

МОЛЕКУЛЯРНОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИЛЕПСИИ

Мокров Г.В., Пантилеев А.С., Литвинова С.А., Бирюкова В.Е., Шорунов С.В., Воронина Т.А., Дорофеев В.Л.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Россия; mokrov_gv@academpharm.ru

По данным ВОЗ около 70 миллионов человек во всем мире страдают эпилепсией, что делает ее одним из самых распространенных неврологических заболеваний. Многие из применяемых противоэпилептических препаратов (ПЭП) имеют серьезные побочные эффекты, в том числе, канцерогенные свойства, продепрессивный потенциал, нарушение когнитивных функций. Острой проблемой также является фармакорезистентность многих типов эпилепсий. В связи с этим актуальным является создание ПЭП нового поколения.

В ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» осуществляется программа по поиску оригинальных потенциальных ПЭП. Для конструирования новых молекул с потенциальными противосудорожными свойствами нами использовалась стратегия фармакофорного моделирования. В качестве фармакофорных единиц в дизайне были применены структуры или компоненты структур следующих классов: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина; лиганды ГАМ_A-, σ 1- и SV_{2A}-рецепторов; GAT₁-ингибиторы; блокаторы ионных каналов; антагонисты AMPA-рецепторов; рацетамы; ГАМК-содержащие ПЭП; производные коричной кислоты; а также ряд соединений, обладающих противоэпилептическими свойствами с неустановленными механизмами действия. В результате дизайна нами было предложено 4 новых фармакофорных моделей потенциальных ПЭП, на основе которых было сконструировано несколько новых групп соединений в ряду оксимов бензоилпиридинов, оксимов гексагидродибензофурана, 4-фенилпирролидона, кумарина, тиокумарина и хинолин-2-она. Для каждой группы были разработаны методы синтеза; в каждой из них было получено до 15 представителей ряда. Скрининг противосудорожной активности новых веществ осуществлялся с использованием классических моделей максимального электрошока и теста антагонизма с коразолом у мышей. В результате этого скрининга в каждой сконструированной группе были выявлены активные молекулы и были определены закономерности по связи «структура-противосудорожная активность». С целью оценки профилей лиганд-рецепторных взаимодействий выявленных активных соединений нами было проведено их мульти-докинговое исследование в отношении большинства биомишеней эпилепсии.

MOLECULAR MODELLING OF POTENTIAL DRUGS FOR THE TREATMENT OF EPILEPSY

Mokrov G.V., Pantileev A.S., Litvinova S.A., Biryukova V.E., Shorunov S.V., Voronina T.A., Dorofeev V.L.

Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies, Moscow, Russia; mokrov_gv@academpharm.ru

According to the WHO, about 70 million people worldwide suffer from epilepsy, which makes it one of the most common neurological diseases. Many of the used antiepileptic drugs (AEDs) have serious side effects, including carcinogenic properties, prodepressive potential, and cognitive impairment. Another acute problem is the pharmacoresistance of many types of epilepsy. In this regard, the creation of a new generation of AEDs is actual.

Federal Research Center for Innovator and Emerging Biomedical and Pharmaceutical Technologies is implementing a program to search for original potential AEDs. To design new molecules with potential anticonvulsant properties, we used the pharmacophoric modeling strategy. The following classes of structures or components of structures were used as pharmacophoric units in the design: selective serotonin reuptake inhibitors; ligands of GABA_A-, σ 1-, and SV2A-receptors; GAT1-inhibitors; ion channel blockers; AMPA-receptor antagonists; racetams; GABA-containing AEDs; cinnamic acid derivatives; as well as a number of compounds with antiepileptic properties with unknown mechanisms of action. As a result of the design, we proposed 4 new pharmacophoric models of potential AEDs, on the basis of which several new groups of compounds were constructed in the series of benzoylpyridine oximes, hexahydrodibenzofuran oximes, 4-phenylpyrrolidone, coumarin, thiocoumarin and quinolin-2-one. Synthetic methods were developed for each group; in each of them, up to 15 representatives of the series were obtained. Screening of anticonvulsant activity of new substances was carried out using classical models of maximum electric shock and the corazole antagonism test in mice. As a result of this screening, active molecules were identified in each constructed group and patterns in the structure-anticonvulsant activity relationship were determined. In order to evaluate the ligand-receptor interaction profiles of the identified active compounds, we conducted a multi-docking study against most epilepsy biotargets.