
Supplementary information to:

Novel high affinity sigma-1 receptor ligands from a minimal ensemble docking-based virtual screening

Sz. Dvorácskó¹, L. Lázár², F. Fülöp^{2†}, M. Palkó², Z. Zalán², B. Penke³, L. Fülöp^{3*}, Cs. Tömböly¹, F. Bogár^{3,4*}

¹ Institute of Biochemistry, Biological Research Centre, Eötvös Loránd Research Network (ELKH), H-6726 Szeged, Temesvári krt. 62, Hungary

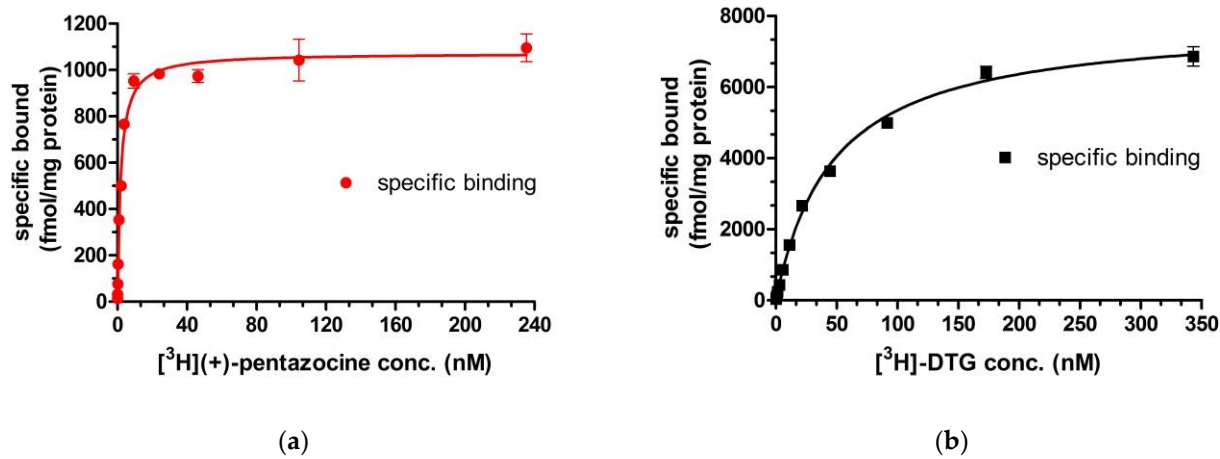
² Institute of Pharmaceutical Chemistry, University of Szeged, H-6720 Szeged, Eötvös u. 6, Hungary

³ Department of Medical Chemistry, University of Szeged, H-6720 Szeged, Dóm Square 8, Hungary

⁴ MTA-SZTE Biomimetic Systems Research Group, Eötvös Loránd Research Network (ELKH), H-6720 Szeged, Dóm Square 8, Hungary

* Correspondence: FB: bogar@sol.cc.u-szeged.hu; LF: fulop.livia@med.u-szeged.hu

FIGURES



	[³ H]-(+)-pentazocine	[³ H]-DTG
K _d ± S.E.M. (nM)	1.8 ± 0.17	47 ± 2.1
B _{max} ± S.E.M. (fmol/mg)	1072 ± 20	7862 ± 140

(c)

Figure S1. Saturation isotherms of specific binding of (a) [³H]-(+)-pentazocine on guinea pig liver membrane homogenate, and (b) [³H]-DTG on rat liver membranes in the presence of 100 nM (+)-pentazocine. Nonspecific binding was determined in the presence of 10 μM haloperidol. Specific binding data are presented as means ± S.E.M of at least 3 independent experiments. (c) equilibrium binding data of [³H]-(+)-pentazocine and [³H]-DTG, i.e. dissociation equilibrium constant (K_d) and receptor density (B_{max}) values were calculated by fitting the saturation isotherms.

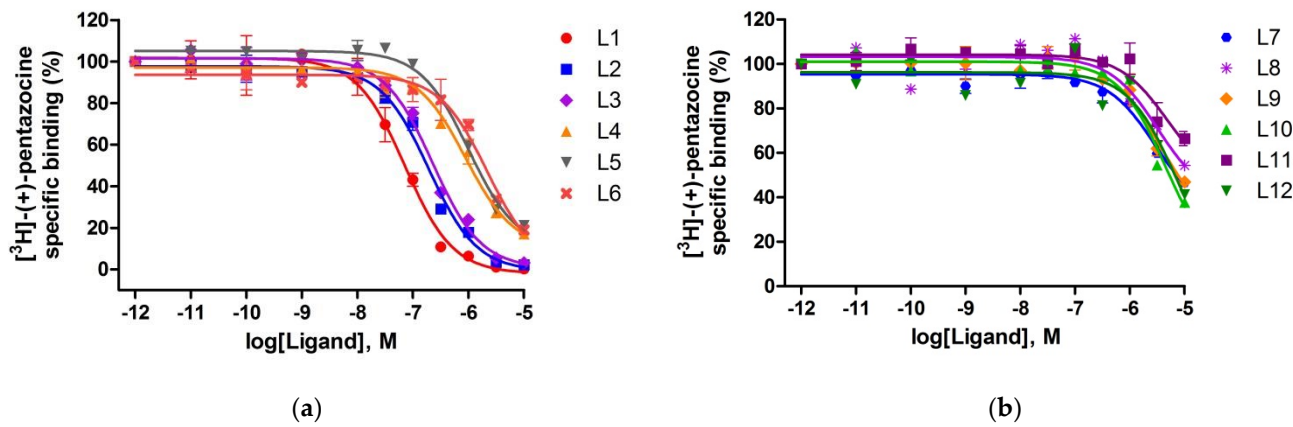


Figure S2. Competition of racemic ligands (a) L1-L6 and (b) L7-L12 with [³H]-(+)-pentazocine binding to S1R sites in guinea pig liver membranes.

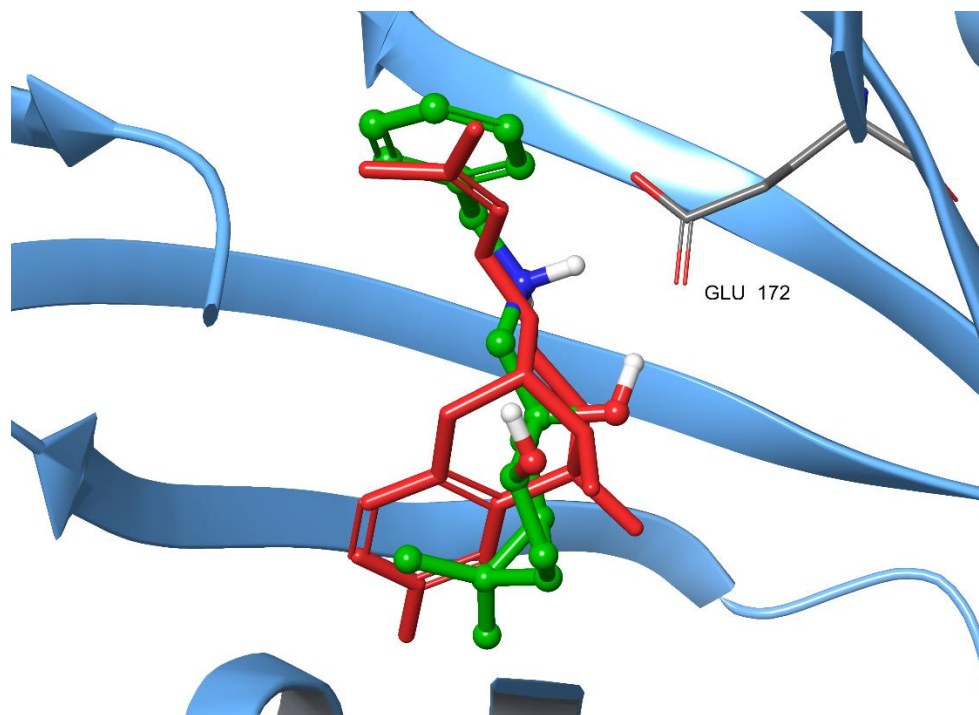


Figure S3. Binding pose of L7 (green carbons) and (+)-pentazocine (red) in the binding pocket of S1R (6DK1C, blue cartoon)

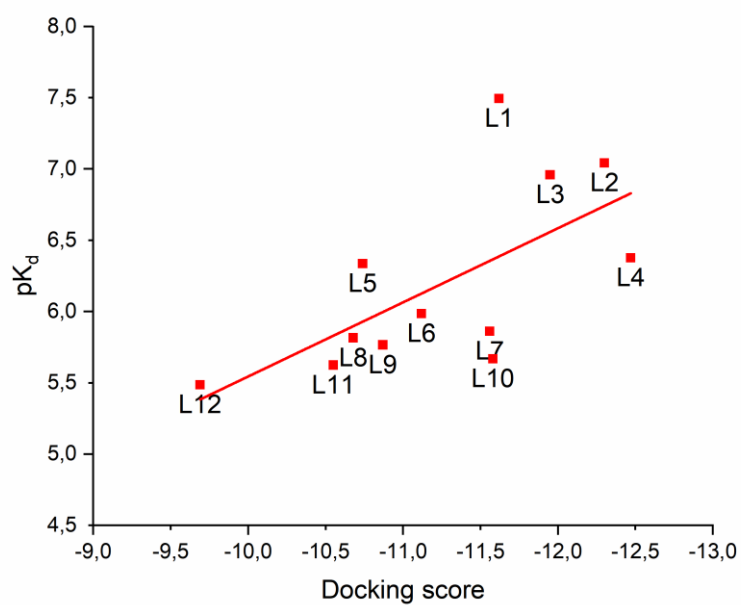


Figure S4. The correlation of experimental pK_a values and the docking scores of the active ligands obtained from minimal ensemble virtual screening.

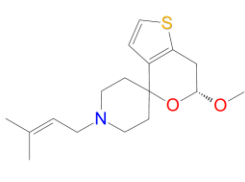
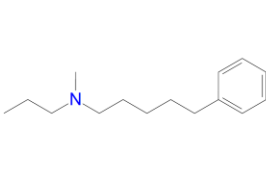
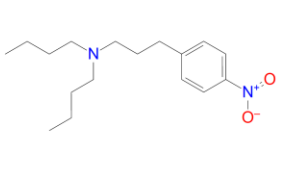
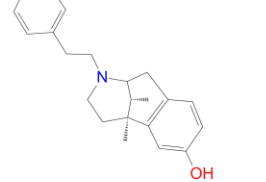
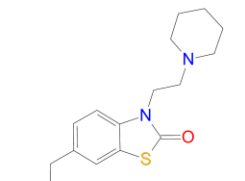
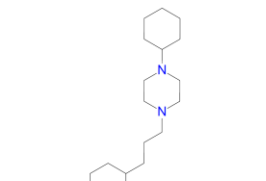
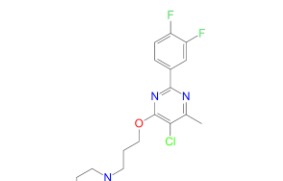
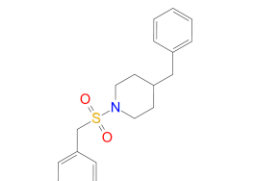
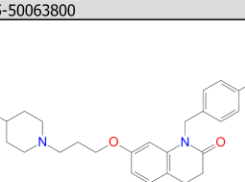
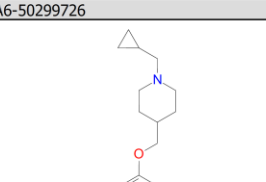
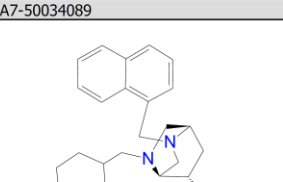
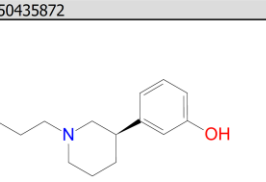
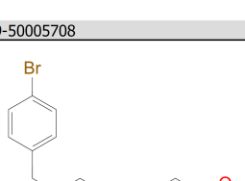
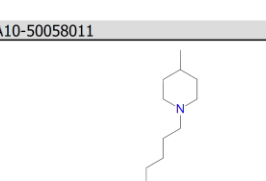
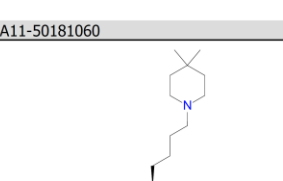
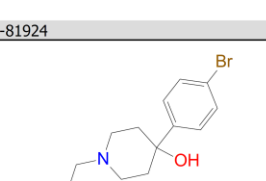
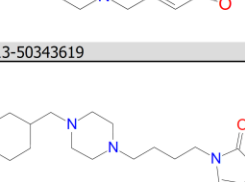
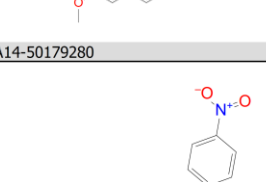
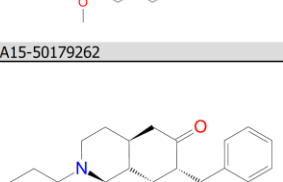
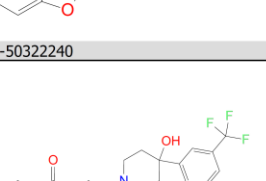
			
A1-50321802	A2-50041275	A3-50321088	A4-50001019
			
A5-50063800	A6-50299726	A7-50034089	A8-50435872
			
A9-50005708	A10-50058011	A11-50181060	A12-81924
			
A13-50343619	A14-50179280	A15-50179262	A16-50322240
			
A17-312167	A18-50206591	A19-50204304	A20-50047016

Figure S5. Diverse subset of twenty S1R ligands selected from the 190 compounds with $K_i \leq 1 \text{ nM}$ collected from the BindingDB. After the ligand name (A-A20) the BindingDB ID is also shown.

	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7	A8	A9	A10	A11	A12	A13	A14	A15	A16	A17	A18	A19	A20
A1	1,00	0,10	0,10	0,14	0,09	0,06	0,04	0,06	0,07	0,07	0,08	0,04	0,07	0,06	0,10	0,06	0,04	0,10	0,07	0,08
A2	0,10	1,00	0,14	0,15	0,14	0,05	0,05	0,06	0,13	0,09	0,09	0,07	0,09	0,09	0,09	0,11	0,05	0,13	0,12	0,08
A3	0,10	0,14	1,00	0,11	0,11	0,06	0,03	0,07	0,08	0,09	0,08	0,04	0,08	0,06	0,08	0,10	0,05	0,09	0,08	0,08
A4	0,14	0,15	0,11	1,00	0,13	0,08	0,05	0,07	0,08	0,09	0,13	0,06	0,13	0,06	0,11	0,08	0,05	0,10	0,11	0,08
A5	0,09	0,14	0,11	0,13	1,00	0,07	0,03	0,06	0,13	0,09	0,11	0,06	0,13	0,07	0,11	0,07	0,04	0,13	0,13	0,08
A6	0,06	0,05	0,06	0,08	0,07	1,00	0,07	0,13	0,06	0,07	0,08	0,06	0,09	0,07	0,10	0,06	0,14	0,06	0,09	0,06
A7	0,04	0,05	0,03	0,05	0,03	0,07	1,00	0,07	0,06	0,04	0,06	0,11	0,08	0,05	0,09	0,03	0,16	0,04	0,05	0,03
A8	0,06	0,06	0,07	0,07	0,06	0,13	0,07	1,00	0,05	0,10	0,07	0,05	0,08	0,08	0,11	0,05	0,08	0,05	0,06	0,07
A9	0,07	0,13	0,08	0,08	0,13	0,06	0,06	0,05	1,00	0,07	0,09	0,07	0,11	0,10	0,07	0,08	0,07	0,15	0,16	0,08
A10	0,07	0,09	0,09	0,09	0,09	0,07	0,04	0,10	0,07	1,00	0,09	0,05	0,10	0,10	0,11	0,05	0,05	0,08	0,09	0,12
A11	0,08	0,09	0,08	0,13	0,11	0,08	0,06	0,07	0,09	0,09	1,00	0,07	0,11	0,06	0,11	0,06	0,06	0,10	0,10	0,08
A12	0,04	0,07	0,04	0,06	0,06	0,06	0,11	0,05	0,07	0,05	0,07	1,00	0,09	0,05	0,06	0,11	0,14	0,06	0,07	0,05
A13	0,07	0,09	0,08	0,13	0,13	0,09	0,08	0,08	0,11	0,10	0,11	0,09	1,00	0,07	0,12	0,08	0,08	0,10	0,12	0,10
A14	0,06	0,09	0,06	0,06	0,07	0,07	0,05	0,08	0,10	0,10	0,06	0,05	0,07	1,00	0,08	0,12	0,05	0,06	0,06	0,06
A15	0,10	0,09	0,08	0,11	0,11	0,10	0,09	0,11	0,07	0,11	0,11	0,06	0,12	0,08	1,00	0,06	0,10	0,08	0,07	0,07
A16	0,06	0,11	0,10	0,08	0,07	0,06	0,03	0,05	0,08	0,05	0,06	0,11	0,08	0,12	0,06	1,00	0,09	0,08	0,05	0,09
A17	0,04	0,05	0,05	0,05	0,04	0,14	0,16	0,08	0,07	0,05	0,06	0,14	0,08	0,05	0,10	0,09	1,00	0,06	0,06	0,05
A18	0,10	0,13	0,09	0,10	0,13	0,06	0,04	0,05	0,15	0,08	0,10	0,06	0,10	0,06	0,08	0,08	0,06	1,00	0,16	0,10
A19	0,07	0,12	0,08	0,11	0,13	0,09	0,05	0,06	0,16	0,09	0,10	0,07	0,12	0,06	0,07	0,05	0,06	0,16	1,00	0,08
A20	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,06	0,03	0,07	0,08	0,12	0,08	0,05	0,10	0,06	0,07	0,09	0,05	0,10	0,08	1,00

Figure S6. Similarity matrix of the active compounds (A1-A20) used in the enrichment studies. The highest cross-similarity is 0.16. Light yellow is used for similarity smaller than 0.1, and dark yellow for the values between 0.1 and 0.16.