

ОБНАРУЖЕНИЕ НОВОГО МОДУЛЯТОРА РЕЦЕПТОРА GABAB1 С РАСШИРЕННЫМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ПОТЕНЦИАЛОМ В ОТНОШЕНИИ ЦНС НА ОСНОВЕ СТРУКТУРНЫХ ДАННЫХ

Феоктистова В. А.¹ (аспирант), Афолаби С. О.¹ (аспирант)

Научный руководитель – профессор Шитяков С. В.¹

¹Университет ИТМО

feovika0@gmail.com

Введение

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) является основным тормозным нейромедиатором центральной нервной системы млекопитающих. Она играет ключевую роль в формировании нейронных цепей в процессе развития и в регуляции нейронной возбудимости. Модулируя синаптическую пластичность и нейронную активность, ГАМК обеспечивает правильную работу когнитивных процессов, регуляцию эмоционального состояния и поведенческих реакций [1]. Нарушения, связанные с ГАМК-ергической передачей, способны приводить к ряду патологических состояний и нейродегенеративных заболеваний, таких как депрессия, шизофрения, нарушения сна, панические атаки и снижение когнитивных функций [2,3].

GABAB рецепторы рассматриваются как перспективная мишень для разработки лекарственных средств, направленных на терапию указанных состояний. К наиболее известным клинически применяемым препаратам этой группы относят фенибут, пирацетам, пикамилон, прегабалин и вигабатрин. Однако их применение ограничено рядом побочных эффектов, таких как формирование зависимости, синдрома отмены, появление тревожности, тошноты и головной боли. В связи с этим поиск новых лигандов, обладающих повышенной аффинностью к GABAB рецептору и более благоприятным ADMET-профилем остается актуальной задачей.

Использование методов компьютерного проектирования лекарственных средств может значительно сократить время и стоимость начальных этапов разработки. Современные подходы, включающие искусственный интеллект и машинное обучение, все чаще применяются для выявления новых молекул с улучшенными фармакологическими свойствами. Ранее с использованием этого подхода было предложено соединение, содержащее фармакофор, структурно схожий с фенибутом - 3-[(2-оксо-2-фенилэтил)амино]бензойную кислоту (C1), продемонстрировавшее более высокую эффективность по сравнению с фенибутом в исследованиях *in silico* и *in vivo* [4]. В настоящей работе соединение C1 использовано в качестве референтного при сравнительной оценке отобранных кандидатов.

Основная часть

Молекулы-кандидаты были получены из базы данных SciFinder с использованием классического поиска по подструктуре, поиска на основе ИИ и гибридного подхода. Затем был проведен их молекулярный докинг с рецептором GABAB1 (идентификатор PDB: 7EB2) в программе AutoDock Vina со следующими параметрами: center_x = 170,65 Å, center_y = 173,54 Å, center_z = 226,16 Å, размер сетки по осям x, y и z = 22,50 Å. Лиганд, проявивший наибольшую аффинность среди исследованных соединений (-8,9 ккал/моль) и не уступающий C1 (-8,5 ккал/моль) далее был проанализирован при помощи молекулярной динамики. Симуляция проводилась в течение 500 нс для белково-лигандного комплекса, встроенного в мембрану с целью получения более глубокого понимания взаимодействий в приближенных к биологическим условиям.

Выводы

Показано, что новый лиганд проявляет высокую эффективность связывания с рецептором по результатам молекулярного докинга, что подтверждается результатами молекулярно-динамического моделирования. Кроме того, фармакокинетические свойства выявленного лиганда демонстрируют более благоприятные характеристики по сравнению как с C1, так и с фенибутом.

Литература

1. Marilovtseva E. V. и др. The Role of GABA Pathway Components in Pathogenesis of Neurodevelopmental Disorders // *IJMS*. 2025. Т. 26, № 19. С. 9492.
2. Bassetti D. Keeping the Balance: GABAB Receptors in the Developing Brain and Beyond // *Brain Sciences*. 2022. Т. 12, № 4. С. 419.
3. Zhu W. и др. GABA and its receptors' mechanisms in the treatment of insomnia // *Heliyon*. 2024. Т. 10, № 23. С. e40665.
4. Afolabi S. и др. (PDF) Development of a Novel GABAB Receptor Modulator as an Alternative to Phenibut: Insights from Molecular Modeling and In Vivo Studies [Электронный ресурс]. URL: https://www.researchgate.net/publication/398107716_Development_of_a_Novel_GABAB_Receptor_Modulator_as_an_Alternative_to_Phenibut_Insights_from_Molecular_Modeling_and_In_Vivo_Studies (дата обращения: 14.01.2026).