

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ДИЗАЙН ИННОВАЦИОННЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ И НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ОСНОВЕ КАРКАСНЫХ ФРАГМЕНТОВ

Зефирова О.Н., Зык Н.В., Палюлин В.А.

Химический факультет МГУ имени М.В.Ломоносова, кафедра органической химии

Глобальные успехи наук о жизни, включая геномику и протеомику, сформировали новую парадигму дизайна лекарственных веществ. Она включает компьютерное молекулярное моделирование биомишеней и конструирование молекул, оптимальным образом воздействующих на эти мишени, а также специальные приемы, в числе которых биоизостерическая замена атомов или группировок, ограничение конформационной подвижности молекулы, направленное увеличение липофильности соединения и другие методы. В последние годы нами изучаются возможности использования различных каркасных фрагментов для дизайна новых лекарственных веществ в рамках перечисленных методов.

В докладе представлены результаты работ по молекулярному дизайну и синтезу новых каркасных противоопухолевых веществ, одновременно воздействующих на несколько областей связывания клеточного белка тубулина – биомишени наиболее эффективных современных противораковых препаратов. Благодаря уникальному механизму действия, полученные вещества проявляют активность, большую, чем применяемый в клинической практике препарат таксол.

Осуществлен компьютерный молекулярный дизайн и синтез каркасных структур, одновременно связывающихся с двумя модуляторными сайтами глутаматных AMPA-рецепторов. Активность таких соединений достигает пикомолярных величин и превосходит активность всех известных аналогов на четыре порядка. Исследования *in vivo* продемонстрировали нейропротекторную активность полученных соединений, в том числе способность восстанавливать поврежденную память.

Нами создан новый структурный класс лигандов MT₂-рецептора гормона мелатонина. Высокая (наномолярная) активность и селективность этих соединений достигается за счет введения в их структуру конформационно жестких каркасных фрагментов.

Предложена новая оригинальная стратегия создания нейропротекторов, преодолевающих гематоэнцефалический барьер, путем включения их структуры в качестве фрагмента в каркасный скелет. Эта стратегия и все полученные в настоящем цикле работ результаты являются фундаментальной базой для продвижения в клиническую практику новых высокоэффективных лекарственных препаратов.