных посредников, которые активируют механизмы, регулирующие экстракцию веществ из клетки. Связывание SP и NK1R связано с передачей сигналов стресса и боли, сокращением гладких мышц и воспалениями.



pkvlasov@gmail.com

Georgy Antonov, Elvira Arif, Vlad Belousov, Sofya Belyaeva, Anatoliy Obzhirov, Maria Papkova, Diana Pavlenko, Yulia Zhukova, Mila Zudina, Grigory Khimulya, Polina Shichkova, Peter Vlasov  
Георгий Антонов, Эльвира Ариф, Влад Белоусов, Софья Беляева, Анатолий Обжиров, Мария Папкина, Диана Павленко, Юлия Жукова, Мила Зудина, Григорий Химуля, Полина Шичкова, Петр Власов

