



Взаимодействие гибридной молекулы ADK-1113 с σ_1 , NMDA- и AMPA-рецепторами: исследование методами докинга и молекулярной динамики

Дюжева М. А., Маликин Д. О., Максименко А. С., Капица И. Г., Мокров Г. В., Дорофеев В. Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Болезнь Паркинсона имеет многофакторный патогенез, включающий глутаматную эксайтотоксичность, окислительный стресс, нейровоспаление и нарушения работы нейромедиаторных систем. В связи с этим перспективным направлением является разработка мультитаргетных соединений, способных взаимодействовать с несколькими патогенетически значимыми мишенями.

Цель. Оценка взаимодействия гибридной молекулы ADK-1113, созданной на основе структурных фрагментов фабомотизола и мемантина, с σ_1 , NMDA- и AMPA-рецепторами с использованием методов молекулярного моделирования.

Методы. Молекулярный докинг ADK-1113 проводили с использованием структур σ_1 , NMDA- и AMPA-рецепторов с последующим моделированием молекулярной динамики (МД) полученных комплексов. Стабильность связывания оценивали по сохранению лиганда в связывающем сайте, значениям среднеквадратичного отклонения атомных координат (root mean square deviation, RMSD), характеру нековалентных взаимодействий и свободной энергии связывания, рассчитанной методом MM/PBSA (Molecular Mechanics/Poisson–Boltzmann Surface Area; молекулярная механика/площадь поверхности Пуассона–Больцмана).

Результаты. ADK-1113 связывался со всеми исследованными рецепторами и сохранялся в их связывающих сайтах в ходе молекулярной динамики. Наиболее стабильный комплекс был выявлен с σ_1 -рецептором, что согласовывалось с наиболее отрицательными значениями свободной энергии связывания по данным MM/PBSA. Комплекс с NMDA-рецептором занимал промежуточное положение, тогда как для AMPA-рецептора были получены наименее выгодные значения энергии связывания.

Заключение. Полученные данные указывают на потенциальную мультитаргетную активность ADK-1113 и его способность взаимодействовать с несколькими компонентами нейромедиаторных систем. Результаты моделирования *in silico* требуют дальнейшего экспериментального подтверждения.

Ключевые слова: исследования *in silico*; ADK-1113; фабомотизол; мемантин; σ_1 -рецептор; NMDA-рецептор; AMPA-рецептор; взаимодействие белок–лиганд

Для цитирования:

Дюжева М. А., Маликин Д. О., Максименко А. С., Капица И. Г., Мокров Г. В., Дорофеев В. Л. Взаимодействие гибридной молекулы ADK-1113 с σ_1 , NMDA- и AMPA-рецепторами: исследование методами докинга и молекулярной динамики. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2026;(2):3–16. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-2-3-16>. EDN: ZMIWFW

Поступила: 15.05.2026. В доработанном виде: 15.06.2026. Принята к печати: 27.06.2026. Опубликовано: 30.06.2026.

Interaction of the hybrid molecule ADK-1113 with σ_1 , NMDA-, and AMPA-receptors: a molecular docking and molecular dynamics study

Mariia A. Diuzheva, Daniel O. Malikin, Anna S. Maksimenko, Inga G. Kapitsa, Grigory V. Mokrov, Vladimir L. Dorofeev

Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Background. Parkinson's disease has a multifactorial pathogenesis involving glutamate excitotoxicity, oxidative stress, neuroinflammation, and dysregulation of neurotransmitter systems. Therefore, the development of multitarget compounds capable of interacting with several pathogenetically relevant targets is a promising research direction.

Objective. Evaluation of the interaction of the hybrid molecule ADK-1113, designed on the basis of structural fragments of fabomotizole and memantine, with σ_1 , NMDA, and AMPA receptors using molecular modeling methods.

Methods. Molecular docking of ADK-1113 was performed using the structures of σ_1 , NMDA-, and AMPA-receptors, followed by molecular dynamics (MD) simulations of the resulting complexes. Binding stability was assessed based on ligand retention within the binding site, root mean square deviation (RMSD) values, the pattern of noncovalent interactions, and binding free energy calculated using the MM/PBSA method (Molecular Mechanics/Poisson–Boltzmann Surface Area).

Results. ADK-1113 bound to all studied receptors and remained within their binding sites during molecular dynamics simulations. The most stable complex was observed for the σ_1 -receptor, which was consistent with the most negative binding free energy values obtained by MM/PBSA. The complex with the NMDA-receptor showed intermediate stability, whereas the least favorable binding energy values were obtained for the AMPA-receptor.

Conclusion. The obtained data indicate the potential multitarget activity of ADK-1113 and its ability to interact with several components of neurotransmitter systems. The results of *in silico* modeling require further experimental confirmation.

Keywords: *in silico* studies; ADK-1113; fabomotizole; memantine; σ_1 -receptor; NMDA-receptor; AMPA-receptor; protein–ligand interactions

For citations:

Diuzheva MA, Malikin DO, Maksimenko AS, Kapitsa IG, Mokrov GV, Dorofeev VL. Interaction of the hybrid molecule ADK-1113 with σ_1 , NMDA-, and AMPA-receptors: a molecular docking and molecular dynamics study. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2026;(2):3–16. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2026-2-3-16>. EDN: ZMIWFW

Received: 15.05.2026. Revision received: 15.06.2026. Accepted: 27.06.2026. Published: 30.06.2026.

Введение / Introduction

Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, характеризующееся многофакторным патогенезом, в котором задействованы глутаматная эксайтотоксичность, окислительный стресс, нейровоспаление, дисфункция дофаминовой и ГАМК-ергической систем. В связи с этим воздействие на единственную молекулярную мишень часто оказывается недостаточным для достижения устойчивого терапевтического эффекта, поскольку функциональная избыточность и перекрёстные связи в биологических сетях компенсируют блокаду отдельного звена патогенеза [1]. В качестве рациональной альтернативы классической парадигме «одна молекула — одна мишень» в последние годы активно развивается стратегия дизайна мультитаргетных лигандов (multitarget-directed ligands, MTDL), способных одновременно модулировать несколько ключевых механизмов заболевания [2]. Данный подход позволяет не только повысить терапевтическую эффективность, но и снизить риск полипрагмазии, лекарственных взаимодействий и побочных эффектов, характерных для комбинации нескольких монотаргетных препаратов. Показательными примерами реализации такой стратегии при лечении нейродегенеративных заболеваний служат препарат ладостигил, ингибирующий как холинэстеразу, так и моноаминоксидазу (MAO-A/B) [3], а также гибридные конъюгаты адамантанового ряда, нацеленные на одновременную модуляцию нескольких патогенетических звеньев болезни Паркинсона, включая NMDA-рецепторы (снижение эксайтотоксичности) и процессы окислительного стресса [4].

В рамках MTDL-стратегии в ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» разработано гибридное соединение **ADK-1113**, сочетающее структурные фрагменты аминокатамантановых препаратов (антагонистов NMDA-рецепторов, дофаминергических модуляторов) и фабомотизола (лиганд σ_1 -рецепторов с анксиолити-

ческим и нейропротекторным действием). Ожидается, что такое сочетание обеспечит синергическое воздействие на моторные и немоторные симптомы БП при благоприятном профиле безопасности [5].

Производные аминокатамантанов (амантадин, римантадин), зарегистрированные в 1970-х годах как противовирусные средства, в настоящее время исключены из рекомендованных схем лечения гриппа вследствие быстрого развития резистентности вирусов. Однако клинические наблюдения, зафиксировавшие улучшение симптомов паркинсонизма у пациента, получавшего противовирусный препарат, стимулировали исследование нейротропных эффектов этого класса соединений [6]. Впоследствии на основе адамантанового остова были разработаны и зарегистрированы такие препараты, как амантадин, мемантин и бромантан [7–9]. Последний создан в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова (в настоящее время ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий») и в 2008 году разрешён к медицинскому применению в России. Амантадин одобрен Food and Drug Administration (FDA) для терапии болезни Паркинсона и в настоящее время зарегистрирован более чем в 20 странах [9]. Точный механизм его действия при паркинсонизме и лекарственных экстрапирамидных расстройствах до конца не выяснен. Ранние исследования на животных предполагали прямое и косвенное влияние на дофаминергическую нейротрансмиссию; более поздние работы показали, что амантадин является неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов ($K_i = 10$ мкМ) [10]. Хотя в экспериментах на животных прямая антихолинергическая активность не была продемонстрирована, в клинической практике наблюдаются побочные эффекты, характерные для антихолинергических средств [7].

Фабомотизол — оригинальный анксиолитик, также разработанный в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова (в настоящее время ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий») [11].

В отличие от классических агонистов бензодиазепиновых рецепторов он не обладает седативным, миорелаксантным или амнестическим действием и не вызывает лекарственной зависимости. Механизм его действия связывают с взаимодействием с σ_1 -рецепторами, которые в покое локализованы на мембране эндоплазматического ретикула в теле нейрона. Добавление фабомотизола вызывает быструю (в течение 30–60 минут) транслокацию этих рецепторов к плазматической мембране, включая область аксонов. Такая транслокация запускает регуляторные сигнальные каскады, связанные с транспортом Ca^{2+} и энергетическим обменом, что, как полагают, лежит в основе нейропротекторного действия препарата и восстановления функции ГАМК-рецепторов [12].

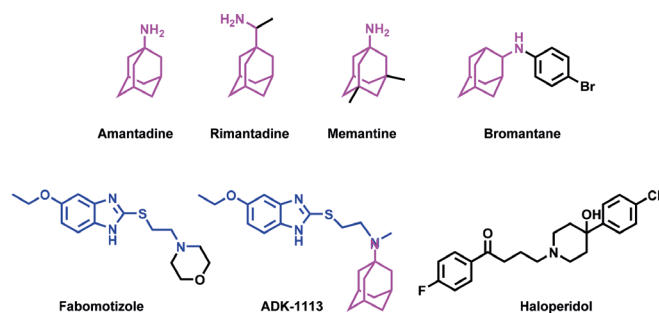


Рис. 1. Химические структуры соединений, рассматриваемых в работе

Fig. 1. Chemical structures of the compounds considered in this study

Считается, что фабомотизол оказывает анксиолитическое и нейропротекторное действие, не сопровождающееся выраженными побочными эффектами, характерными для бензодиазепинов. При этом по ряду показателей (в том числе по профилю безопасности) он может превосходить диазепам при лечении пациентов с генерализованным тревожным расстройством и расстройствами адаптации [13].

Несмотря на рациональное конструирование молекулы ADK-1113 на основе фрагментов молекул с известными фармакологическими механизмами, прямые исследования молекулярных механизмов взаимодействия данного соединения с предполагаемыми мишенями ранее не проводились. В связи с этим целью настоящей работы явилось проведение первичной оценки потенциального взаимодействия ADK-1113 с σ_1 -, NMDA- и AMPA-рецепторами как предполагаемыми молекулярными мишенями его фармакологической активности с использованием методов молекулярного моделирования.

Материалы и методы / Materials and methods

Молекулярный докинг проводили с использованием структур σ_1 -рецептора (PDB ID: 6DJZ), NMDA-рецептора (PDB ID: 7SAD), AMPA-рецептора (PDB ID: 9E4Y) в комплексе с референсными лигандами в программе Glide с использованием стандартного протокола и режима стандартной точности (standard precision, SP). Структуру мишени подготавливали с помощью Schrödinger Protein Preparation Wizard. Подготовку лигандов проводили в программе LigPrep с использованием Epik [14] в пакете Schrödinger [15] для нахождения протонированных и таутомерных состояний при pH 7,4 $\pm$ 2,0. Для генерации конформеров использовался Confgen с силовым полем OPLS4 [16]. Полученные позы лигандов были визуализированы в программе Maestro.

Для молекулярно-динамического моделирования для каждого комплекса выбирали позу с наименьшим docking score (оценочная функция в молекулярном докинге, характеризующая эффективность взаимодействия лиганда с белком). Заряды атомов лиганда были рассчитаны методом RESP (restrained electrostatic potential; метод ограниченного электростатического потенциала) с помощью программ ORCA, Psi4 и Multiwfn. Подготовка системы осуществлялась с помощью AmberTools22 с использованием силового поля AMBER FF19SB. Система была помещена в октаэдрическую оболочку из молекул воды на расстоянии 10 Å от белка. Модель воды — OPC (optimal point charge; оптимальный точечный заряд). Система была нейтрализована добавлением ионов K⁺ и Cl⁻ до физиологической ионной силы 0,15 М. После первоначальной минимизации энергии системы методом наискорейшего спуска выполняли стабилизацию системы в NVT-ансамбле (постоянные число частиц,

объём и температура) в течение 125000 шагов по 1 фс. После стабилизации проводили моделирование молекулярной динамики в NPT-ансамбле (постоянные — число частиц, давление и температура) в программе GROMACS с использованием графического процессора NVIDIA, записывая состояние системы через каждые 100 пс. Полученные .xtc-файлы были обработаны программой cpptraj пакета AmberTools22 [17] и модулем MDAAnalysis языка Python [18]. В ходе анализа траекторий оценивали стабильность комплексов по значениям RMSD (root mean square deviation; среднеквадратичное отклонение атомных координат) белка и лиганда.

Расчёты MM/PBSA (Molecular Mechanics/Poisson–Boltzmann Surface Area; молекулярная механика/площадь поверхности Пуассона–Больцмана) были проведены для предсказания свободных энергий связывания комплексов рецептора и лиганда в программе gmx_MMPBSA [19] с использованием одной траектории молекулярной динамики для оценки энергий комплекса, белка и лиганда. Для расчёта свободной энергии связывания комплекса использовалась следующая методика: энергия связывания ΔG вычислялась как разница между энергией комплекса, энергией свободного лиганда и энергией рецептора. Для вычисления энергий были выбраны кадры из последних 30 нс траектории молекулярной динамики с шагом в 100 пс. Среднее значение ΔG было рассчитано как среднее арифметическое значений свободной энергии связывания для всех выбранных кадров.

Анализ нековалентных контактов между лигандом и остатками белка в траекториях молекулярно-динамических симуляций выполнялся с помощью PyContact версии 1.0.4 [20]. PyContact определяет контакты на основе геометрических критериев (пороговое значение расстояния и, где применимо, углу для водородных связей) и отслеживает их присутствие в каждом кадре траектории. Для каждой пары атомов/остатков был подсчитан «contact score» — накопленное значение, пропорциональное частоте и продолжительности контакта по всей траектории. Контакты со значением «contact score» выше заданного порога, равного 1, были включены в последующий статистический и визуальный анализ.

Результаты и обсуждение / Results and discussion

В исследовании использовалась последовательная вычислительная схема, включающая молекулярный докинг, молекулярную динамику и последующую оценку свободной энергии связывания методом MM/PBSA. На первом этапе докинг применялся для генерации и первичного ранжирования возможных поз лиганда в связывающем сайте. Далее наиболее вероятные комплексы подвергались молекулярно-динамическому моделированию, что позволяло учитывать конформационную подвижность белка и лиганда, а также влияние растворителя. Заключительный этап расчётов

(MM/PBSA) использовался для более количественной оценки энергии взаимодействия на основе ансамбля структур, полученных в ходе динамики.

Для анализа особенностей связывания ADK-1113 полученные позы сравнивали с положением референсных лигандов, присутствующих в экспериментальных структурах исследуемых рецепторов: галоперидола в структуре σ_1 -рецептора (PDB ID: 6DJZ) и мемантина в структурах NMDA- и AMPA-рецепторов (PDB ID: 7SAD и 9E4Y соответственно).

Для σ_1 -рецептора в качестве эталонного лиганда рассмотрен галоперидол — антипсихотическое соединение с высокой аффинностью к σ_1 -рецептору, широко используемое в структурных исследованиях данного белка [21]. В случае ионотропных глутаматных рецепторов NMDA и AMPA в качестве референсного соединения использован мемантин — неконкурентный антагонист NMDA-рецепторов, применяемый в терапии нейродегенеративных заболеваний и часто используемый в качестве модельного лиганда при анализе взаимодействий в глутаматергической системе.

σ_1 -рецептор представляет собой олигомерный белок, его N-концевая часть обращена в цитозоль, тогда как лиганд-связывающий домен локализован на люминальной стороне эндоплазматического ретикула. NMDA- и AMPA-рецепторы относятся к ионотропным глутаматным рецепторам с тетрамерной организацией.

С целью снижения вычислительных затрат в расчётах использовались усечённые модели рецепторов. Для σ_1 -рецептора рассматривалась одна субъединица без трансмембранного сегмента (рис. 2). Для NMDA- и AMPA-рецепторов использовались фрагменты, включающие трансмембранный (поровый) домен, содержащий область связывания лиганда (рис. 3).

Итоги докинга приведены в табл. 1. Для ADK-1113 наиболее благоприятная оценка связывания получена для σ_1 -рецептора, несколько менее благоприятные — в NMDA- и AMPA-рецепторах. В целом значения

Таблица 1

Докинг исследуемых и референсных лигандов: значения docking score, ккал/моль

Table 1

Docking of the studied and reference ligands: docking score values, kcal/mol

Лиганд	σ_1 -рецептор	NMDA-рецептор	AMPA-рецептор
ADK-1113	–7,867	–7,068	–5,868
Мемантин	—	–6,638	–5,752
Галоперидол	–9,569	—	—

docking score для ADK-1113 и референсных лигандов находились в сопоставимом диапазоне, что позволяет рассматривать полученные позы как пригодные для последующего анализа методом молекулярной динамики.

Редокинг галоперидола в структуре σ_1 -рецептора (6DJZ) воспроизводит положение лиганда в связывающем сайте (при допустимых отклонениях), что подтверждает корректность результатов докинга для данной системы (рис. 4A).

Для мемантина в структурах NMDA- и AMPA-рецепторов полученные докинг-позы не воспроизводят экспериментальное положение строго (рис. 4B, C), однако сохраняют ключевые элементы ориентации, включая положение катионного центра и общий характер размещения в канале. Это позволяет рассматривать результаты докинга как методически приемлемые и пригодные для дальнейшей валидации с использованием молекулярной динамики.

В σ_1 -рецепторе ADK-1113 ориентирован таким образом, что адамантановый фрагмент направлен в преимущественно гидрофобную область, в формировании которой участвуют остатки Met93, Leu95, Leu182, Thr181, Thr202 и Tyr206 (рис. 5A, B). Протонированный атом азота лиганда стабилизируется

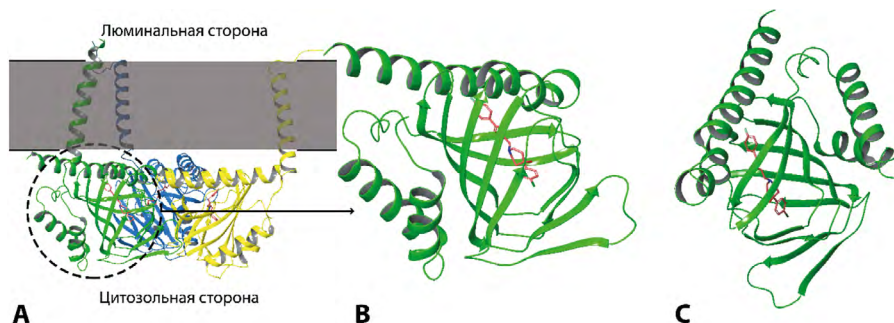


Рис. 2. Структура σ_1 -рецептора (PDB ID: 6DJZ)

Fig. 2. Structure of the σ_1 -receptor (PDB ID: 6DJZ)

Примечания: Слева — исходная тримерная структура; справа — модель субъединицы A, выделенной из полной структуры и использованной для докинг-расчётов и моделирования МД. В сайте связывания показан референсный лиганд галоперидол.

Notes: Left — original trimeric structure; right: a model of subunit A extracted from the full structure and used for molecular docking and MD simulations. The reference ligand haloperidol is shown in the binding site.

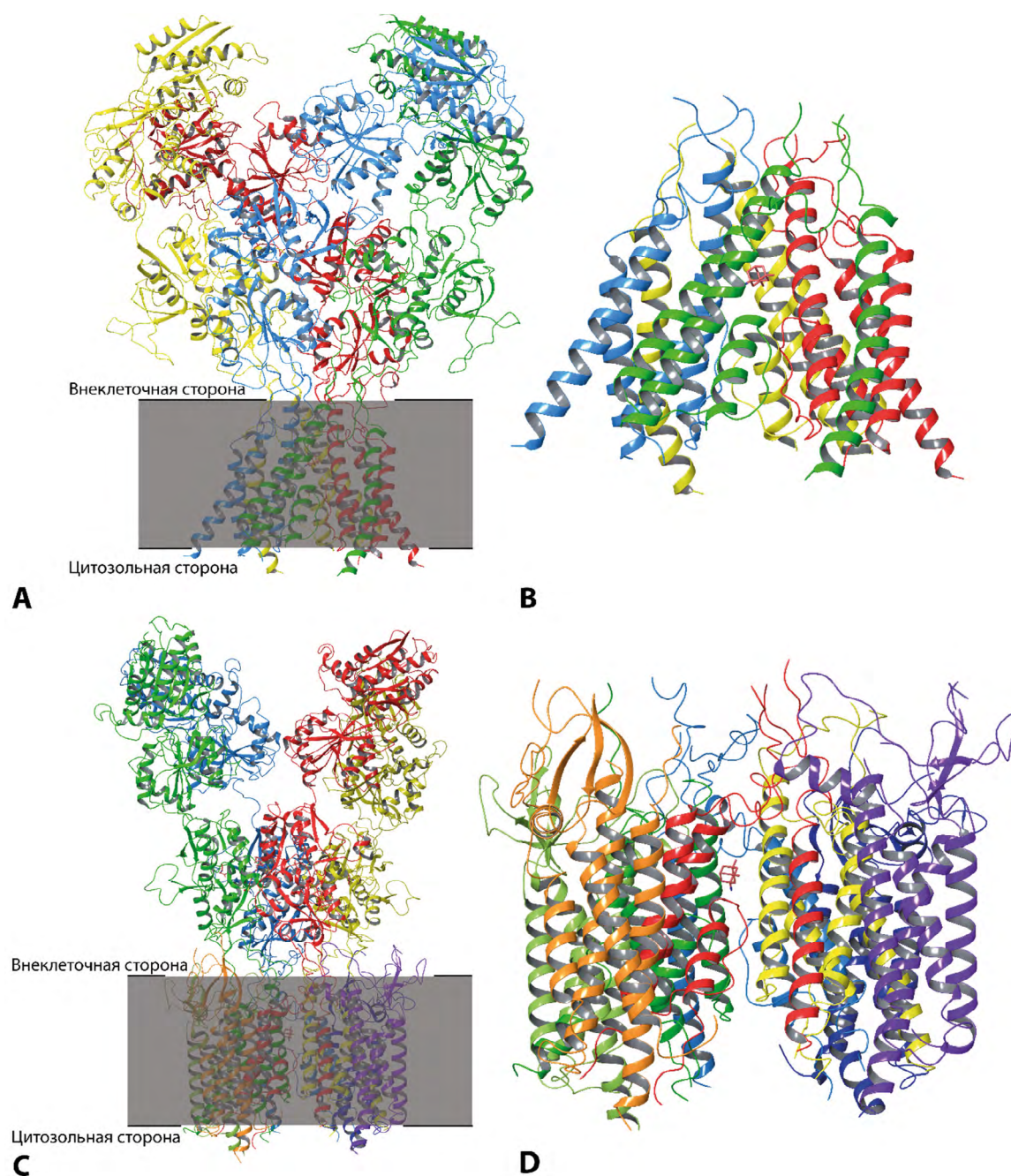


Рис. 3. Структуры ионотропных глутаматных рецепторов

Fig. 3. Structures of ionotropic glutamate receptors

Примечания: A, B — NMDA-рецептор (PDB ID: 7SAD); C, D — AMPA-рецептор (PDB ID: 9E4Y). На рисунках слева изображены исходные структуры комплексов; справа — модели фрагментов, включающих трансмембранный поровый домен, использованные для докинга и МД. Для NMDA-рецептора модель включала трансмембранные участки четырёх субъединиц GluN1/GluN2B: цепей A и C GluN1 и цепей B и D GluN2B. Для AMPA-рецептора модель включала трансмембранные участки четырёх субъединиц GluA2: цепей A–D. В сайтах связывания показан референсный лиганд мемантин.

Notes: A, B — NMDA receptor (PDB ID: 7SAD); C, D — AMPA receptor (PDB ID: 9E4Y). The panels on the left show the original structures of the complexes; the panels on the right show models of fragments including the transmembrane pore domain that were used for molecular docking and MD. For the NMDA receptor, the model included the transmembrane regions of four GluN1/GluN2B subunits: chains A and C of GluN1 and chains B and D of GluN2B. For the AMPA receptor, the model included the transmembrane regions of four GluA2 subunits: chains A–D. The reference ligand memantine is shown in the binding sites.

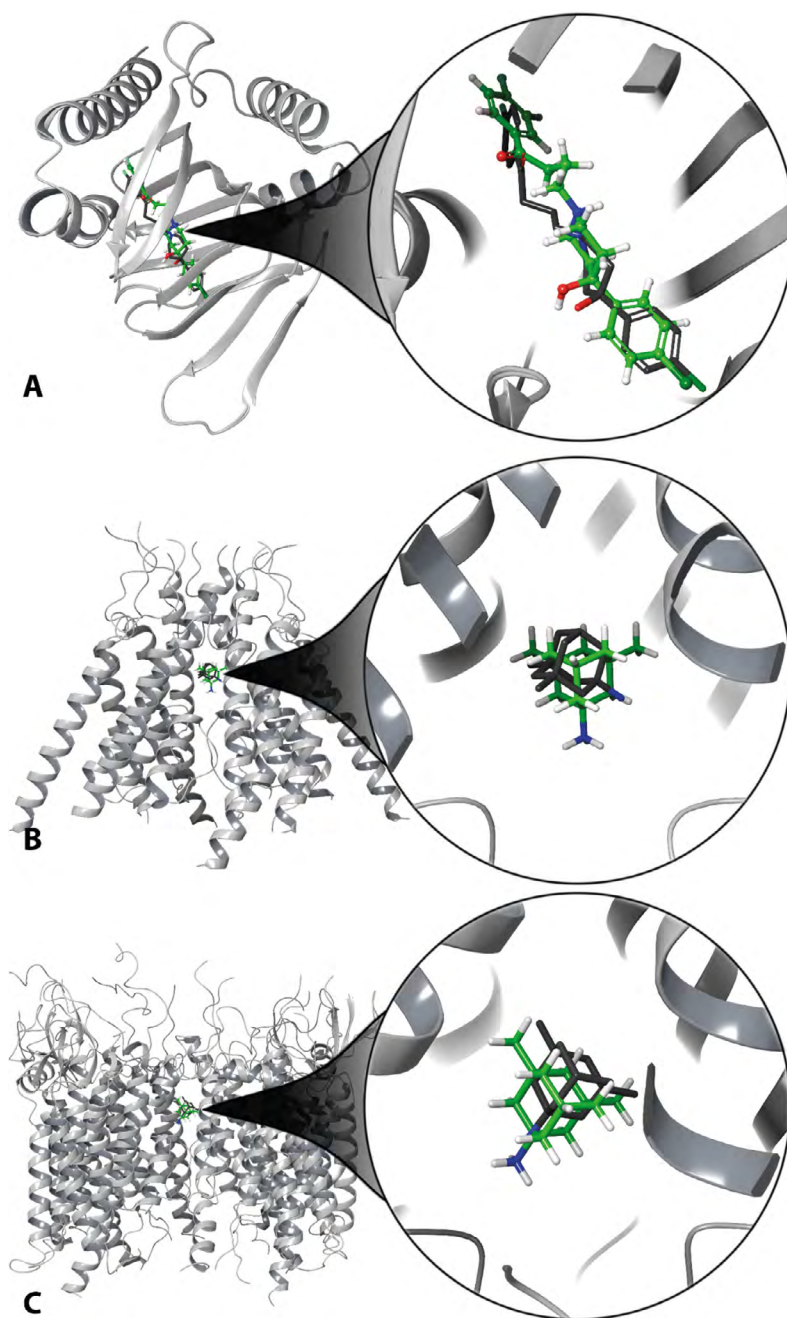


Рис. 4. Сравнение результата редокинга референсных лигандов в структуры рецепторов (зелёный) с кристаллической структурой (чёрный)

Fig. 4. Comparison of re-docking results of reference ligands into receptor structures (green) with their crystallographic poses (black)

Примечания: А. σ_1 -рецептор и галоперидол, В. NMDA-рецептор и мемантин, С. AMPA-рецептор и мемантин.

Notes: A. σ_1 -receptor and haloperidol; B. NMDA receptor and memantine; C. AMPA receptor and memantine.

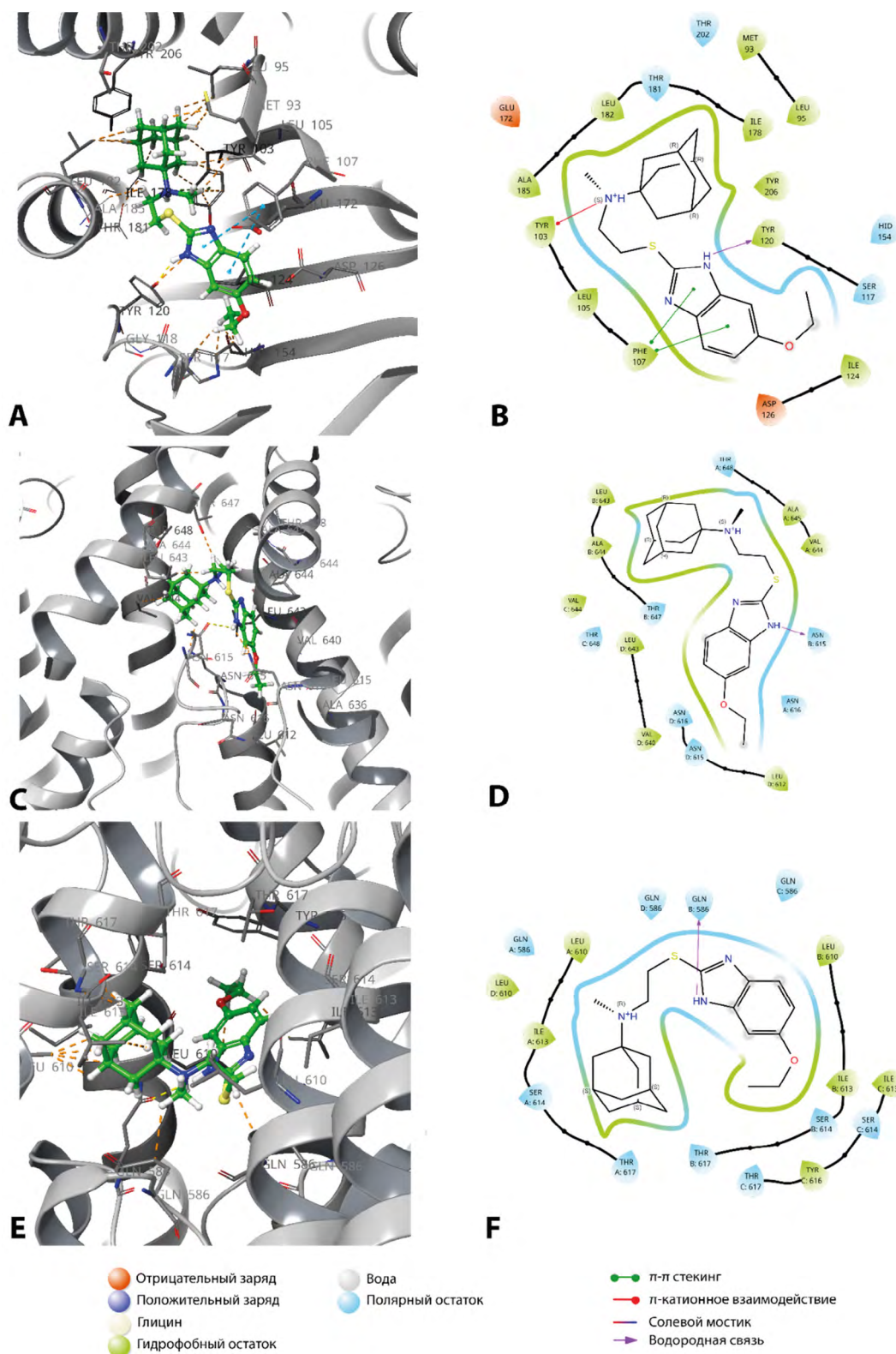


Рис. 5. Результаты молекулярного докинга ADK-1113

Fig. 5. Molecular docking results of ADK-1113

Примечания: А, В — комплекс с σ -рецептором; С, Д — комплекс с NMDA-рецептором; Е, Ф — комплекс с AMPA-рецептором. Слева показаны структуры комплексов рецептор–лиганд, справа — диаграммы межмолекулярных взаимодействий.

Notes: А, В — σ -receptor complex; С, Д — NMDA receptor complex; Е, Ф — AMPA receptor complex. The left panels show receptor–ligand complexes, and the right panels show diagrams of intermolecular interactions.

π –катионным взаимодействием с Tyr103. Ароматическая часть молекулы локализуется в более полярной области связывающей полости между β -листами, окружённой остатками Phe107, Ser117, Tyr120, Ile214, Asp126 и His154, и дополнительно стабилизируется π – π -стекингом с Phe107.

В NMDA-рецепторе адамантовый фрагмент ADK-1113 ориентирован в сторону выхода из транс-мембранного домена и окружён остатками Leu643, Ala644 и Thr647 цепи В (рис. 5С). Ароматическая часть лиганда направлена вглубь домена, в область с более полярным окружением (рис. 5D). Протонированный атом азота лиганда расположен вблизи остатка Asp615 цепи В; геометрия этого контакта соответствует возможному образованию водородной связи.

В AMPA-рецепторе ADK-1113 занимает относительно плоское положение в связывающем сайте, без выраженной ориентации отдельных фрагментов лиганда вдоль оси поры (рис. 5Е). Адамантовый фрагмент располагается в области с умеренно полярным окружением, сформированной остатками Ile613, Ser614 и Thr617 цепи А, а также Thr617 цепи В (рис. 5F). Гибкий линкер ориентирован таким образом, что его гетероатомы — катионный атом азота, атом серы и атомы азота бензимидазольного фрагмента — направлены в сторону более полярной части связывающей полости. Дополнительно в докинг-позе наблюдается контакт между протонированным атомом азота бензимидазольного фрагмента и остатком Gln586 цепи В, геометрия которого соответствует возможной водородной связи.

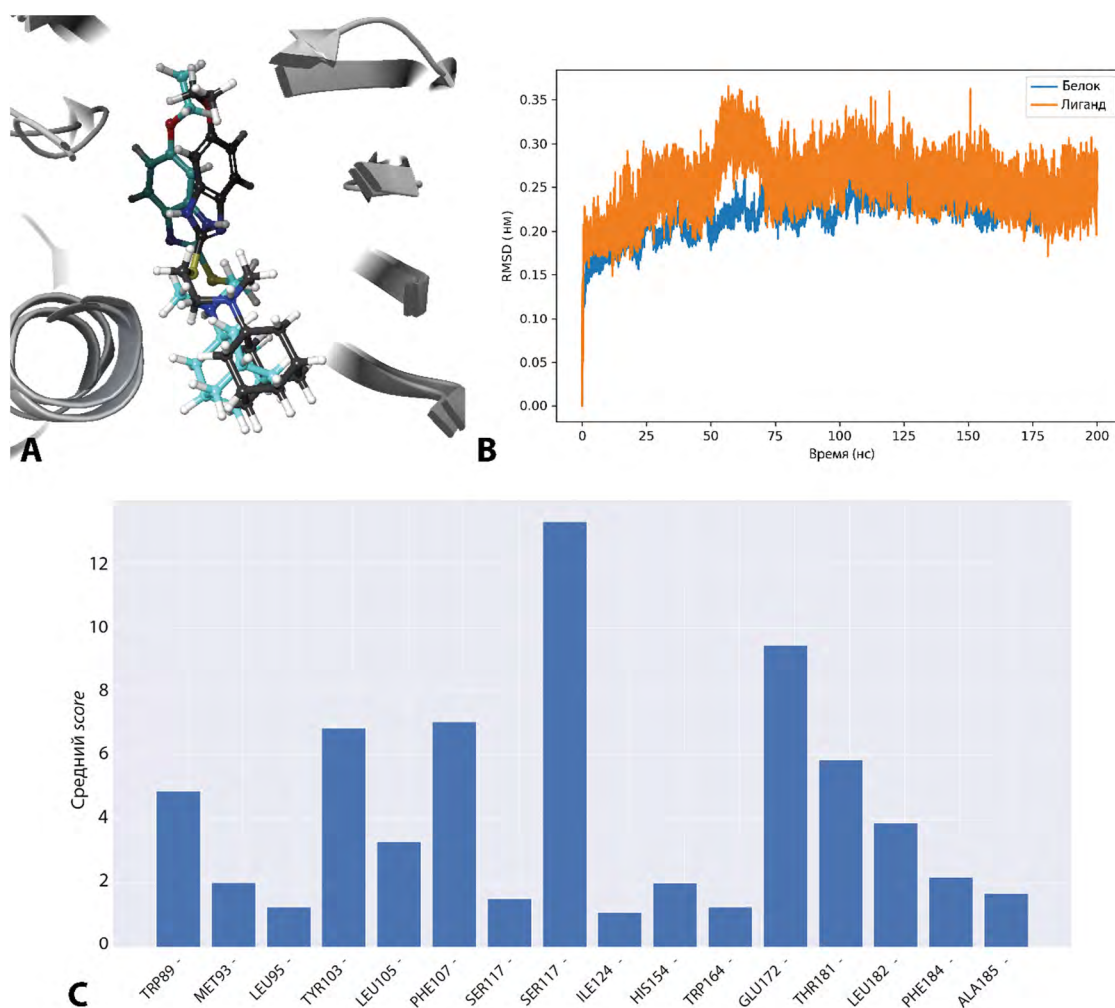


Рис. 6. Анализ стабильности и взаимодействий комплекса σ_1 -рецептора с ADK-1113 по результатам молекулярной динамики

Fig. 6. Analysis of the stability and interactions of the σ_1 -receptor — ADK-1113 complex based on molecular dynamics results

Примечания: А — сравнение комплекса: результат докинга (серый) и структура после 200 нс МД (голубой); В — RMSD рецептора и лиганда; С — гистограмма взаимодействий в комплексе.

Notes: А — comparison of the complex: docking pose (gray) and structure after 200 ns of molecular dynamics (blue); В — RMSD of the receptor and ligand; С — interaction histogram for the complex.

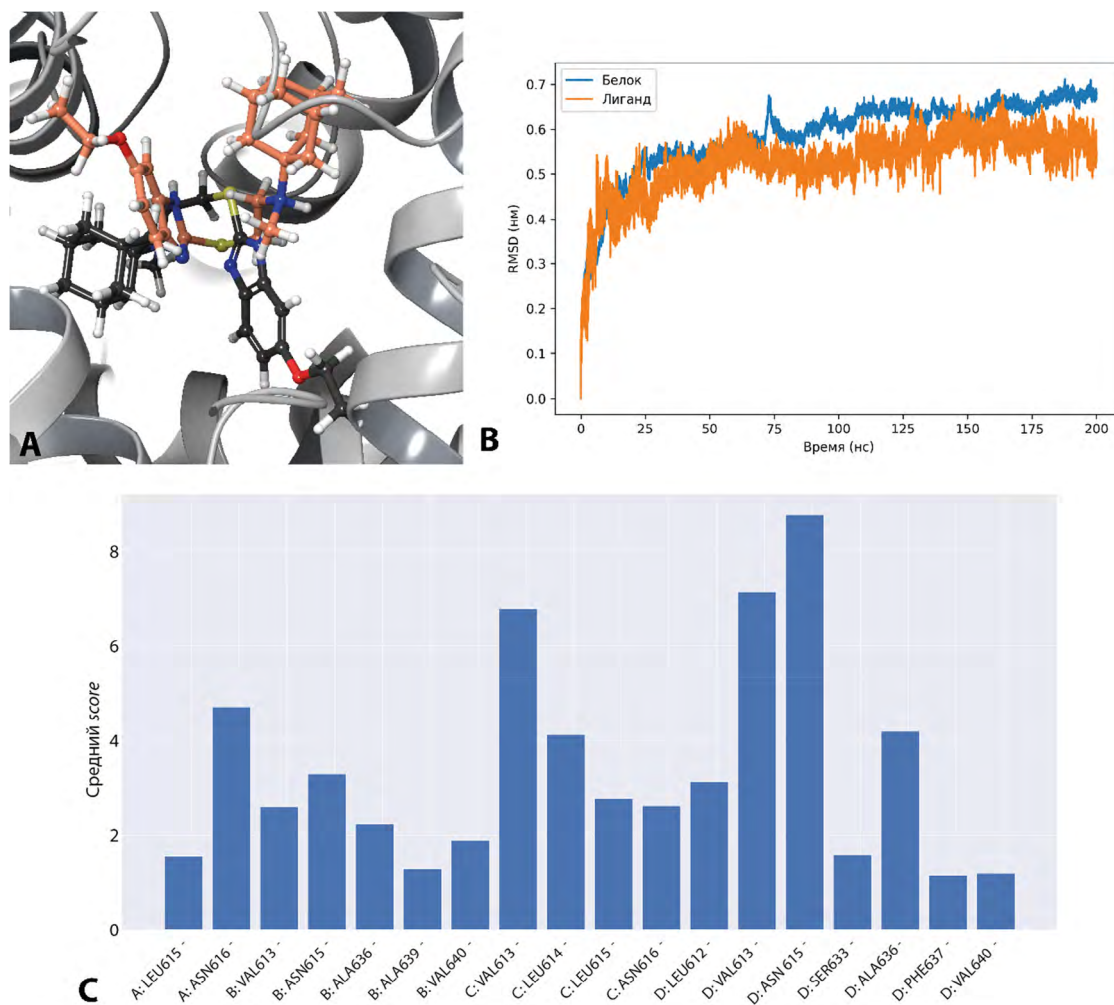


Рис. 7. Анализ стабильности и взаимодействий комплекса NMDA-рецептора с ADK-1113 по результатам молекулярной динамики

Fig. 7. Analysis of the stability and interactions of the NMDA-receptor — ADK-1113 complex based on molecular dynamics results

Примечания: А — сравнение комплекса: результат докинга (серый) и структура после 200 нс МД (голубой); В — RMSD рецептора и лиганда; С — гистограмма взаимодействий в комплексе.

Notes: A — comparison of the complex: docking pose (gray) and structure after 200 ns of molecular dynamics (blue); B — RMSD of the receptor and ligand; C — interaction histogram for the complex.

Далее в рамках настоящего исследования были выполнены молекулярно-динамические симуляции комплексов.

В случае σ_1 -рецептора в ходе молекулярной динамики наблюдается сохранение исходной ориентации лиганда (рис. 6А). Адамантовый фрагмент остаётся локализованным в гидрофобной межспиральной области, сформированной остатками Met93, Leu95, Leu182, Thr181, Thr202 и Tyr206. Протонированный атом азота лиганда стабильно участвует в π -катионном взаимодействии с Tyr103, что сохраняется на протяжении траектории. Ароматическая часть молекулы удерживается в более полярной области между β -листами, где дополнительно стабилизируется π - π -взаимодействием с Phe107. Профиль RMSD лиганда характеризуется быстрым выходом на плато и невысокими значениями, достигающими $\approx 0,15$ – $0,25$ нм, тогда как RMSD белка стабилизируется

в диапазоне $\approx 0,20$ – $0,30$ нм (рис. 6В). Это свидетельствует о высокой стабильности комплекса и устойчивом удержании лиганда в связывающем сайте. Для наглядности совокупность описанных взаимодействий представлена на рисунке 6С в виде распределения интенсивности взаимодействий по аминокислотным остаткам.

В комплексе NMDA-рецептора с ADK-1113 по результатам молекулярной динамики наблюдаются заметные отклонения от исходной докинг-позы (рис. 7А). Несмотря на сохранение общего положения лиганда в канале, происходит его частичная переориентация. Анализ RMSD (рис. 7В) показывает, что как лиганд, так и белок характеризуются повышенной подвижностью. RMSD лиганда быстро возрастает в начальной стадии траектории и далее колеблется в диапазоне $\approx 0,5$ – $0,6$ нм. При этом RMSD белка демонстрирует постепенное

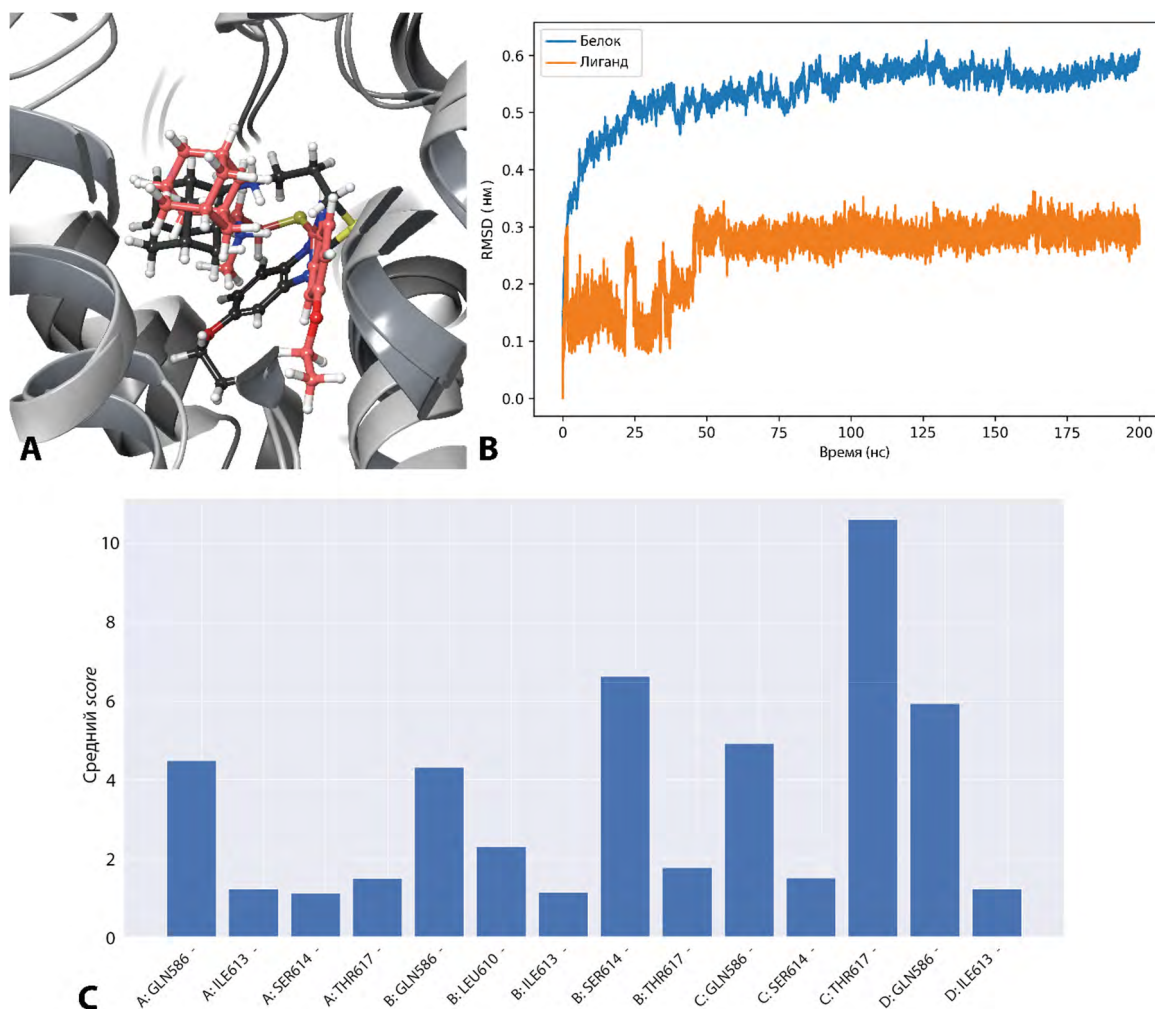


Рис. 8. Анализ стабильности и взаимодействий комплекса AMPA-рецептора с ADK-1113 по результатам молекулярной динамики

Fig. 8. Analysis of the stability and interactions of the AMPA-receptor — ADK-1113 complex based on molecular dynamics results

Примечания: А — сравнение комплекса: результат докинга (серый) и структура после 200 нс МД (голубой); В — RMSD рецептора и лиганда; С — гистограмма взаимодействий в комплексе.

Notes: А — comparison of the complex: docking pose (gray) and structure after 200 ns of molecular dynamics (blue); В — RMSD of the receptor and ligand; С — interaction histogram for the complex.

увеличение на протяжении всей симуляции, достигая значений $\approx 0,6$ нм к концу траектории, без выхода на чёткое плато. Такое поведение указывает на наличие медленных конформационных перестроек белка и в целом менее стабильный характер комплекса по сравнению с σ_1 -рецептором. Согласно анализу распределения взаимодействий (рис. 7С), наиболее значимыми являются контакты с остатками Val613 (цепи С и D). Контакт с Asn615, выявленный также в докинговой позе, может соответствовать водородной связи с участием протонированного атома азота лиганда.

В комплексе AMPA-рецептора с ADK-1113 в ходе молекулярной динамики наблюдается изменение исходной докинговой позы лиганда (рис. 8А). При этом лиганд сохраняет общее положение в пределах связывающего сайта, однако происходит переориентация его

отдельных фрагментов, в первую очередь гибкого линкера и ароматической части. Анализ RMSD (рис. 8В) показывает, что после начального участка траектории RMSD лиганда стабилизируется в диапазоне $\approx 0,25\text{--}0,35$ нм, что указывает на сохранение его положения в связывающем сайте. RMSD белка возрастает до $\approx 0,5\text{--}0,6$ нм и далее остаётся в пределах этого диапазона, что указывает на отсутствие дальнейшей выраженной дестабилизации системы. В целом значения RMSD ниже, чем в случае NMDA-рецептора. Согласно анализу распределения взаимодействий (рис. 8С), наиболее значимыми являются контакты с остатками Gln586 (всех четырёх цепей), остатком Ser614 цепи В и Thr617 цепи С. Контакт с Gln586 цепи В, выявленный также в докинговой позе, может соответствовать водородной связи с участием протонированного атома азота бензимидазольного фрагмента.

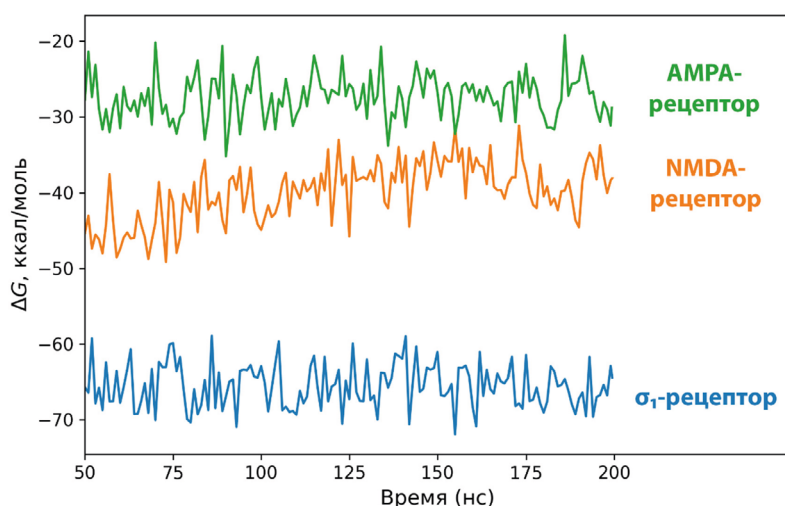


Рис. 9. Зависимость свободной энергии связывания (ΔG) комплексов ADK-1113 с σ_1 -, NMDA- и AMPA-рецепторами от времени по данным молекулярной динамики, рассчитанная методом ММ/РБСА

Fig. 9. Time dependence of binding free energy (ΔG) for ADK-1113 complexes with σ_1 , NMDA, and AMPA receptors obtained from molecular dynamics simulations and calculated using the MM/PBSA method

Расчёты свободной энергии связывания методом ММ/РБСА показали, что среди исследованных комплексов наиболее отрицательные значения ΔG наблюдаются для комплекса ADK-1113 с σ_1 -рецептором (рис. 9). На протяжении анализируемого участка траектории значения ΔG для данного комплекса находились преимущественно в диапазоне от -60 до -70 ккал/моль, со средним значением около -65 ккал/моль, что указывает на наиболее термодинамически выгодное связывание лиганда с этой мишенью. Для комплекса с NMDA-рецептором значения свободной энергии связывания были менее отрицательными и варьировали приблизительно от -35 до -47 ккал/моль, составляя в среднем около -40 ккал/моль. Это соответствует промежуточной стабильности комплекса по сравнению с σ_1 - и AMPA-рецепторами. Наименее выгодные значения ΔG были получены для комплекса с AMPA-рецептором: они находились преимущественно в диапазоне от -22 до -32 ккал/моль, со средним значением около -27 ккал/моль. Таким образом, данные ММ/РБСА подтверждают выраженное преимущество связывания ADK-1113 с σ_1 -рецептором, тогда как взаимодействие с NMDA-рецептором характеризуется умеренной, а с AMPA-рецептором — наименьшей термодинамической стабильностью.

Закключение / Conclusion

Результаты проведённого исследования показывают, что ADK-1113 способен формировать комплексы со всеми рассмотренными рецепторами — σ_1 -, NMDA- и AMPA-рецепторами. Это согласуется с результатами молекулярного докинга и с сохранением лиганда в пределах связывающих сайтов в ходе моле-

кулярно-динамического моделирования. При этом наибольшая стабильность комплекса наблюдается для σ_1 -рецептора, что согласуется с наиболее отрицательными значениями свободной энергии связывания, полученными методом ММ/РБСА. Комплекс с NMDA-рецептором характеризуется промежуточной стабильностью, тогда как для AMPA-рецептора получены наименее выгодные значения энергии связывания.

Таким образом, ADK-1113 можно рассматривать как соединение с потенциальной мультитаргетной активностью, способное взаимодействовать с несколькими компонентами нейромедиаторных систем. Это делает его перспективным объектом для дальнейших исследований, направленных на уточнение функциональной активности и оптимизацию селективности. Следует отметить, что полученные результаты, основанные на моделировании *in silico*, требуют дальнейшего экспериментального подтверждения.

Ограничения исследования / Study limitations

Настоящее исследование выполнено с использованием методов молекулярного моделирования, поэтому полученные результаты следует рассматривать как предварительную оценку возможного взаимодействия ADK-1113 с σ_1 -, NMDA- и AMPA-рецепторами, а не как прямое экспериментальное подтверждение его механизма действия. Кроме того, использование усечённых структурных моделей рецепторов и приближённого метода ММ/РБСА не позволяет полностью учитывать нативное мембранное окружение, конформационную динамику белков и все энергетические вклады, что требует дальнейшей экспериментальной проверки полученных данных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Дюжева М. А. — выполнение расчётной части исследования, анализ и интерпретация результатов, написание текста статьи; *Маликин Д. О.* — участие в обсуждении дизайна исследования и интерпретации результатов; *Максименко А. С.* — анализ данных литературы, написание введения, редактирование текста; *Капица И. Г.* — анализ данных литературы, редактирование текста; *Мокров Г. В.* — постановка задачи, научное руководство, критический пересмотр и редактирование текста; *Дорофеев В. Л.* — общее руководство исследованием, организационное сопровождение работы, утверждение окончательной версии статьи.

Финансирование

Исследование выполнено в рамках Государственного задания по теме НИР № FGFG-2025-0009.

Соответствие принципам этики

Авторы заявляют, что одобрение комитетом по этике не требовалось, поскольку были проанализированы обезличенные данные технологического процесса, и в исследовании непосредственно не участвовали люди.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflicts of interest.

Authors' participation

Diuzheva MA — performance of the computational part of the study, analysis and interpretation of the results, writing of the text; *Malikin DO* — participation in the discussion of the study design and interpretation of the results; *Maksimenko AS* — analysis of literature data, writing of the Introduction, editing of the text; *Kapitsa IG* — analysis of literary data, text editing; *Mokrov GV* — formulation of the research objective, scientific supervision, critical revision and editing of the text; *Dorofeev VL* — general supervision of the study, organizational support, approval of the final version of the manuscript.

Funding

The study was performed within the framework of the State assignment under the R&D topic № FGFG-2025-0009.

Ethics approval

According to the authors, the analysis was based on previously published anonymised data (technological records), and the study did not involve direct participation of human subjects. Hence, this study is exempt from ethics approval.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Дюжева Мария Александровна — ведущий инженер лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: dyuzheva_ma@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1515-091X>
РИНЦ SPIN-код: 6306-6192

Маликин Даниил Олегович — м. н. с. лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: malikin_do@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-8949-6683>
РИНЦ SPIN-код: 2485-0630

Mariia A. Diuzheva — Lead Engineer at the Fine Organic Synthesis Laboratory at the Drug Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: dyuzheva_ma@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1515-091X>
RSCI SPIN code: 6306-6192

Daniel O. Malikin — Junior Researcher at the Fine Organic Synthesis Laboratory at the Drug Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: malikin_do@academpharm.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-8949-6683>
RSCI SPIN code: 2485-0630

Максименко Анна Сергеевна — к. х. н., с. н. с. лаборатории тонкого органического синтеза отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: maksimenko_as@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6945-2046>
РИНЦ SPIN-код: 2250-5529

Капица Инга Геннадиевна — к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии психических заболеваний отдела нейropsychофармакологии ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kapica_ig@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4487-0991>
РИНЦ SPIN-код: 7339-8634

Мокров Григорий Владимирович — д. х. н., гл. н. с., руководитель отдела химии лекарственных средств ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: mokrov_gv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>
РИНЦ SPIN-код: 8755-7666

Дорофеев Владимир Львович — д. фарм. н., профессор, и. о. генерального директора ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
РИНЦ SPIN-код: 3237-7268

Anna S. Maksimenko — PhD, Cand. Sci. (Chemical), Senior Researcher of the Fine Organic Synthesis Laboratory at the Drug Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: maksimenko_as@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6945-2046>
RSCI SPIN code: 2250-5529

Inga G. Kapitsa — PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of the Laboratory of Pharmacology of Mental Disorders, Department of Neuropsychopharmacology, Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kapica_ig@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4487-0991>
RSCI SPIN code: 7339-8634

Grigory V. Mokrov — PhD, Dr. Sci. (Chemical), Chief Researcher, Head of Medicinal Chemistry Department Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: mokrov_gv@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2617-0334>
RSCI SPIN code: 8755-7666

Vladimir L. Dorofeev — PhD, Dr. Sci. (Pharm), Professor, Acting General Director of Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: dorofeev_vl@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-3584-3742>
RSCI SPIN code: 3237-7268

Список литературы / References

1. Cavalli A, Bolognesi ML, Minarini A, et al. Multi-target-directed ligands to combat neurodegenerative diseases. *J Med Chem*. 2008 Feb 14;51(3):347-72. doi: 10.1021/jm7009364.
2. Morphy R, Rankovic Z. Designed multiple ligands. An emerging drug discovery paradigm. *J Med Chem*. 2005 Oct 20;48(21):6523-43. doi: 10.1021/jm058225d.
3. Terry AV Jr, Callahan PM, Hall B, Webster SJ. Alzheimer's disease and age-related memory decline (preclinical). *Pharmacol Biochem Behav*. 2011 Aug;99(2):190-210. doi: 10.1016/j.pbb.2011.02.002. EDN: OLIYYN
4. Grigoriev VV, Shevtsova EF, Aksinenko AY, et al. New Hybrid Structures Based on Memantine and Edaravone Molecules. *Dokl Biochem Biophys*. 2023 Oct;512(1):284-287. doi: 10.1134/S1607672923700461. EDN: FDLNME
5. Капица И.Г., Кравцова О.Ю., Дворянинов Д.А. и др. Антипаркинсоническая активность нового адамантильного производного

- бензимидазола (ADK-1113) в эксперименте на мышах. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2024;87(3):3-8. [Kapitsa IG, Kravtsova OYu, Dvoryaninov DA, et al. Experimental study of antiparkinsonian activity of the new adamantyl derivative of benzimidazole (ADK-1113) in mice. *Ekspperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya*. 2024;87(3):3-8. (In Russ.)]. doi: 10.30906/0869-2092-2024-87-3-3-8. EDN: CWLIYV
6. Dembitsky VM, Glorizova TA, Poroikov VV. Pharmacological profile of natural and synthetic compounds with rigid adamantane-based scaffolds as potential agents for the treatment of neurodegenerative diseases. *Biochem Biophys Res Commun*. 2020 Sep 3;529(4):1225-1241. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.06.123. EDN: BNDYRA
 7. Symmetrel (amantadine hydrochloride). Prescribing information [Internet]. U.S. Food and Drug Administration; 2009 [cited 2026 Apr 28]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/016023s041,018101s0161bl.pdf.

8. Ладастен. Инструкция по медицинскому применению [Интернет]. Web Archive [доступ от 28.04.2026]. Доступ по ссылке: <https://web.archive.org/web/20120607050219/http://www.ladasten.ru>.
9. Amantadine. International Drug Names [Internet]. Drugs.com [cited 2026 Apr 28]. Available from: <https://www.drugs.com/international/amantadine.html>.
10. Kornhuber J, Bormann J, Hübers M, et al. Effects of the 1-amino-adamantanes at the MK-801-binding site of the NMDA-receptor-gated ion channel: a human postmortem brain study. *Eur J Pharmacol*. 1991 Apr 25;206(4):297-300. doi: 10.1016/0922-4106(91)90113-v.
11. Патент РФ на изобретение №2694837/ 17.07.2019. Бюл. №20. Середенин С.Б., Яркова М.А., Алексеев К.В., и др. Фармацевтическая композиция пролонгированного действия на основе 5-этокси-2-[2-(морфолино)-этилтио] бензимидазола дигидрохлорида и/или основания (Афобазола). [Patent RUS №2694837/ 17.07.2019. Byul. №20. Seredenin SB, Yarkova MA, Alekseev KV, et al. Farmatsevticheskaya kompozitsiya prolongirovannogo deistviya na osnove 5-etoksi-2-[2-(morfolino)-etiltilio] benzimidazola digidrokhlorida i/ili osnovaniya (Afobazola). (In Russ.)]. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU2694837C2/en>. Ссылка активна на 04.05.2026.
12. Seredenin SB, Antipova TA, Voronin MV, et al. Interaction of afobazole with sigma1-receptors. *Bull Exp Biol Med*. 2009 Jul;148(1):42-4. doi: 10.1007/s10517-009-0624-x. EDN: MWZCWV
13. Сюняков Т.С., Незнамов Г.Г. Оценка терапевтической эффективности и безопасности селективного анксиолитика афобазола при генерализованном тревожном расстройстве и расстройствах адаптации: результаты многоцентрового рандомизированного сравнительного с диазепамом исследования. *Терапевтический архив*. 2016;88(8):73-86. [Syunyakov TS, Neznamov GG. Evaluation of the therapeutic efficacy and safety of the selective anxiolytic afobazole in generalized anxiety disorder and adjustment disorders: Results of a multicenter randomized comparative study of diazepam. *Therapeutic Archive*. 2016;88(8):73-86. (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201688873-86 EDN: WKGCFJ
14. Johnston RC, Yao K, Kaplan Z, et al. Epik: pKa and Protonation State Prediction through Machine Learning. *J Chem Theory Comput*. 2023 Apr 25;19(8):2380-2388. doi: 10.1021/acs.jctc.3c00044. EDN: LRD XV F
15. Schrödinger Release 2025-2: LigPrep. Schrödinger, LLC, New York, NY; 2025.
16. Lu C, Wu C, Ghoreishi D, et al. OPLS4: Improving Force Field Accuracy on Challenging Regimes of Chemical Space. *J Chem Theory Comput*. 2021 Jul 13;17(7):4291-4300. doi: 10.1021/acs.jctc.1c00302. EDN: ROXRCC
17. Case DA, Aktulga HM, Belfon K, et al. AmberTools. *J Chem Inf Model*. 2023 Oct 23;63(20):6183-6191. doi: 10.1021/acs.jcim.3c01153. EDN: ZFMYXL
18. Michaud-Agrawal N, Denning EJ, Woolf TB, Beckstein O. MDAAnalysis: a toolkit for the analysis of molecular dynamics simulations. *J Comput Chem*. 2011 Jul 30;32(10):2319-27. doi: 10.1002/jcc.21787.
19. Valdés-Tresanco MS, Valdés-Tresanco ME, Valiente PA, Moreno E. gmx_MMPBSA: A New Tool to Perform End-State Free Energy Calculations with GROMACS. *J Chem Theory Comput*. 2021 Oct 12;17(10):6281-6291. doi: 10.1021/acs.jctc.1c00645. EDN: ROBNIM
20. Scheurer M, Rodenkirch P, Siggel M, et al. PyContact: Rapid, Customizable, and Visual Analysis of Noncovalent Interactions in MD Simulations. *Biophys J*. 2018 Feb 6;114(3):577-583. doi: 10.1016/j.bpj.2017.12.003. EDN: VERSUE
21. Lee IT, Chen S, Schetz JA. An unambiguous assay for the cloned human sigma1 receptor reveals high affinity interactions with dopamine D4 receptor selective compounds and a distinct structure-affinity relationship for butyrophenones. *Eur J Pharmacol*. 2008 Jan 14;578(2-3):123-36. doi: 10.1016/j.ejphar.2007.09.020.