

Маркова В.А., Маслова А.Н.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ МОЛЕКУЛЯРНОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ В РАЗРАБОТКЕ ОПИОИДНЫХ АНЕСТЕТИКОВ БЕЗ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Научный руководитель: канд. мед. наук, проф. Романовский И.В.

Кафедра биоорганической химии

Белорусский государственный медицинский университет, г Минск

Проблема боли и поиска средств ее блокирующих продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной теоретической и клинической медицины. Одними из наиболее мощных обезболивающих средств являются опиатные анестетики. Однако их широкому использованию препятствуют побочные эффекты: формирование физической и психической зависимости, угнетение дыхательного центра, торможение моторики ЖКТ и др. Предпринимаемые попытки модификации структуры опиатов с тем, чтобы получить соединения с сохраненным мощным обезболивающим действием и лишенным побочных эффектов, не принесли ощутимого результата.

Опиатные анестетики реализуют свое действие, связываясь с опиатными рецепторами. Сегодня известны три основных типа опиатных рецепторов: μ -рецепторы, представленные в мембранах нервных клеток ЦНС, χ -рецепторы – в спинном мозге и δ -рецепторы в периферических тканях. Способность опиатов связываться с рецепторами обусловлена их структурным сходством с эндогенными опиоидными пептидами – эндорфинами.

Целевой поиск новых препаратов на основе агонистов и антагонистов опиатных рецепторов сегодня базируется на их компьютерном молекулярном моделировании, проводимом в рамках концепции фармакофора, под которым обозначают функционально эквивалентные группы атомов, участвующие во взаимодействии с биомишенью (например, донор Н-связи, гидрофобная область, донор электронной плотности), либо функционально эквивалентные области молекулярных полей (электростатических, стерических и т.д.). В рамках этих моделей соединение, несущее фармакофор, будет проявлять опиатную активность, если его молекула будет структурным аналогом опиатов и традиционных опиоидов, т.е. будет содержать плоский ароматический цикл и протонированный атом азота.

Исследования последних лет по изучению структуры опиатных рецепторов и сигнальных путей по которым реализуется на молекулярном уровне их действие показали, что связываясь с μ -опиоидными рецепторами на поверхности нейронов, морфин и его аналоги одновременно запускают сразу два внутриклеточных процесса: маршрут, индуцированный сигнальными G-белками (он отвечает за обезболивание), и маршрут, запускаемый β -аррестином (он вызывает подавление дыхательного центра и торможение моторики ЖКТ).

В проекте международной группы, которым руководил нобелевский лауреат Б. Кобилка (получивший в 2012 году Нобелевскую премию за «исследования рецепторов, связанных с G-белками») были проанализированы в компьютерных моделях возможные взаимодействия между μ -опиоидным рецептором и молекулами из каталога ZINC — базы более трех миллионов органических веществ, способных к связыванию с биологическими мишенями. В результате удалось подобрать соединение, которое активирует сигнальный путь индуцированный сигнальными G-белками (он отвечает за обезболивание) и не активирует маршрут, запускаемый β -аррестином.

Компьютерный скрининг и дальнейшие эксперименты с живыми клетками позволили выбрать вещество с наиболее высокой активностью. Соединение, получившее шифр PZM21, в биоэквивалентных исследованиях на мышах показало более длительный, чем у морфина, обезболивающий эффект, не сопровождаемый расстройствами органов дыхания и ЖКТ.