ДИПЕПТИДНЫЕ ЛИГАНДЫ TSPO КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ АНКСИОЛИТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

О.А. Деева¹, И.В. Рыбина², М.А. Яркова², 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/MedChemRussia2021-2021-190

E-mail: olga.angstrem@gmail.com

Транслокаторный белок (18 кДа, TSPO) рассматривается в качестве фармакологической мишени для разработки новых анксиолитиков [1], участвующих в транспорте холестерина от внешней митохондриальной мембраны к внутренней, что является лимитирующей стадией в синтезе нейростероидов [2].

Сиспользованием оригинальной стратегии пептидного драг-дизайна [3] были сконструированы первые дипептидные лиганды TSPO: амид N-карбобензоксип-триптофанил-L-изолейцина (ГД-23) [4] и амид N-фенилпропионил-L-триптофанил-L-лейцина (ГД-102) [5]. Оба дипептида проявили анксиолитическую активность в двух валидированных тестах – «Открытое поле со световой вспышкой» (ОП) у мышей BALB/c, и «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) у мышей ICR: ГД-23 в интервале доз 0,1-1,0 мг/кг при внутривенном (в/в) введении и в интервале доз 0,1-5,0 мг/кг при введении внутрь [4], в то время как ГД-102 проявлял анксиолитическую активность в дозах, на порядок меньших (0.01-1.0 мг/кг, в/в). Участие TSPO в механизмах действия обоих дипептидов доказано ингибиторным анализом и методом молекулярного докинга [4, 5]. Установлено также, что ГД-102 обладал антидепрессивной активностью в дозах 0,01 и 0,05 мг/кг в/в у мышей BALB/c в тесте «Вынужденное плавание» по Порсолту.

Для выявления фармакофорных элементов проведено исследование связи структура – анксиолитическая активность в ряду аналогов дипептидов ГД-23 и ГД-102. Показано, что в структуре дипептидного лиганда TSPO для проявления анксиолитического эффекта необходимы наличие аминокислотных остатков триптофана и лейцина в их природной L-конфигурации, а также N-фенилпропионильного радикала и незамещенной амидной группы на C-конце дипептида.

Таким образом, нами впервые в мире получен новый класс лигандов TSPO на основе дипептидов.

Литература

- [1] B. Costa, E. Da Pozzo, C. Martini, et al. Current topics in med. chem., 2012, V.12, № 4, 270-285.
- [2] R. Rupprecht, V. Papadopoulos, G. Rammes et al. Nat. Rev. 2010, №9, 971-987.
- [3] Т.А. Гудашева, Изв. Академии наук. 2015, №9, 2012-2021.
- [4] Т.А. Gudasheva, O.A. Deeva, G.V. Mokrov et al. Medicinal Chemistry, 2019, №15 (4), 383-39.
- [5] Т.А. Gudasheva, O.A. Deeva, A.S. Pantileev, et al. Molecules, 2020, № 25(21), 5132.