

## СОЗДАНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИ ПРИГОДНЫХ ДИПЕПТИДНЫХ МИМЕТИКОВ НЕЙРОТРОФИНОВ

Гудашева Т.А., Середенин С.Б.

*НИИ фармакологии имени В.В.Закусова, 125315 Москва, Балтийская 8*

*e-mail: tata-sosnovka@mail.ru*

Нейротрофины являются перспективными объектами для создания лекарственных средств против нейродегенеративных, психических, неврологических и других заболеваний. Свои основные эффекты нейротрофины осуществляют через тирозинкиназные рецепторы Trk, которые активируют сигнальные каскады PI3K/AKT, MAPK/ERK и PLC- $\gamma$ . Из нейротрофинов наиболее изучены NGF и BDNF, взаимодействующие с TrkA и TrkB соответственно. Полноразмерные нейротрофины фармакологически непригодны из-за фармакокинетических ограничений и наличия серьезных побочных эффектов, таких как гипералгезия, катастрофическая потеря веса, канцерогенез. Нейротрофины представляют собой симметричные гомодимеры, мономерные единицы которых содержат 7 бета-тяжей, связанных 4 шпилькообразными петлями, три из которых экспонированы наружу (петли 1, 2, 4) и, тем самым, наиболее важны для распознавания рецептором. На основании оригинальной гипотезы, что разные петли нейротрофинов активируют разные пострецепторные сигнальные пути, и при этом фармакофорами являются центральные фрагменты бета-изгибов этих петель, мы получили гомодимерные дипептидные миметики отдельных петель NGF и BDNF. Соединения сконструированы по единому плану – сохранялся центральный дипептидный участок бета-изгиба, предшествующий а.о. заменялся на его биоизомер, димеризацию проводили по С-концам с помощью гексаметилендиамина. Методом Вестерн-блот-анализа было показано, что миметики NGF активируют TrkA, а миметики BDNF - TrkB, причем все они обладали нейротрофической активностью, но миметики разных петель имели разную картину активации пострецепторных сигнальных путей. Миметик 4-й петли NGF (ГК-2) и миметик 1-й петли BDNF (ГСБ-214) селективно 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. Наиболее активные миметики ГК-2 (гексаметилендиамид бис-(N-моносукцинил-L-глутамил-L-лизина)) и ГСБ-106 (гексаметилендиамид бис(N-моносукцинил-L-серил-L-лизина)) были отобраны для разработки в качестве потенциальных лекарственных препаратов, свободных от побочных эффектов, для лечения острых нарушений мозгового кровообращения и депрессии соответственно, и прошли полный цикл доклинических исследований.