ПРОЛИНСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ПРОТЕИНАЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ РЯДА ЗАБОЛЕВАНИЙ И ВОЗМОЖНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ИНГИБИТОРОВ В ТЕРАПИИ

*Золотов Н.Н.¹, Иванова Е.А.¹, Капица И.Г.¹, Крайнева В.А.¹,
Лебедева М.А.², Позднев В.Ф.³, Макаров Г.И.⁴, Незнамов Г.Г.¹,
Воронина Т.А.¹*

¹ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова», Москва; ²ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва; ³ФГБНУ «НИИ биомедицинской химии имени В.Н.Ореховича», Москва; ⁴Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет), Челябинск, Россия
zolotovnn@gmail.com

Известна регуляторная роль протеолитических ферментов, контролирующих в организме функции эндогенных пептидов. Особое место занимают пролинспецифические ферменты, участие которых в патогенезе диабета, психических, неврологических и иммунных расстройств доказано. Пролинспецифические протеиназы и гидролизующие ими пептиды вовлечены в патогенез ишемии мозга и миокарда, гипоксии, а также ряда нейродегенеративных заболеваний, включая болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. В клинике тревожных расстройств и депрессии наблюдали изменения активностей пролилэндопептидазы (ЕС 3.4.21.26., ПЭП) и дипептидилпептидазы-4 (ЕС 3.4.14.5, CD26, ДПП-4). Однако сведения об изменении активности этих ферментов при экспериментальной и клинической патологии часто противоречивы.

Синтезированные нами оригинальные низкомолекулярные ингибиторы ПЭП были исследованы в лаборатории психофармакологии НИИ фармакологии имени В.В.Закусова. Все эксперименты с животными проводились с соблюдением основных биоэтических правил. Была выявлена высокая антиамнестическая, антидепрессивная, анксиолитическая и геропротекторная активность ингибиторов ПЭП. Кроме того, они были способны устранять проявления синдрома отмены при развитии толерантности к морфину, барбитуратам и бенздиазепиновым транквилизаторам.

Для ингибиторов ДПП-4 были выявлены гипогликемическая и антидепрессивная активности. Ингибиторы ДПП-4 обладают четко выраженной противогипоксической активностью. Интрацестернальное введение ингибитора ДПП-4 лабораторным крысам меняло характер вентиляционного ответа на острую гипоксию на фоне типичных гемодинамических реакций, что свидетельствовало о его влиянии на механизмы центральной хеморецепции.

Исследование активности ПЭП и ДПП-4 у больных с тревожными расстройствами при терапии феназепамом и фавомотизолом выявило, что сдвиги активности ДПП-4 наиболее выражены у больных с тревожно-фобическими и тревожно-ипохондрическими нарушениями. Данные об изменениях активности пролинспецифических ферментов в клинике большой депрессии послужили основой для разработки новой модели тревожно-депрессивного состояния у крыс. Также установлено, что ДПП-4 участвует в процессах воспаления и нейродегенерации при ишемическом поражении ЦНС у новорожденных.

Кроме того, нами впервые показано взаимодействие ингибиторов ПЭП с ДПП-4 за счет стабилизации структуры ингибитора в активном центре фермента водородными связями и гидрофобными взаимодействиями. Возможно, этим объясняются разнонаправленные эффекты ингибиторов в клинике и в эксперименте. Использование низкомолекулярных ингибиторов открывает возможность создания новых эффективных препаратов, воздействующих на пептидергическое звено регуляции функциональных систем в норме и при различных формах патологии. Все вышесказанное определяет перспективность целенаправленного синтеза, биохимического исследования и изучения фармакологических эффектов новых ингибиторов ПЭП и ДПП-4.

PROLINE SPECIFIC PROTEINASES IN THE PATHOGENESIS A NUMBER OF DISEASES AND THE POSSIBILITY OF USING SPECIFIC INHIBITORS IN THERAPY

Zolotov N.N.¹, Ivanova E.A.¹, Kapitsa I.G.¹, Kraineva V.A.¹, Lebedeva M.A.², Pozdnev V.F.³, Makarov G.I.⁴, Neznamov G.G.¹, Voronina T.A.¹

¹Zakusov Institute of Pharmacology, Moscow; ²Institute of general pathology and patophysiology, Moscow; ³Institute of Biomedical Chemistry, Moscow; ⁴South Ural State University (National research university), Chelyabinsk, Russia
zolotovnn@gmail.com

The regulatory role of proteolytic enzymes that control the function of endogenous peptides is known. A special place is occupied by proline specific enzymes, whose participation in the pathogenesis of diabetes, mental, neurological and immune disorders has been proven. Proline specific proteinases and peptides hydrolyzed by them are involved in the pathogenesis of brain and myocardial ischemia, hypoxia, as well as a number of neurodegenerative diseases, including Alzheimer's and Parkinson's diseases. In the clinic of anxiety disorders and depression, changes in the activities of prolyl endopeptidase (EC 3.4.21.26., PEP) and dipeptidyl peptidase-4 (EC 3.4.14.5, CD26, DPP-4) were observed. However, information on changes in the activity of these enzymes in experimental and clinical pathology is often controversial.

The original low-molecular-weight PEP inhibitors synthesized by us were investigated in the laboratory of psychopharmacology of the Zakusov Institute of Pharmacology. All experiments with animals were carried out

in compliance with the basic bioethical rules. High anti-amnesic, antidepressive, anxiolytic and geroprotective activity of PEP inhibitors was detected. In addition, they were able to eliminate the manifestations of the withdrawal syndrome in the development of tolerance to morphine, barbiturates and benzodiazepine tranquilizers.

Hypoglycemic and antidepressant activities were identified for DPP-4 inhibitors. These inhibitors have a pronounced antihypoxic activity. Intracisternal administration of a DPP-4 inhibitor into the rat brain changed the pattern of the hypoxic ventilatory response against of the typical hemodynamic reactions, which indicated its effect on the mechanisms of central chemoreception.

The study of PEP and DPP-4 activity in patients with anxiety disorders during therapy with phenazepam and fabomotisol revealed that the shifts in DPP-4 activity are most pronounced in patients with anxiety-phobic and anxiety-hypochondriac disorders. Data on changes in the activity of proline specific enzymes in the clinic of major depression formed the basis for the development of a new model of anxiety-depressive state in rats. It was also found that DPP-4 is involved in the processes of inflammation and neurodegeneration in ischemic CNS damage in newborns.

In addition, for the first time we have shown the interaction of PEP inhibitors with DPP-4 due to the stabilization of the inhibitor structure in the active center of the enzyme by hydrogen bonds and hydrophobic interactions. Perhaps this explains the multidirectional effects of inhibitors in the clinic and experiment. The use of low molecular weight inhibitors opens up the possibility of creating new effective drugs that affect the peptidergic regulation of functional systems in normal and pathological conditions. All of the above determines the promise of purposeful synthesis, biochemical research and study of the pharmacological effects of new inhibitors of PEP and DPP-4.