ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ ПРИГОДНЫЕ ДИПЕПТИДНЫЕ МИМЕТИКИ НЕЙРОТРОФИНОВ

Т.А. Гудашева¹, С.Б. Середенин²

¹Отдел химии лекарственных средств,

²Отдел фармакогенетики, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,
125315, РФ, Москва, ул. Балтийская, 8.

DOI: 10.19163/MedChemRussia2021-2021-186

E-mail: tata-sosnovka@mail.ru;
gudasheva@academpharm.ru

Нейротрофины (НТ) активируют Trk рецепторы, сопряженные с сигнальными каскадами PI3K/AKT, MAPK/ERK и PLC-γ, опосредующими как физиологические эффекты (нейропротекцию, дифференцировку, синаптическую пластичность и нейрогенез), так и побочные действия (гиперальгезию, катастрофическую потерю веса, онкогенез). Фармакологическая регуляция системы НТ целесообразна, поскольку нарушения их метаболизма определяют патогенез многих неврологических и психических заболеваний. Однако, заместительная терапия НТ ограничена их неудовлетворительными фармакокинетическими свойствами и наличием побочных действий. Поэтому внимание исследователей направлено на создание низкомолекулярных миметиков НТ. НТ представляют собой симметричные гомодимеры, содержащие 3 экспонированные наружу шпилькообразные петли 1, 2, 4. Мы высказали гипотезу, что миметики разных петель НТ имеют разную картину пострецепторного сигналинга. Нами по единому плану были сконструированы миметики отдельных петель NGF и BDNF. При этом сохранялся центральный дипептидный фрагмент бета-изгиба, предшествующий а.о. заменялся на его биоизостер, димеризацию проводили по С-концам. *In vitro* было показано, что полученные миметики NGF активируют TrkA, а BDNF – TrkB. Миметик 4-й петли NGF (ГК-2) и миметик 1-й петли BDNF (ГСБ-214) активировали AKT, а миметик 2-й петли BDNF (ГТС-201) – ERK. Миметики 1-й петли NGF (ГК-6) и 4-й петли BDNF (ГСБ-106) активировали оба пути. Все миметики активировали PLC-γ. Миметики, активирующие все три каскада, по своим эффектам были близки соответствующим нативным НТ. ГК-6 обладал *in vitro* нейропротективной и дифференцировочной активностями, а также снижал порог болевой чувствительности у крыс. Для ГСБ-106 была выявлена антидепрессивная активность, характерная для BDNF. ГК-2, обладая выраженной нейропротективной активностью, но не влияя на дифференцировку и не вызывая гиперальгезию, а ГСБ-214 и ГТС-201 проявляли нейропротективную, но не антидепрессивную активность. Ни один из миметиков не вызывал потерю веса. Таким образом, выявленные на культуре клеток НТ-22 паттерны активации пострецепторных путей полностью соответствовали спектру зарегистрированных фармакологических эффектов.

Работа выполнена при поддержке РНФ (проект № 18-15-00381).