

СИНТЕЗ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОГО АНАЛОГА ДИПЕПТИДНОГО МИМЕТИКА BDNF ГСБ-106

Н.М. Сазонова

к.х.н., ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва)

А.В. Тарасюк

науч. сотрудник, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва)

E-mail: tarasiuk86@gmail.com

С.В. Никитин

к.х.н., ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва)

И.О. Логвинов

науч. сотрудник, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва)

А.Г. Межлумян

аспирант, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва)

О.Н. Воронцова

к.б.н., ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва)

П.Ю. Поварнина

к.б.н., ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва)

Т.А. Антипова

к.б.н., ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва)

Т.А. Гудашева

д.б.н., профессор, член-корр. РАН, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва)

С.Б. Середенин

д.м.н., профессор, академик РАН, ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (Москва)

Ранее в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова был создан димерный дипептидный миметик гексаметилендиамид бис-(*N*-моноукцинил-*L*-серил-*L*-лизина) (ГСБ-106), обладающий нейропротекторной активностью *in vitro* в условиях окислительного стресса в концентрациях 10^{-5} – 10^{-7} М и антидепрессивной активностью на грызунах при внутрибрюшинном введении в дозах 0,1–1,0 мг/кг. Для изучения роли *N*-ацильного радикала в активности миметика ГСБ-106 синтезирован его ацетильный аналог гексаметилендиамид бис-(*N*-ацетил-*L*-серил-*L*-лизина) (ГТС-106Ac). Исследование нейропротекторной активности ГТС-106Ac на нейрональной культуре НТ-22 в условиях окислительного стресса показало ее наличие в концентрациях 10^{-5} – 10^{-8} М. В тесте выученной беспомощности по Порсолту при внутрибрюшинном введении у мышей ГТС-106Ac проявил антидепрессивные эффект в дозах 1,0 и 5,0 мг/кг, достоверно снижая время иммобильности животных по сравнению с контрольными животными. Таким образом, замена моноукцинильного радикала на ацетильный в структуре ГСБ-106 приводит к увеличению нейропротекторного, но уменьшению антидепрессивного эффекта.

Ключевые слова: BDNF, миметик, дипептид, ГСБ-106, ГТС-106Ac, нейропротекторная активность, антидепрессивная активность, пептидный синтез.

Для цитирования: Сазонова Н.М., Тарасюк А.В., Никитин С.В., Логвинов И.О., Межлумян А.Г., Воронцова О.Н., Поварнина П.Ю., Антипова Т.А., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Синтез фармакологически активного аналога дипептидного миметика BDNF ГСБ-106. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2019;22(7):3–9. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-07-01>

В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова на основе центрального фрагмента *бета*-изгиба 4-й петли -Asp⁹³-Ser⁹⁴-Lys⁹⁵-Lys⁹⁶- создан димерный дипептидный миметик BDNF гексаметилендиамид бис-(*N*-моноукцинил-*L*-серил-*L*-лизина) (ГСБ-106), в котором боковая группа Asp⁹³ представлена биозостерным ей остатком янтарной кислоты (Патент РФ №2410392, 2010; Патент США № 9683014 B2, 2017; Патент КНР №102365294 B, 2016) [1].

ГСБ-106 активировал специфические для BDNF TrkB рецепторы и их основные пострецепторные сигнальные пути MAPK/ERK и PI3K/AKT [2]. Для соединения установлена нейропротекторная активность *in vitro* в условиях окислительного стресса в концентрациях 10^{-5} – 10^{-7} М [3] и при внутрибрюшинном (в/б) введении животным в дозе 1,0 мг/кг на модели ишемии мозга, вызванной окклюзией среднелобовой артерии [4]. ГСБ-106 проде-

монстрировал антидепрессивную активность в батарее тестов на грызунах при в/б (0,1–1,0 мг/кг) и пероральном (0,5–5,0 мг/кг) введении [5, 6].

Для создания на основе ГСБ-106 препарата антидепрессанта в опытно-технологическом отделе НИИ фармакологии им. В.В. Закусова разработана таблетированная лекарственная форма (ЛФ) ГСБ-106 для перорального применения. Эксперименты с использованием теста вынужденного плавания по Порсолту на мышах показали, что ЛФ ГСБ-106 активна в дозах 0,01–5,00 мг/кг и по выраженности эффектов превосходит «золотой стандарт» антидепрессантов – амитриптилин [7].

Цель работы – для изучения связи структуры и активности в ряду аналогов ГСБ-106 синтезировать гексаметилендиамид *бис*-(*N*-ацетил-*L*-серил-*L*-лизина) (ГТС-106Ас), который отличается от ГСБ-106 заменой *N*-моносукцинильного радикала на ацетильный, и исследовать его нейропротекторную (*in vitro*) и антидепрессивную активность в тесте выученной беспомощности по Порсолту на мышах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовали коммерчески доступные энантиомерно чистые *L*-аминокислоты и их производные фирм «Sigma» и «Fluka». Температуру плавления определяли на приборе Optimelt МРА100 («Stanford Research Systems», Англия) в открытых капиллярах без корректировки. Спектры ¹H- и ¹³C-ЯМР регистрировали по шкале δ (м. д.) на спектрометре Bruker FOURIER 300 HD (300 и 75 МГц соответственно) в ДМСО-*d*₆. Удельное оптическое вращение регистрировали на автоматическом поляриметре ADP 440 Polarimeter («Bellingham+Stanley Ltd.», Великобритания). Тонкослойную хроматографию (ТСХ) выполняли на стеклянных пластинах DC Kieselgel 60 G/F₂₅₄ («Merck», Германия) в системах растворителей: диоксан – вода, 9:1 (А); бензол – MeOH, 1:4 (Б); хлороформ – MeOH, 6:1 (В); хлороформ – MeOH – вода – уксусная кислота, 15:10:2:3 (Г); хлороформ – MeOH – вода – уксусная кислота, 8:10:2:3 (Д). Соединения с амидными группами проявляли в парах хлора с дальнейшей обработкой о-толидином. Высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ) проводили с использованием хроматографической системы Wellchrom 2001 (KNAUER, Германия) на стальной аналитической колонке 250×4,0 мм Диасфер-110-С16, 5 мкм («BioChemMack»). Объем петли – 20 мкл, подвиж-

ная фаза А (вода : CH₃CN : трифторуксусная кислота (ТФУ) = 950:50:0,5 об.), подвижная фаза Б (0,05%-ный раствор ТФУ в CH₃CN). Режим элюирования градиентный (0–30 мин, 0–100% Б). Скорость потока 0,9 мл/мин, детектирование при длине волны 220 нм. Анализ проводили при комнатной температуре.

Синтез гексаметилендиамида *бис*-(*N*-ацетил-*L*-серил-*L*-лизина) (ГТС-106Ас). Соединения *Z*-Lys(Boc)-OSu (1), (*Z*-Lys(Boc)-NH)₂(CH₂)₆ (2), *Z*-Ser-OH (3), *Z*-Ser-OPfp (4), *H*-Lys(Boc)-NH)₂(CH₂)₆ (5), (*Z*-Ser-Lys(Boc)-NH)₂(CH₂)₆ (6) и (*H*-Ser-Lys(Boc)-NH)₂(CH₂)₆ (7) получали, как описано в [8].

Гексаметилендиамид *бис*-(*N*-ацетил-*L*-серил-*N*^ε-трет-бутилокси-карбонил-*L*-лизина), (CH₃CO-Ser-Lys(Boc)-NH)₂(CH₂)₆ (8). К раствору 4,00 г (5,40 ммоль) (7) в 30 мл ДМФА охлажденному до 5 °С при перемешивании приливали раствор 2,02 г (13 ммоль) Ac-OSu в 10 мл ДМФА, перемешивали 1 ч при 5 °С, затем охлаждение убирала и перемешивала при комнатной температуре 20 ч. Растворитель упаривали при температуре не выше 50 °С, к остатку приливали 40 мл диэтилового эфира и оставляли при температуре 10 °С на 12 ч. Осадок отфильтровывали, промывали 20 мл диэтилового эфира. Полученный продукт суспендировали в 40 мл ацетона и кипятили на водяной бане, отфильтровывали, промывали дополнительно 5 мл горячего ацетона, сушили в вакууме (15 мм рт. ст.) над CaCl₂, получали 3,41 г (77%) (8) в виде порошка кремового цвета; R_f (основное пятно) 0,31(В), R_f (основное пятно) 0,83(А), R_f (основное пятно) 0,87 (Б); т.пл. 150–154 °С (ацетон); [α]_D²⁹ – 21,39° (с, 1; MeOH). Спектр ¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ, м. д.: 1,10–1,65 (м, 20H, 2 C^{βδ}H₂ Lys, -NHCH₂(CH₂)₄CH₂NH-), 1,35 (с, 18H, 2-OC(CH₃)₃), 1,85 (с, 6H, 2 CH₃CO), 2,85 (м, 4H, 2 C^εH₂ Lys), 2,98 (м, 4H, -NH-CH₂-(CH₂)₄-CH₂-NH-), 3,47–3,55 (м, 4H, J 5,1 Гц, 2 C^βH₂ Ser), 4,11 (м, 2H, 2 C^αH Ser), 4,17 (м, 2H, 2 C^αH Lys), 5,15 (т, 2H, 2 OH Ser), 6,77 (т, 2H, N^εH Lys), 7,77 (т, 2H, -NH(CH₂)₆NH-), 7,98 (д, 4H, 2 NH Lys, 2 NH Ser).

Дитрифторацетат гексаметилендиамида *бис*-(*N*-ацетил-*L*-серил-*L*-лизина, (CH₃CO-Ser-Lys-NH)₂(CH₂)₆ • 2CF₃COOH (9). К суспензии 1,00 г (1,20 ммоль) (8) в 10 мл CH₂Cl₂ при перемешивании и комнатной температуре приливали 10 мл ТФУ, выдерживали в течение 2 ч (ТСХ-контроль). Растворитель упаривали, затем упаривали с 15 мл бензола, маслообразный остаток затирали под 20

мл диэтилового эфира. Осадок отфильтровывали, промывали 10 мл сухого диэтилового эфира и высушивали в вакууме (15 мм рт. ст.) над CaCl₂. Получали 1,01 г (97%) (**9**) в виде белого порошка; R_f 0,16 (Г), R_f 0,33 (Д); т.пл. 143–150 °С (гигроскопично); [α]³⁰_D – 21,59° (с, 1; MeOH). Спектр ¹H-ЯМР (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 1,11–1,54 (три м, 16H, 2 C^γH₂ Lys, -NHCH₂(CH₂)₄CH₂NH-), 1,72–1,79 (м, 4H, 2 C^βH₂ Lys), 1,87 (с, 6H, 2 CH₃CO), 2,75 (м, 4H, 2 C^εH₂ Lys), 3,03 (м, 4H, -NH-CH₂-(CH₂)₄-CH₂-NH-), 3,52 и 3,61 (два д д, 4H, 2 C^βH₂ Ser), 4,17 (м, 2H, 2 C^αH Lys), 4,30 (м, 2H, 2 C^αH Ser), 4,47 (уш. с, 2H, 2 OH Ser), 7,75 (м, 6H, 2 +NH₃ Lys), 7,77 (т, 2H, -NH(CH₂)₆NH-), 8,03 (д, 2H, 2 NH Ser), 8,05 (д, 2H, 2 NH Lys).

Гексаметилендиамид бис-(N-ацетил-L-серил-L-лизина), (CH₃CO-Ser-Lys-NH)₂(CH₂)₆ (ГТС-106Ac). К 0,51 г (**9**) прибавляли 15 мл 10%-ного водного раствора уксусной кислоты, упаривали досуха на роторном испарителе, процесс переупаривания повторяли 5 раз, затем упаривали с бензолом (3×10 мл), диэтиловым эфиром (3×5 мл). Остаток в виде вспененного масла растворяли в 23 мл деионизованной воды, раствор пропускали через бумажный фильтр, остаток смывали 3 мл деионизованной воды и лиофилизировали. Получали 0,42 г (94%) очищенного продукта в виде аморфного осадка с лёгким желтоватым оттенком; R_f 0,16 (Г), R_f 0,33 (Д); [α]³⁰_D – 25,58° (с, 1; MeOH); t_{ret} = 5,2 min [±5%]. Спектр ¹H-ЯМР (DMCO-*d*₆), δ, м. д.: 1,19, 1,33 и 1,46, (три м, 16H, 2 C^γH₂ Lys, -NHCH₂(CH₂)₄CH₂NH-), 1,71–1,78 (м, 4H, 2 C^βH₂ Lys), 1,86 (с, 6H, 2 CH₃CO), 2,75 (м, 4H, 2 C^εH₂ Lys), 2,99 (м, 4H, -NH-CH₂-(CH₂)₄-CH₂-NH-), 3,46 и 3,57 (два м, 4H, 2 C^βH₂ Ser), 4,14 (м, 2H, 2 C^αH Lys), 4,28 (м, 2H, 2 C^αH Ser), 5,27 (уш. с, 2H, 2 OH Ser), 7,77 (т, 2H, -NH(CH₂)₆NH-), 8,02 (д, 2H, 2 NH Ser), 8,08 (д, 2H, 2 NH Lys). Спектр ¹³C-ЯМР (D₂O:H₂O=1:9), δ, м. д.: 180,93 (с, 2C, 2CO, CH₃COOH), 174,62; 173,37; 172,27 (набор с, 6C, 6CO), 61,09 (с, 2C, 2 C^β Ser), 55,81 (с, 2C, 2 C^α Ser), 53,82 (с, 2C, 2 C^α Lys), 39,30 (с, 4C, 2 C^ε Lys и 2 C¹ спейсера), 30,32 (с, 2C, 2 C^β Lys), 28,15 (с, 4C, 2 C^γ Lys, 2 C² спейсера), 26,26 (с, 2C, 2 C^δ Lys), 25,53 (с, 2C, C³спейсера), 23,06 (с, 2C, 2CH₃-COOH), 21,78 (с, 2C, 2 CH₃-CO-).

Изучение нейропротекторной активности in vitro. Нейропротекторная активность ГТС-106Ac изучалась согласно [9]. Иммутизированные клетки линии HT22 гиппокампа мыши рассевали в 96-луночных планшетах с плотностью

3500 клеток на лунку в среде DMEM (HyClon), содержащей 5% телячьей эмбриональной сыворотки («Invitrogen») и 2 mM L-глутамин (ICN), и инкубировали при 37 °С в 5% CO₂ до образования монослоя. Для моделирования окислительного стресса использовали H₂O₂ в конечной концентрации 1,5 mM. Клетки с H₂O₂ инкубировали в атмосфере 5% CO₂ при 37 °С 30 мин. Далее среду заменяли на нормальную и через 4 ч определяли жизнеспособность клеток с помощью бромида 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5 дифенилтетразолия (МТТ) («Sigma»). Оптическую плотность измеряли на спектрофотометре Multiscan EX (Thermo) при длине волны 600 нм. Пептид вносили за 24 ч до перекиси водорода. В качестве положительного контроля использовали BDNF («Sigma») в конечной концентрации 50 нг/мл.

Статистическую значимость различий между экспериментом и контролем определяли по *t*-критерию Стьюдента. Активность в опытах по противодействию окислительному стрессу рассчитывалась по формуле

$$A(\%) = \frac{D_{\text{эксп}} - D_{\text{H}_2\text{O}_2}}{D_{\text{контр}} - D_{\text{H}_2\text{O}_2}} \times 100\%,$$

где $D_{\text{эксп}}$ – оптическое поглощение раствора в опыте; $D_{\text{H}_2\text{O}_2}$ – оптическое поглощение раствора активного контроля (с H₂O₂); $D_{\text{контр}}$ – оптическое поглощение раствора пассивного контроля (без H₂O₂)

Изучение антидепрессивной активности.

Антидепрессивную активность соединения изучали с помощью теста выученной беспомощности в оригинальной конфигурации [10]. В эксперименте были использованы мыши-самцы Balb/c массой 20–22 г из питомника лабораторных животных г. Пушкино (по 10 животных в каждой экспериментальной группе). Животных содержали в стандартных условиях вивария НИИ фармакологии им. В.В. Закусова со свободным доступом к воде и брикетированному корму в течение 7 дней до начала тестирования при естественном освещении.

В первый день эксперимента животных помещали на 10 мин в емкость (высота 30 см, диаметр 10 см) заполненную на 65% водой (22 °С). Через 60 мин животным вводили пептид. Через 22 ч животных повторно сажали в те же условия и на протяжении 5-минутного тестового периода регистрировали время сохранения животным характерной позы иммобильности (отказ от активно-

оборонительного и исследовательского поведения). Пептид вводили в виде водных растворов внутрибрюшинно из расчета 5 мл на 1 кг массы тела мыши. Контрольным животным вводили дистиллированную воду. В качестве положительного контроля использовали трициклический антидепрессант имипрамин в дозе 25 мг/кг, который вводили за 60 мин до второй посадки. Для выявления статистических различий между экспериментальными группами применяли точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Синтез дипептида ГТС-106Ас (рисунок) проводили методами классического пептидного синтеза в растворе путем наращивания пептидной цепи с C-конца с использованием Z/Boc-стратегии защитных групп и метода активированных N-оксисукцинимидных и пентафторфениловых (для Z-

серина) эфиров. Вначале получали активированные эфиры кислот. N-оксисукцинимидные эфиры уксусной кислоты и Z/Boc-защищенного лизина синтезировали с использованием N-гидроксисукцинимид и дициклогексилкарбодиимида (ДЦГК) при температуре от 5 до 10 °С. Пентафторфениловый эфир Z-серина (4) получали взаимодействием Z-Ser-OH (3) с пентафторфенолом в присутствии ДЦГК в этилацетате при температуре 2–0 °С. Далее конденсацией Z-Lys(Boc)-OSu (1) с гексаметилендиамином в ДМФА при комнатной температуре получали гексаметилендиамид бис-продукта (2), который затем Z-деблокировали с помощью каталитического гидрогенолиза в метаноле в присутствии 10% Pd/C, получая свободный по N-аминогруппе бис-продукт (5). Соединение (5) вводили во взаимодействие с Z-Ser-OPfp (4) в ДМФА, получая (Z-Ser-Lys(Boc)-NH)₂(CH₂)₆ (6). Далее этот бис-дипептид Z-деблокировали каталитическим гидрогенолизом, получая продукт (7). Свободный по α-аминогруппе бис-дипептид (7) конденсировали в ДМФА с Ac-OSu, превращая его в соответствующее N-ацетильное производное (8), Boc-деблокирование которого с помощью TФУ в CH₂Cl₂ (1:3 об.) в течение 2 ч приводило к трифторацетату ГТС-106Ас (9). Трифторацетат переводили в ацетат 5-кратным переупариванием с 10%-ной уксусной кислотой. Целевой пептид ГТС-106Ас в виде ацетата получали с общим выходом 55%. Структура ГТС-106Ас подтверждена методами ¹H- и ¹³C-ЯМР-спектроскопии, хроматографическая гомогенность – методами ТСХ и ВЭЖХ.

Изучение нейропротекторной активности на нейрональной культуре НТ-22 в условиях окислительного стресса, вызванного перекисью водорода, показало, что ГТС-106Ас в интервале концентраций 10⁻⁵–10⁻⁸ М увеличивает выживаемость нейронов, проявляя тем самым нейропротекторный эффект, который по минимальной активной концентрации и по выраженности превосходит эффект ГСБ-106 (табл. 1).

Изучение антидепрессивной активности в тесте выученной беспомощности по Порсолту при внутрибрюшинном введении у мышей показало, что ГТС-106Ас в дозах 0,1 и 0,5 мг/кг был неактивен, а в дозах 1,0 и 5,0 мг/кг достоверно уменьшал время иммобильности мышей на 14 и 20% соответственно (табл. 2). Следовательно, ГТС-106Ас обнаруживает дозозависимый антидепрессивный эффект, который по минимально действующей дозе на порядок меньше эффекта ГСБ-106.

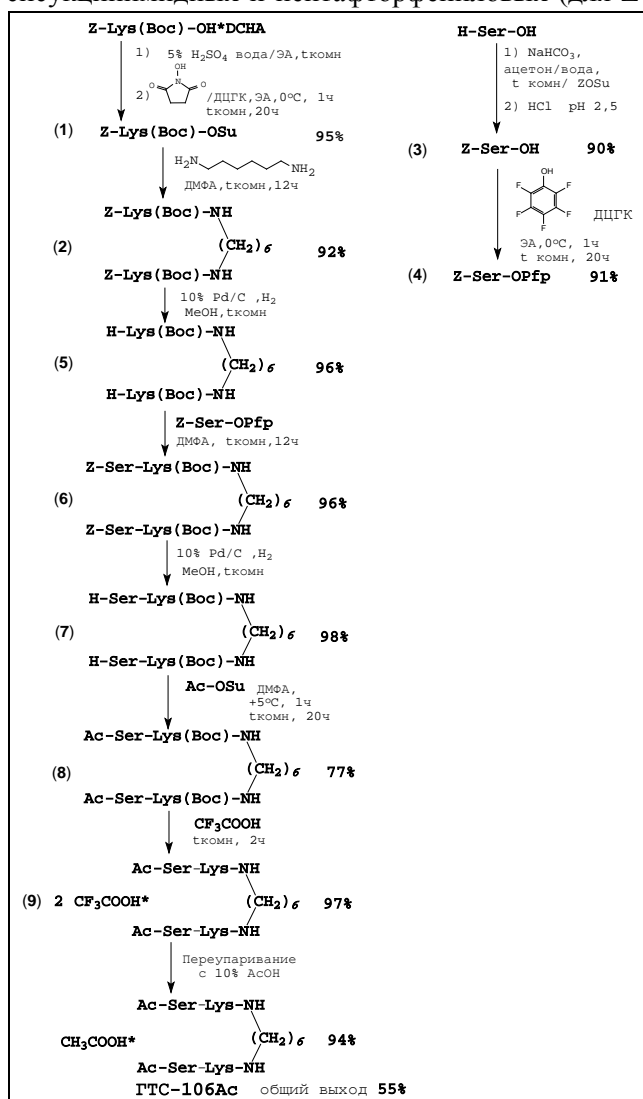


Рисунок. Схема синтеза ГТС-106Ас

Таблица 1. Влияние ГТС-106Ас на жизнеспособность нейронов в условиях окислительного стресса

Соединение	Концентрация, М	Оптическое поглощение		Активность, %
		с H ₂ O ₂	без H ₂ O ₂	
ГТС-106Ас	10 ⁻⁵	0,119±0,014*		55*
	10 ⁻⁶	0,122±0,017*		64*
	10 ⁻⁷	0,117±0,018*		48*
	10 ⁻⁸	0,118±0,009*		52*
	0 (контроль)	0,101±0,006 [#]	0,134±0,005	–
ГСБ-106 [2]	10 ⁻⁵	0,097±0,010*		31*
	10 ⁻⁶	0,095±0,008*		27*
	10 ⁻⁷	0,095±0,010*		26*
	10 ⁻⁸	0,089±0,009		10
	0 (контроль)	0,085±0,006 [#]	0,124±0,010	–
BDNF	50 нг/мл (~10 ⁻⁹)	0,120±0,013*		58*
	0 (контроль)	0,101±0,006 [#]	0,134±0,005	–

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем (H₂O₂) (t -критерий Стьюдента); [#] – $p < 0,05$ по сравнению с контролем без H₂O₂ (t -критерий Стьюдента).

Таблица 2. Антидепрессивная активность ГТС-106Ас в тесте выученной беспомощности по Порсолту у мышей

Вещество	Доза, мг/кг, в/б ($n = 10$)	Время иммобильности животных (медиана, с)	Активность, % от контроля
Контроль	0	237	100
Имипрамин	25	97*	41*
ГТС-106Ас	0,1	256	108
	0,5	227	96
	1	205*	86*
	5	190*	80*
Контроль [2]	0	208	100
ГСБ-106 [2]	0,05	190	86
	0,1	165*	79*
	1	167*	80*
	10	194	93

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем (критерий Фишера); n – число животных.

ВЫВОДЫ

На основании проведенных исследований можно заключить, что замена моносукцинильного радикала на ацетильный в структуре ГСБ-106 приводит к увеличению нейропротекторного, но уменьшению антидепрессивного эффекта. Можно полагать, что моносукцинильный радикал в ГСБ-106 участвует в проявлении антидепрессивной активности, которая осуществляется через взаимодействие ГСБ-106 с TrkB рецептором, тогда как нейропротекторная активность ГСБ-106Ac может осуществляться не только через TrkB, но и через другие молекулярные мишени.

Работа выполнена в рамках гос. задания (тема №0521-2019-0003 «Изыскание фармакологических способов избирательной активации путей трансдукции сигнала тирозинкиназных нейротрофиновых рецепторов как основы для создания лекарственных средств, свободных от побочных эффектов нативных нейротрофинов»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Помогайбо С.В., Логвинов И.О., Поварнина П.Ю., Антипова Т.А., Середенин С.Б. Дизайн и синтез дипептидных миметиков мозгового нейротрофического фактора // Биоорганическая химия. 2012. Т. 38. № 3. С. 280–290.
2. Гудашева Т.А., Логвинов И.О., Антипова Т.А., Середенин С.Б. Дипептидный миметик 4-й петли мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 активирует TrkB, Erk, Akt и способствует выживаемости нейронов *in vitro* // Доклады Академии Наук. 2013. Т. 451. № 5. С. 577–580.
3. Логвинов И.О., Антипова Т.А., Гудашева Т.А., Тарасюк А.В., Антипов П.И., Середенин С.Б. Нейропротективные свойства дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 в экспериментах *in vitro* // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 155. № 3. С. 319–322.
4. Gudasheva T.A., Povarnina P., Logvinov I.O. et al. Mimetics of brain-derived neurotrophic factor loops 1 and 4 are active in a model of ischemic stroke in rats // Drug Des Devel Ther. 2016; 10: 3545–53.
5. Середенин С.Б., Воронина Т.А., Гудашева Т.А., Гарибова Т.Л., Молодавкин Г.М., Литвинова С.А., Елизарова О.А., Посева В.И. Антидепрессивный эффект оригинального низкомолекулярного миметика BDNF, димерного дипептида ГСБ-106 // Acta Naturae. 2013; 5 (4): 116–120.
6. Поварнина П.Ю., Гарибова Т.Л., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Дипептидный миметик мозгового нейротрофического фактора обладает свойствами антидепрессанта при пероральном введении // Acta Naturae. 2018; 10 (3): 88–92.
7. Таллерова А.В., Поварнина П.Ю., Блынская Е.В., Буева В.В., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Антидепрессивный эффект дипептидного миметика мозгового нейротрофического фактора ГСБ-106 воспроизводится в лекарственной форме для перорального применения // Химико-фармацевтический журнал. 2018. Т. 52. № 5. С. 15–17.
8. Сазонова Н.М., Тарасюк А.В., Шумский А.Н., Поварнина П.Ю., Круглов С.В., Антипова Т.А., Гудашева Т.А., Середенин С.Б. Синтез и биологические свойства нового дипептидного миметика 2-й петли мозгового нейротрофического фактора // Химико-фармацевтический журнал. 2018. Т. 52. № 9. С. 14–21.
9. Jackson G.R., Werrbach-Perez K., Ezell E.L., Post J.F., Perez-Polo J.R. Nerve growth factor effects on pyridine nucleotides after oxidant injury of rat pheochromocytoma cells // Brain Res. 1992; 592 (1–2): 239–248.
10. Porsolt R., Anton G., Blavet N., Deniel M, Jalfre M. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment // Eur. J. Pharmacol. 1978; 47(4): 379–391.

Поступила 2 апреля 2019 г.

SYNTHESIS OF THE PHARMACOLOGICALLY ACTIVE ANALOG OF THE GSB-106, DIPEPTID MIMETIC OF BDNF

© Authors, 2019

N.M. Sazonova

k.x.n., Federal State Budgetary Institution «Research Zakusov Institute of Pharmacology» (Moscow)

A.V. Tarasiuk

Research Scientist, Federal State Budgetary Institution «Research Zakusov Institute of Pharmacology» (Moscow)

E-mail: tarasiuk86@gmail.com

S.V. Nikitin

Ph.D. (Chem.), Federal State Budgetary Institution «Research Zakusov Institute of Pharmacology» (Moscow)

I.O. Logvinov

Research Scientist, Federal State Budgetary Institution «Research Zakusov Institute of Pharmacology» (Moscow)

A.G. Mezhlumyan

Post-graduate Student, Federal State Budgetary Institution «Research Zakusov Institute of Pharmacology» (Moscow)

O.N. Vorontsova

Ph.D. (Biol.), Federal State Budgetary Institution «Research Zakusov Institute of Pharmacology» (Moscow)

P.Yu. Povarnina

Ph.D. (Biol.), Federal State Budgetary Institution «Research Zakusov Institute of Pharmacology» (Moscow)

T.A. Antipova

Ph.D. (Biol.), Federal State Budgetary Institution «Research Zakusov Institute of Pharmacology» (Moscow)

T.A. Gudasheva

Dr.Sc. (Biol.), Professor, Correspondent Member of RAS,
Federal State Budgetary Institution «Research Zakusov Institute of Pharmacology» (Moscow)

S.B. Seredinin

Dr.Sc. (Med.), Professor, Academician of RAS,
Federal State Budgetary Institution «Research Zakusov Institute of Pharmacology» (Moscow)

Previously the dimeric dipeptide mimetic bis-(N-monosuccinyl-L-seryl-L-lysine) hexamethylenediamide (GSB-106) was created in Zakusov Institute of Pharmacology. GSB-106 demonstrates neuroprotective activity in vitro under oxidative stress conditions in concentrations of 10⁻⁵–10⁻⁷ M and also it demonstrates antidepressant activity in behavioral tests in rodents i.p. in the doses of 0.1–1.0 mg/kg. The acetyl analog of GSB-106, bis-(N-acetyl-L-seryl-L-lysine) hexamethylenediamide (GTS-106Ac), was synthesized to study the role of the N-acyl radical in the activity of the GSB-106. The study of the neuroprotective activity of GTS-106Ac on the neuronal HT-22 culture under conditions of oxidative stress showed this activity in concentrations of 10⁻⁵–10⁻⁸ M. In the test of Porsolt in mice, i.p., GTS-106Ac showed the antidepressant effect in the doses of 1.0 and 5.0 mg/kg, significantly reducing the time of immobility of the animals compared with control group of animals.

Thus, the replacement of the monosuccinyl radical with the acetyl one in the structure of GSB-106 leads to the increasing of the neuroprotective effect, but to the decreasing of the antidepressant effect.

Key words: *BDNF, mimetic, dipeptide, GSB-106, GTS-106Ac, neuroprotective activity, antidepressant activity, peptide synthesis.*

For citation: Sazonova N.M., Tarasiuk A.V., Nikitin S.V., Logvinov I.O., Mezhlumyan A.G., Vorontsova O.N., Povarnina P.Yu., Antipova T.A., Gudasheva T.A., Seredinin S.B. Synthesis of the pharmacologically active analog of the GSB-106, DIPEPTID mimetic of BDNF. Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry. 2019; 22(7): 3–9. <https://doi.org/10.29296/25877313-2019-07-01>

REFERENCES

- Gudasheva T.A., Tarasyuk A.V., Pomogajbo S.V., Logvinov I.O., Povarnina P.Yu., Antipova T.A., Seredinin S.B. Dizajn i sintez dipeptidnyh mimitikov mozgovogo nejrotroficheskogo faktora // Bioorganicheskaya himiya. 2012. T. 38. № 3. S. 280–290.
- Gudasheva T.A., Logvinov I.O., Antipova T.A., Seredinin S.B. Dipeptidnyj mimitik 4-j petli mozgovogo nejro-troficheskogo faktora GSB-106 aktiviruet TrkB, Erk, Akt i sposobstvuet vyzhivaemosti nejronov in vitro // Doklady Akademii Nauk. 2013. T. 451. № 5. S. 577–580.
- Logvinov I.O., Antipova T.A., Gudasheva T.A., Tarasyuk A.V., Antipov P.I., Seredinin S.B. Nejtroprotektivnye svojstva dipeptidnogo mimitika mozgovogo nejrotroficheskogo faktora GSB-106 v eksperimentah in vitro // Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny. 2013. T. 155. № 3. S. 319–322.
- Gudasheva T.A., Povarnina P., Logvinov I.O. et al. Mimetics of brain-derived neurotrophic factor loops 1 and 4 are active in a model of ischemic stroke in rats // Drug Des Devel Ther. 2016; 10: 3545–53.
- Seredinin S.B., Voronina T.A., Gudasheva T.A., Garibova T.L., Molodavkin G.M., Litvinova S.A., Elizarova O.A., Poseva V.I. Antidepressivnyj effekt original'nogo nizkomolekulyarnogo mimitika BDNF, dimernogo dipeptida GSB-106 // Acta Naturae. 2013; 5 (4): 116–120.
- Povarnina P.Yu., Garibova T.L., Gudasheva T.A., Seredinin S.B. Dipeptidnyj mimitik mozgovogo nejrotroficheskogo faktora obladaet svojstvami antidepressanta pri peroral'nom vvedenii // Acta Naturae. 2018; 10 (3): 88–92.
- Tallerova A.V., Povarnina P.Yu., Blynskaya E.V., Bueva V.V., Gudasheva T.A., Seredinin S.B. Antidepressivnyj effekt dipeptidnogo mimitika mozgovogo nejrotroficheskogo faktora GSB-106 vosproizvoditsya v lekarstvennoj forme dlya peroral'nogo primeneniya // Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2018. T. 52. № 5. S. 15–17.
- Sazonova N.M., Tarasyuk A.V., SHumskij A.N., Povarnina P.Yu., Kruglov S.V., Antipova T.A., Gudasheva T.A., Seredinin S.B. Sintez i biologicheskie svojstva novogo dipeptidnogo mimitika 2-j petli mozgovogo nejrotroficheskogo faktora // Himiko-farmaceuticheskij zhurnal. 2018. T. 52. № 9. S. 14–21.
- Jackson G.R., Werrbach-Perez K., Ezell E.L., Post J.F., Perez-Polo J.R. Nerve growth factor effects on pyridine nucleotides after oxidant injury of rat pheochromocytoma cells // Brain Res. 1992; 592 (1–2): 239–248.10.
- Porsolt R., Anton G., Blavet N., Deniel M, Jalfre M. Behavioral despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatment // Eur. J. Pharmacol. 1978; 47(4): 379–391.