

НОВЫЙ ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЙ АНАЛОГ ИНГИБИТОРА GBR12909 ДЛЯ НАПРАВЛЕННОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ К ДОФАМИНЕРГИЧЕСКИМ НЕЙРОНАМ

Лаврова А.В.,^a Грецкая Н.М.,^a Акимов М.Г.,^a Мингазов Э.Р.,^b Блохин В.Е.,^b Безуглов В.В.^a

^a *Институт биоорганической химии им. М.М. Шенякина и Ю.А. Овчинникова РАН,
117997, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10
e-mail: alinalavrova1@gmail.com*

^b *Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, 119334, Москва, ул. Вавилова, 26*

Побочное действие современных антипаркинсонических препаратов связано с неудовлетворительной способностью лекарственных молекул преодолевать гемато-энцефалический барьер, а также с отсутствием селективности действия. Устранить данные недостатки возможно созданием системы направленной доставки лекарственных молекул к дофаминергическим нейронам. Селективность может быть обеспечена за счёт использования в качестве мишени дофаминового транспортера (DAT).

Цель работы – создание конструкции для направленной доставки терапевтически активных молекул к дофаминергическим нейронам. Адресная часть создаваемой конструкции представлена модифицированным ингибитором обратного захвата дофамина GBR12909, известного высокими селективностью и аффинностью к DAT. Нами синтезирован универсальный аналог GBR12909 с аминогруппой на дистальном конце молекулы, который позволяет провести дальнейшую модификацию бифункциональными линкерами для конъюгации с терапевтически активными молекулами, несущими OH-, NH₂-, COOH- и SH- группы. Подтверждение возможности применения данной конструкции для адресной доставки было получено в экспериментах с флуоресцентным аналогом GBR12909, меченым BODIPY FL кислотой. С использованием первичных культур дофаминергических (DA), норадренергических и серотонергических нейронов был показан преимущественный транспорт флуоресцентного аналога GBR12909 в DA-нейроны, опосредованный DAT. Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения модифицированного аналога GBR12909 для адресной доставки терапевтических молекул к DA-нейронам с последующей их интернализацией.

Работа проведена при поддержке Программы научных исследований Президиума РАН «Фундаментальные исследования для биомедицинских технологий», проект № 0108-2018-0006.