

УДК 544.165: 547-327: 615.214.2



МОЛЕКУЛЯРНОЕ КОНСТРУИРОВАНИЕ N-АЦИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 2-(2-ОКСОПИРОЛИДИН-1-ИЛ)-АЦЕТАМИДА, ОБЛАДАЮЩИХ ГАМК-ЕРГИЧЕСКОЙ И ГЛУТАМАТЕРГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЯМИ

И.П. Кодониди¹, А.С. Чиряпкин¹, Д.Е. Творовский^{2,3}

¹ Пятигорский медико-фармацевтический институт – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 357532, Россия, Пятигорск, пр-т Калинина, 11

² Научный институт имени Вейцмана, Отдел структурной биологии Израиль, 7610001, Реховот, ул. Герциля, 234

³ Университет имени Бар-Илана, Лаборатория геномики рака и биокомпьютинга сложных заболеваний медицинского факультета Азриэли Израиль, 1311502, Цфат, ул. Генриетта Шольд, 8

E-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru

Получено 20.11.2020

Принята к печати 22.02.2021

Первым из наиболее успешно внедренных в медицинскую практику ноотропных лекарственных средств является пирацетам, который следует отнести к циклическим производным γ -аминомасляной кислоты. Получение новых производных пирацетама обладающих высокой ноотропной активностью, представляет собой перспективное направление при создании новых нейротропных препаратов.

Цель. Прогноз ГАМК-ергической и глутаматергической активности N-ацилпроизводных 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида методом молекулярного докинга посредством анализа энергии взаимодействия моделируемых структур с ГАМК_A- и AMPA-рецепторами с последующим их целенаправленным синтезом.

Материалы и методы. Объектами исследования являются новые N-ацильные производные 2-оксо-1-пирролидина-ацетамида и виртуальная модель ГАМК_A-рецептора организма *Homo sapiens* с идентификационным кодом 6D6U и трехмерная модель AMPA-рецептора организма *Rattus norvegicus* с идентификационным кодом 3LSF из базы данных RCSB PDB. Моделируемые соединения построены в программе HyperChem 8.0.8. С помощью этой программы также была проведена оптимизация геометрии с использованием силового поля молекулярной механики MM+. Молекулярный докинг осуществлялся посредством программы Molegro Virtual Docker 6.0.1. Получение N-ацильных производных 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида осуществлялось взаимодействием 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида с избытком соответствующего ангидрида в условиях кислотного катализа.

Результаты. По результатам молекулярного докинга можно судить о высоком сродстве всех моделируемых соединений к сайту связывания ГАМК_A- и AMPA-рецепторов. Согласно прогнозу, максимальную ГАМК-ергическую активность следует ожидать у (N-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетил]-бутирамида. N-ацильные производные 2-оксо-1-пирролидина-ацетамида образуют более устойчивый комплекс с аминокислотными остатками Arg207, Phe200, Thr202, Tyr97, Tyr157, Tyr205 и Phe65 сайта связывания ГАМК ГАМК_A-рецептора, чем молекула ГАМК. По величине минимальной энергии взаимодействия N-ацильные производные 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида превосходят целый ряд известных лигандов, таких, как ГАМК, пирацетам, анипирацетам, пикамилон и прамирацетам. Также исследуемые соединения показали высокое сродство к сайту связывания AMPA-рецептора. Соединением-лидером также является соединение PirBut, как и в случае с ГАМК_A-рецептором.

Заключение. Молекулярное моделирование взаимодействия лигандов с активным сайтом связывания гамма-аминомасляной кислоты ГАМК_A-рецептора методом молекулярного докинга показало, что все виртуальные N-ацильные производные 2-оксо-1-пирролидина-ацетамида по активности могут превышать целый ряд ноотропных лекарственных препаратов. В ходе молекулярного конструирования разработана методика прогнозирования глутаматергической активности для производных 2-пирролидона. Она позволяет предположить значительную ноотропную активность для амидов N-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида.

Ключевые слова: 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамид; N-ацильные производные; ГАМК_A-рецептор; AMPA-рецептор; ноотропы; молекулярное конструирование; молекулярный докинг; структурная фармакология, QSAR

Список сокращений: ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ЦНС – центральная нервная система; БАС – биологически активные соединения; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; IC50 – концентрация полумаксимального ингибирования

Для цитирования: И.П. Кодониди, А.С. Чиряпкин, Д.Е. Творовский. Молекулярное конструирование N-ацильных производных 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида, обладающих ГАМК-ергической и глутаматергической активностями. *Фармация и фармакология*. 2021;9(1):84-97. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-84-97

© И.П. Кодониди, А.С. Чиряпкин, Д.Е. Творовский, 2021

For citation: I.P. Kodonidi, A.S. Chiriapkin, D.E. Tworowski. Molecular Design of N-acyl derivatives of 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-acetamide with GABA-ergic and glutamatergic activities. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021;9(1):84-97. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-1-84-97

MOLECULAR DESIGN OF N-ACYL DERIVATIVES OF 2-(2-OXOPYRROLIDIN-1-YL)-ACETAMIDE WITH GABA-ERGIC AND GLUTAMATERGIC ACTIVITIES

I.P. Kodonidi¹, A.S. Chiriapkin¹, D.E. Tworowski^{2,3}

¹ Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – Branch of Volgograd State Medical University
11, Kalinin Ave., Pyatigorsk, Russia, 357532

² The Weizmann Institute of Science, Department of Structural Biology
234 Herzl Street, Rehovot, Israel, 7610001

³ Bar-Ilan University, Cancer Genomics and BioComputing of Complex Diseases Lab
Azrieli Faculty of Medicine
8 Henrietta Szold St, Safed, Israel, 1311502

E-mail: alexey.chiriapkin@yandex.ru

Received 20 Nov 2020

Accepted 22 Feb 2021

The first of the most successfully implemented nootropic drugs in medical practice is piracetam, which should be attributed to cyclic derivatives of gamma-aminobutyric acid. The production of new piracetam derivatives with high nootropic activity is a promising direction in the development of new neuroprotective drugs.

The aim of the study is to predict GABA-ergic and glutamatergic activities of N-acyl derivatives of 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-acetamide by a molecular docking method through the energy analysis of interaction of modeled structures with GABA_A and AMPA receptors with their subsequent targeted synthesis.

Materials and methods. The objects of the research are new N-acyl derivatives of 2-oxo-1-pyrrolidineacetamide and a virtual model of the GABA_A receptor of the *Homo sapiens* organism with the identification code 6D6U and a three-dimensional model of the AMPA-receptor of the *Rattus norvegicus* organism with the identification code 3LSF from the RCSB PDB database. The simulated compounds were designed in the HyperChem 8.0.8 program. This program was also used to optimize geometry using the force field of molecular mechanics MM+. Molecular docking was carried out using the Molegro Virtual Docker 6.0.1 program. The preparation of N-acyl derivatives of 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-acetamide was carried out by the interaction of 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-acetamide with an excess of the corresponding anhydride under conditions of acid catalysis.

Results. Based on the results of molecular docking, a high affinity of all simulated compounds for the binding site of GABA_A and AMPA receptors can be estimated. According to the predict, the maximum GABA-ergic activity should be expected for (N-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-acetyl]-butyramide. N-acyl derivatives of 2-oxo-1-pyrrolidineacetamide form a more stable complex with amino acid residues Arg207, Phe200, Thr202, Tyr97, Tyr157, Tyr205 and Phe65 of the GABA_A receptor binding site than the GABA molecule. In terms of the minimum interaction energy, the N-acyl derivatives of 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-acetamide are superior to a number of known ligands such as GABA, piracetam, anipiracetam, picamilon and pramiracetam. The tested compounds have also shown a high affinity for the binding site of the AMPA receptor. The leader compound is also the compound PirBut, as in the case of the GABA_A receptor.

Conclusion. Molecular modeling of the ligands interaction with the active binding site of gamma-aminobutyric acid of the GABA_A receptor by molecular docking showed that all virtual N-acyl derivatives of 2-oxo-1-pyrrolidineacetamide can exceed a number of nootropic drugs by activity. In the course of molecular design, a method for predicting a glutamatergic activity for 2-pyrrolidone derivatives has been developed. It suggests a significant nootropic activity for N-[2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-acetamide amides.

Keywords: 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)-acetamide; N-acyl derivatives; GABA_A receptor; AMPA receptor; nootropics; Molecular design; molecular docking; structural pharmacology; QSAR

Abbreviations: GABA – gamma-aminobutyric acid; CNS – central nervous system; BAC – biologically active compound; BBB – blood-brain barrier; IC50 – The half maximal inhibitory concentration.

ВВЕДЕНИЕ

Современный уровень заболеваний, связанных с эмоциональным статусом человека, свидетельствует об актуальности систематического поиска высокоэффективных соединений для лечения нарушений в работе центральной нервной системы (ЦНС). Для этой цели широко используются лекарственные средства, оказывающие нейропротекторное действие на высшие интегративные функции головного мозга, а также

повышающие резистентность нейронов к агрессивным эндогенным и экзогенным воздействиям. Одной из успешно и широко применяемых в медицине групп таких препаратов являются ноотропы. Они улучшают умственную деятельность, стимулируют память и другие когнитивные процессы центральной нервной системы, а также повышают устойчивость нервных клеток к воздействию гипоксии, интоксикации и посттравматических состояний головного мозга [1].

Важным преимуществом ноотропных лекарственных средств является их низкая токсичность и совместимость с препаратами других фармакологических групп, воздействующих на ЦНС, а также практически полное отсутствие нежелательных побочных эффектов [2].

Ноотропы стимулируют нейрональные процессы, обмен нуклеиновыми кислотами, белками, повышают продукцию аденозинтрифосфата, улучшают процессы проникновения глюкозы через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и её дальнейшую утилизацию в различных отделах головного мозга [3].

Для поиска новых биологически активных соединений (БАС), влияющих на ГАМК-ергическую и/или на глутаматергическую системы, целесообразно комбинировать различные методы молекулярного моделирования. Так, например, логико-структурный анализ баз данных молекул известных лигандов позволяет выявить общие структурные фрагменты («фармакофоры»), ответственные за проявление прогнозируемого вида активности. Сочетание методов конформационного анализа и молекулярного докинга позволяет выявить энергетически выгодное расположение лигандов в активном центре белковой мишени и судить о силе и направленности фармакологического эффекта.

ЦЕЛЬ. Прогноз ГАМК-ергической и глутаматергической активности N-ацилпроизводных 2-(2-оксипирролидин-1-ил)-ацетамида с помощью анализа энергии взаимодействия моделируемых структур с ГАМК_A- и AMPA-рецепторами методом молекулярного докинга с последующим их целенаправленным синтезом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оптимизация пространственного строения исследуемых структур осуществлялась методом молекулярной механики MM+ с использованием программы HyperChem 8.0.8 [4]. Моделирование лиганд-рецепторного взаимодействия с участком связывания γ -аминомасляной кислоты ГАМК_A-рецептора и активного сайта AMPA-рецептора проводилось методом молекулярного докинга посредством программы Molegro Virtual Docker 6.0.1, с использованием алгоритма молекулярных вычислений – MolDockScore. Программой Molegro Virtual Docker 6.0.1 [5] осуществлено моделирование 300 наиболее стабильных конформаций исследуемых веществ в активном центре ГАМК_A-рецептора и AMPA-рецептора со сферой моделирования 12 нм. Для изучения энергетических составляющих пространственно-конформационных взаимодействий N-ацильных производных 2-(2-оксипирролидин-1-ил)-ацетамид с участком связывания γ -аминомасляной кислоты использована пространственная структура комплекса белок-лиганд с идентификационным кодом 6D6U [6], в случае использования AMPA-рецептора – 3LSF [7]. Используемые для моделирования лиганд-рецепторные комплексы представлены в базе данных RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>).

Молекулярный докинг на ГАМК_A-рецептор

Биологической мишенью докинга является ГАМК_A-рецептор из семейства Cys-петлевых рецепторов, содержащих дисульфидные связи между двумя остатками цистеина. Все описанные ГАМК-рецепторы являются полиморфными белковыми образованиями, их структура во многом зависит от их локализации в тканях организма. Согласно современной классификации ГАМК-рецепторы подразделяются на две группы – ионоформные рецепторы типа ГАМК_A/ГАМК_C и метаботропные рецепторы ГАМК_B [8].

Супрамолекулярная структура ГАМК_A-рецептора представляет собой гетеропентамерный гликопротеиновый комплекс. В структуру ионотропного рецептора могут входить 7 типов субъединиц: α , β , γ , δ , ϵ , π и θ . В свою очередь, α субъединица представлена 6 изоформами, β и γ включает по 3 изоформы, остальные типы субъединиц в ГАМК_A-рецепторе имеют по 1 изоформе. В головном мозге млекопитающих ГАМК_A-рецептор является пентамером, который образован двумя α - и β -субъединицами и одной γ -субъединицей (рис. 1) [9]. Каждая субъединица ионотропного канала имеет третичную структуру, которая представлена порядком 400 аминокислотными остатками. Субъединица включает в себя N-концевой экстрацеллюлярный домен и 4 трансмембранных домена M1, M2, M3 и M4, которые имеют структурную организацию в виде α -спиралей. Именно N-концевой домен располагает многочисленными местами для связывания различных лигандов, которые могут быть представлены γ -аминомасляной кислотой, бензодиазепинами, барбитуратами, нейрональными гормонами [10]. Предполагается, что трансмембранные домены M2 и M3 принимают участие в связывании лигандов и модуляции ионного канала [11].

Молекулярный докинг на AMPA-рецептор

Ранее исследователи установили, что аминокислоты P494, S497, S754, S729, D760, Y424 и N764 ответственны за процесс положительной аллостерической модуляции AMPA-рецептора. При этом молекула пирacetама может занимать три фармакологически активных расположения в сайте связывания AMPA-рецептора. Данные пространственные расположения молекул пирacetама находятся в непосредственной близости друг от друга. В первом случае молекула пирacetама образует связи с аминокислотами P494, S497 и S754, а во втором случае, вступает во взаимодействие с аминокислотами D760 и Y424, но также происходит связывание с аминокислотой S729. При этом первое и второе расположение молекулы пирacetама является взаимоисключающим. В третьем случае, молекула пирacetама взаимодействует с аминокислотами S729, D760 и N764 [7]. Таким образом, только две молекулы пирacetама могут одновременно занимать фармакологически активные расположения в сайте связывания AMPA-рецептора.

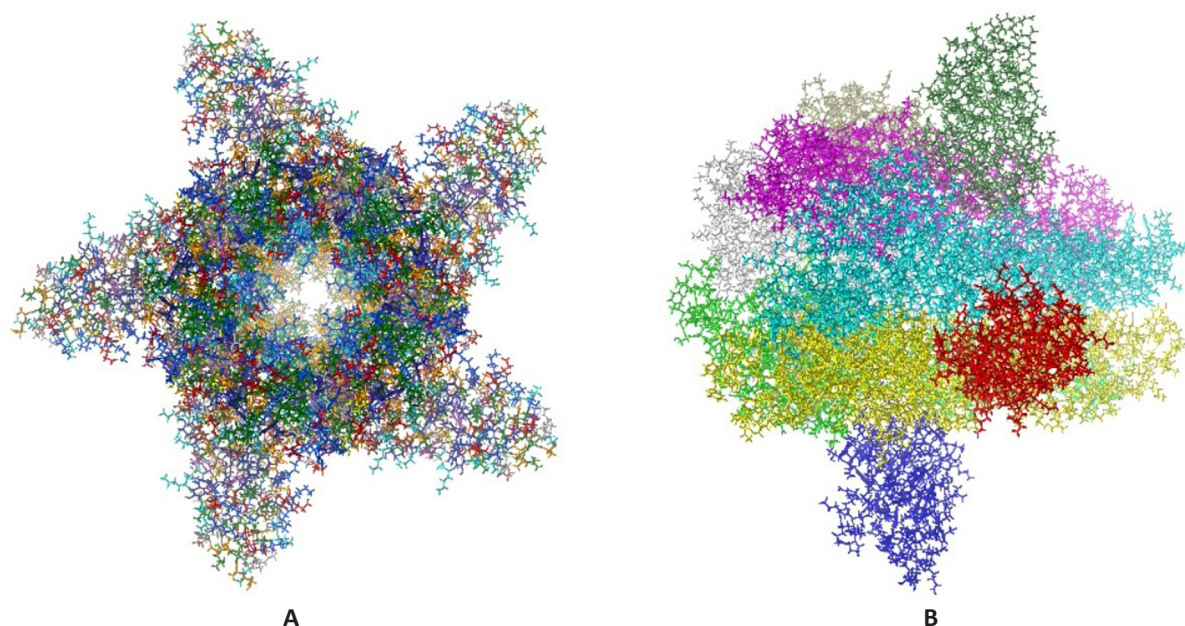


Рисунок 1 – Молекулярная структура ГАМК_A-рецептора

Примечание: А – горизонтальное расположение ГАМК_A-рецептора в плоскости; В – вертикальное

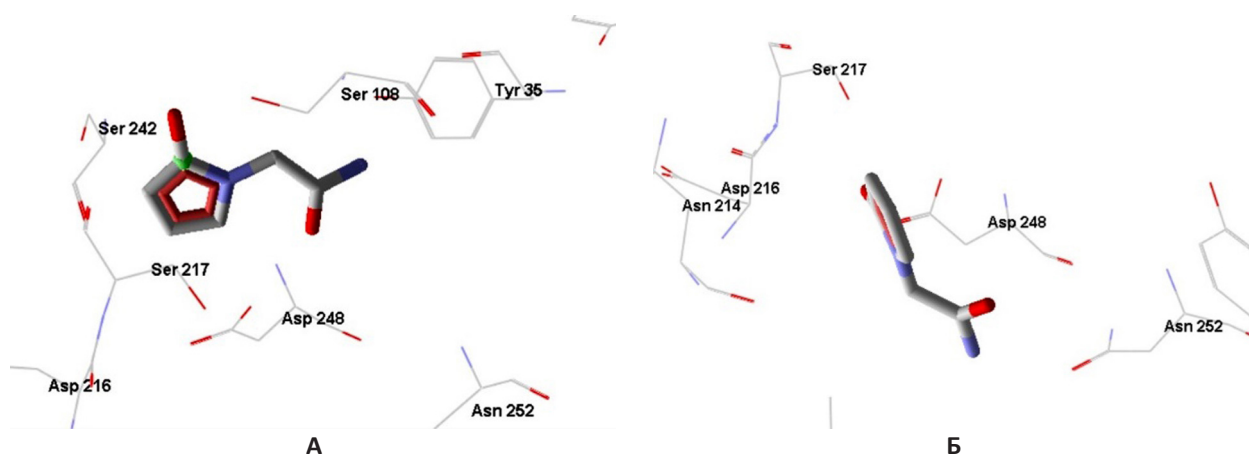
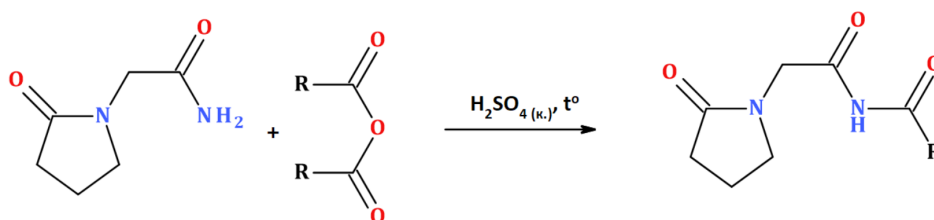


Рисунок 2 – Расположение молекулы пирацетама в сайте связывания AMPA-рецептора в белок-лигандном комплексе 3LSF

Примечание: А – второй вариант расположения; В – третий вариант расположения.



R = CH₃ (PirAc); C₂H₅ (PirPr); C₃H₇ (PirBut)

Рисунок 3 – Синтез N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида

Таблица 1 – Структурные формулы лигандов из базы данных Binding DB с советующими им показателями K_i

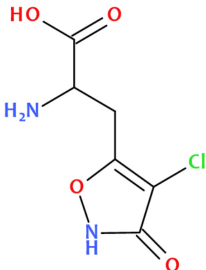
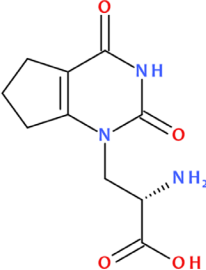
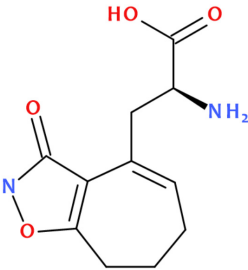
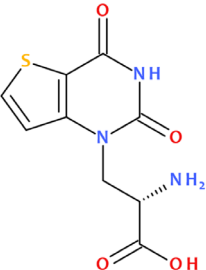
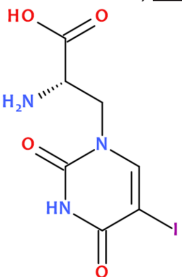
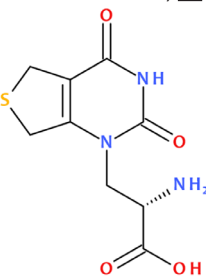
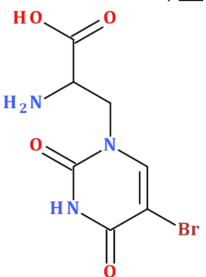
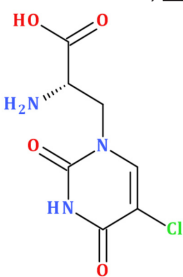
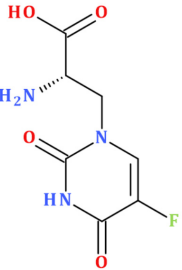
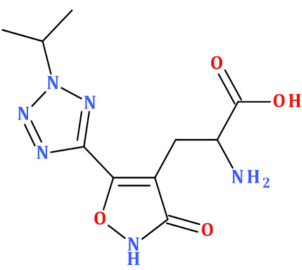
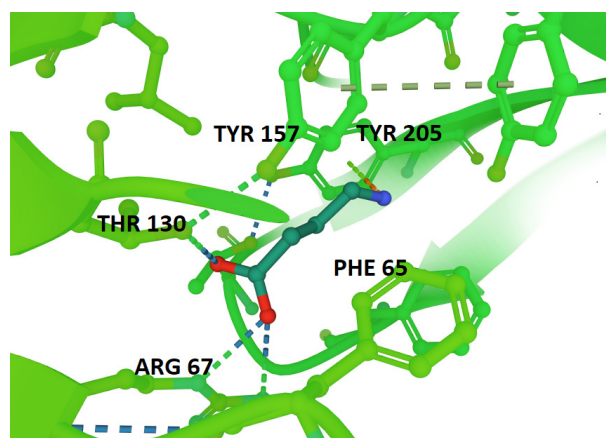
Код лиганда, структурная формула лиганда, K_i нМ	Код лиганда, структурная формула лиганда, K_i нМ	Код лиганда, структурная формула лиганда, K_i нМ	Код лиганда, структурная формула лиганда, K_i нМ
BDBM50128264, <u>370</u> 	BDBM50107595, <u>218</u> 	BDBM50126764, <u>175</u> 	BDBM50252922, <u>112</u> 
BDBM50060627, <u>105</u> 	BDBM50252920, <u>80</u> 	BDBM50252873, <u>61</u> 	BDBM50060632, <u>45</u> 
BDBM50060635, <u>4</u> 	BDBM50166287, <u>2.9</u> 		

Таблица 2 – Величина минимального значения
лиганд-рецепторного взаимодействия
прогнозируемых лигандов в активном центре
ГАМК_A-рецептора

Лиганд	Минимальная энергия образования лиганд-рецепторного комплекса, ккал/моль
ГАМК	-71.708
Пирацетам	-86.509
PirAc	-88.691
PirPr	-95.354
PirBut	-95.507
Анирацетам	-81.509
Фонтурацетам	-97.105
Фенибут	-94.692
Пикамилон	-78.629
Прамирацетам	-76.046

Рисунок 4 – Расположение молекулы
γ-аминомасляной кислоты в активном центре
ГАМК_A-рецептора

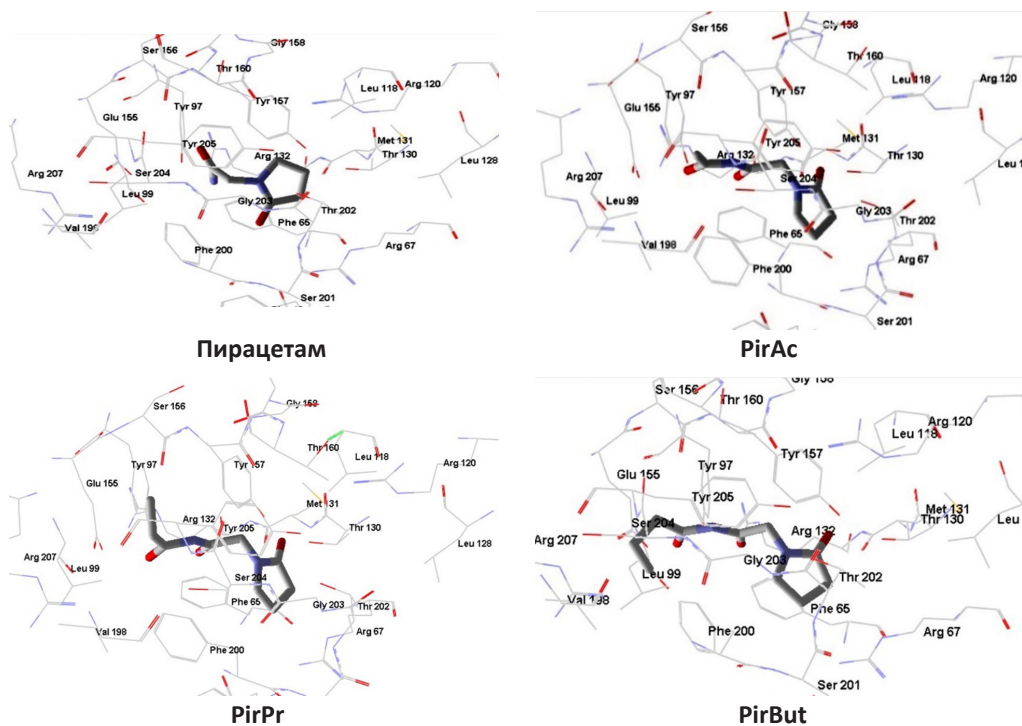


Рисунок 5 – Расположение пирацетама и его N-ацильных производных в активном центре ГАМК_A-рецептора по результатам молекулярного докинга

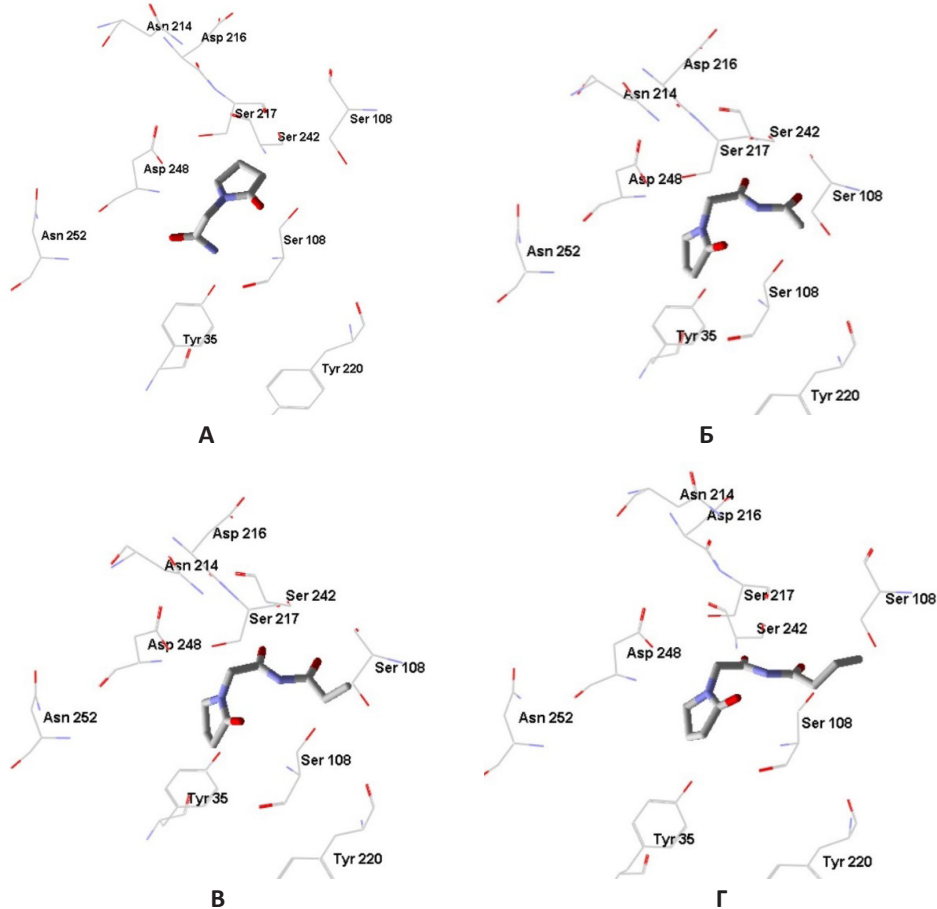


Рисунок 6 – Расположение лигандов в сайте связывания АМРА-рецептора по результатам молекулярного докинга

Примечание: А – пирацетам; Б – PirAc; В – PirPr; Г – PirBut

**Таблица 3 – Энергия образования связей лигандов
с аминокислотами Thr 130, Arg 67, Tyr 205, Tyr 157 и Phe65 в ккал/моль**

Лиганды	Обозначение аминокислоты		Сумма	Обозначение аминокислоты			Сумма
	Thr 130	Arg 67		Tyr 205	Tyr 157	Phe 65	
ГАМК	-3.402	-11.652	<u>-15.054</u>	-6.693	-8.628	-8.315	<u>-23.635</u>
Пирацетам	-3.295	-3.771	<u>-7.066</u>	-15.209	-17.001	-8.056	<u>-40.266</u>
PirAc	-3.126	-7.932	<u>-11.058</u>	-18.353	-10.854	-12.668	<u>-41.875</u>
PirPr	-3.387	-7.281	<u>-10.669</u>	-16.311	-12.056	-12.136	<u>-40.504</u>
PirBut	-3.045	-7.515	<u>-10.559</u>	-10.936	-15.734	-10.192	<u>-36.862</u>
Анирацетам	-2.707	-6.371	<u>-9.077</u>	-17.433	-16.844	-9.811	<u>-44.089</u>
Фонтурацетам	-0.501	-12.521	<u>-13.022</u>	-23.481	-16.458	-14.223	<u>-54.162</u>
Фенибут	-1.416	-9.197	<u>-10.614</u>	-26.125	-12.417	-11.563	<u>-50.105</u>
Пикамилон	-7.555	-3.325	<u>-10.880</u>	-25.993	-10.147	-13.068	<u>-49.207</u>
Прамирацетам	-2.281	-7.117	<u>-9.399</u>	-17.954	-14.522	-10.145	<u>-42.620</u>

**Таблица 4 – Расчетные энергии взаимодействия исследуемых соединений с остатками аминокислот
Thr 130, Arg 67, Tyr 205, Tyr 157, Arg 207, Glu 155, Phe 200, Thr 202, Tyr 97, Asp 44 и Leu 118 в ккал/моль**

Аминокислота	ГАМК	Пирацетам	PirAc	PirPr	PirBut
Arg 207	0.561	–	-0.590	-2.436	-3.291
Glu 155	-1.881	-1.524	-2.67262	-0.83446	-0.998
Phe200	-5.189	-13.994	-11.515	-10.532	-16.502
Thr 202	-4.137	-5.205	-8.562	-7.454	-8.294
Tyr 97	-1.231	-7.239	-4.117	-5.967	-4.487
Tyr 157	-8.628	-17.001	-10.854	-12.056	-15.734
Tyr 205	-6.693	-15.209	-18.353	-16.311	-10.936
Arg 67	-11.652	-3.771	-7.933	-7.281	-7.515
Asp 44	0.718	–	–	–	–
Leu 118	-1.989	-1.795	-1.951	-1.887	-1.954
Thr 130	-3.40186	-3.295	-3.125	-3.387	-3.045

**Таблица 5 – Минимальное значение энергии взаимодействия лигандов
с сайтом связывания AMPA-рецептора**

Лиганд	Минимальная энергия лиганд-рецепторного взаимодействия, ккал/моль
пирацетам	-80.3646
PirAc	-94.9684
PirPr	-101.0150
PirBut	-107.0790

**Таблица 6 – Энергии взаимодействия исследуемых соединений с аминокислотами сайта связывания
AMPA-рецептора в ккал/моль**

Аминокислоты	Пирацетам	PirAc	PirPr	PirBut
Asp 248	-8.6384	-7.0767	-7.2909	-7.1325
Leu 247	-17.2258	-10.5279	-10.946	-10.5261
Lys 251	-3.2265	-3.7261	-4.2831	-3.9035
Met 107	-7.8311	-14.4516	-15.6796	-14.981
Phe 106	-2.7516	-11.6726	-12.144	-11.9543
Pro 105	-0.9851	-7.7395	-10.1021	-12.8108
Ser 108	-0.6031	-9.5983	-10.9815	-11.098
Ser 242	-4.3652	-6.5524	-6.1867	-6.4454
Tyr 35	-3.6829	-1.7938	-2.3966	-1.9694
Asp 216	-0.3789	–	–	–
Lys 218	-1.24	-2.8374	-3.687	-6.3321
Ser 217	-7.1949	-11.9722	-11.3445	-12.6389
Сумма	-58.124	-87.9485	-95.042	-99.792

Таблица 7 – Значение энергии взаимодействия лигандов из базы данных Binding Database с аминокислотами Ser 217 и Asp 248 сайта связывания AMPA-рецептора

Код лиганда согласно базе данных bindingdb.org	K _i , нМ	Энергия взаимодействия с Ser 217, ккал/моль	Энергия взаимодействия с Asp 248, ккал/моль	Сумма энергии, ккал/моль
BDBM50128264	370	-10.4842	-1.3701	-11.8543
BDBM50107595	218	-15.0233	-2.2196	-17.2429
BDBM50126764	175	-13.3183	-5.1289	-18.4472
BDBM50252922	112	-18.9924	-4.4265	-23.4189
BDBM50060627	105	-14.7070	-4.4979	-19.2049
BDBM50252920	80	-17.1936	-2.4128	-19.6064
BDBM50252873	61	-15.8562	-5.0815	-20.9377
BDBM50060632	45	-14.1395	-7.0648	-21.2043
BDBM50060635	4	-14.2827	-7.0615	-21.3442
BDBM50166287	2.9	-20.0334	-6.1673	-26.2007

Таблица 8 – Прогнозируемое значение биологической активности N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида

лиганд	Энергия взаимодействия с Ser 217, ккал/моль	Энергия взаимодействия с Asp 248, ккал/моль	Суммарная энергия, ккал/моль	K _i прогнозируемое, нМ
пирацетам	-7.1949	-8.6384	-15.8333	224.3759
PirAc	-11.9722	-7.0767	-19.0489	140.6609
PirPr	-11.3445	-7.2909	-18.6354	151.4260
PirBut	-12.6389	-7.1325	-19.7714	121.8514

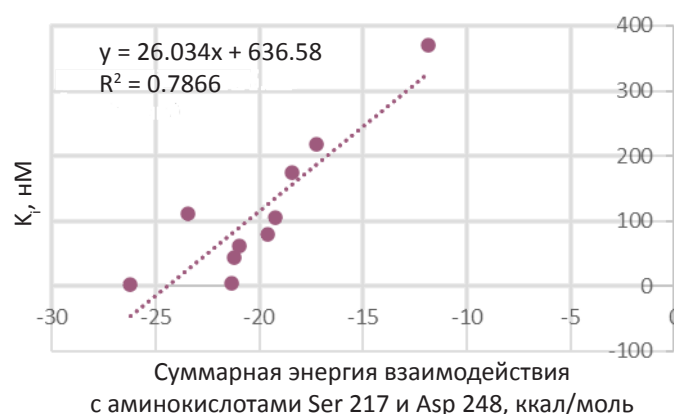


Рисунок 7 – Точечная диаграмма линейной зависимости между значением константы ингибирования и суммарной энергии взаимодействия лигандов с аминокислотами Ser 217 и Asp 248 сайта связывания AMPA-рецептора

В проведенном исследовании выбрано второе расположение пирацетама в сайте связывания AMPA-рецептора, а аминокислоты S729, D760, Y424 и N764 обозначены как Ser 217, Asp 248, Tyr 35 и Asn 252 соответственно. Два возможных одновременных варианта расположения молекулы пирацетама в сайте связывания AMPA-рецептора в белок-лигандном комплексе 3LSF представлены на рисунке 2.

Для оценки сродства низкомолекулярных соединений к сайту связывания белковой мишени может быть использован показатель константы ингибирования (K_i). С целью выработки методики прогнозирования биологической активности исследованных соединений в отношении AMPA-рецептора были использованы 10 структурных формул и соответствующие им значения K_i для организма *Rattus norvegicus*,

которые были приведены в базе данных Binding Database (<https://www.bindingdb.org/bind/index.jsp>) (табл. 1).

Объекты молекулярного конструирования

В качестве лигандов для молекулярного конструирования ГАМК-ергических и глутаматергических БАС и последующего синтеза, выбраны N-ацилзамещенные 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида (пирацетама), а именно N-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетил]-ацетамид (PirAc), N-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетил]-пропионамид (PirPr) и N-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетил]-бутирамид (PirBut).

Синтез N-ацилпроизводных 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида осуществляли по следующей методике:

Суспензию (0,01 моль) 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамида растворяли в избытке соответствующего ангидрида при температуре 70–80°C и перемешивали. Затем прибавляли 0,1 мл концентрированной серной кислоты. Прохождение реакции ацилирования контролировали методом тонкослойной хроматографии. Целевой продукт выделяли из охлажденной реакционной среды диэтиловым эфиром. Перекристаллизацию вещества осуществляли из этилового или изопропилового спирта (рис 3.) [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Молекулярный докинг на ГАМК_A-рецептор

Изучение лиганд-рецепторного комплекса 6D6U, показало, что γ-аминомасляная кислота образует две водородные связи с аминокислотами Thr 130 и Arg 67 и вступает в гидрофобные взаимодействия с Tyr 205, Tyr 157 и Phe 65 активного сайта ГАМК(A)-рецептора (рис. 4).

На рисунке 5 представлены результаты молекулярного докинга оптимизированных конформаций пирацетама и его N-ацильных производных в активном сайте ГАМК_A-рецептора.

Из результатов молекулярного докинга видно (таблица 2), что все N-ацильные производные 2-(2-оксопирролидин-1-ил)ацетамида по величине минимальной энергии взаимодействия превосходят целый ряд известных лигандов, таких, как ГАМК, пирацетам, анипирацетам, пикамилон и прамирацетам. Рассчитанные энергии также сопоставимы с энергией взаимодействия фенибута, но уступают фонтурацетаму. Из значений усредненной энергии взаимодействия с активным сайтом ГАМК_A-рецептора следует, что PirAc, PirPr и PirBut среди исследуемых структур обладают наибольшим сродством к ГАМК_A-рецептору.

Дальнейшее изучение лиганд-рецепторного взаимодействия заключалось в сравнении энергии водородных связей и гидрофобных взаимодействий. Энергия водородных связей с аминокислотами Thr 130 и Arg 67 показывает, что более устойчивую во-

дородную связь исследуемые лиганды образуют с остатком Arg 67. Наиболее прочные водородные связи могут образовывать ГАМК и фонтурацетам. По суммарной энергии водородных связей им уступают PirAc, PirPr и PirBut, однако все эти лиганды по величинам энергий превосходят модифицированный препарат – пирацетам (табл. 3). У остальных соединений данная энергия сопоставима с аналогичными энергиями N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида. Рассчитанные энергии гидрофобных взаимодействий с остатками аминокислот Tyr 205, Tyr 157 и Phe 65 свидетельствуют о том, что моделируемые структуры характеризуются более высокими значениями энергий взаимодействия по сравнению с ГАМК. Однако эти величины соизмеримы с таковыми для пирацетама, анирацетама и прамипирацетама, но уступают фонтурацетаму, фенибуту и пикамилону. Эти результаты можно объяснить структурной особенностью фонтурацетама, фенибута и пикамилон, а именно присутствием в их строении объемных ароматических фрагментов. В молекулах фонтурацетама и фенибута содержится бензойное кольцо, а в пикамилоне – пиридиновая гетероциклическая система.

Экспериментальные данные рентгеноструктурного анализа комплекса ГАМК_A-рецептора с молекулой γ-аминомасляной кислоты [6] позволили увеличить количество аминокислотных остатков, участвующих в образовании лиганд-рецепторного комплекса. К ранее рассмотренным аминокислотным остаткам следует добавить фрагменты Arg 207, Glu 155, Phe 200 Thr 202, Tyr 97, Asp 44 и Leu 118. Сравнительный анализ расчетных энергетических характеристик связывания ГАМК, пирацетама и его модифицированных производных (таблица 4) позволил предположить, что N-ацильные производные 2-оксо-1-пирролидинацетамида образуют более устойчивый комплекс с аминокислотными остатками Arg 207, Phe 200, Thr 202, Tyr 97, Tyr 157, Tyr 205 и Phe 65, чем молекула ГАМК. Энергия взаимодействия конструированных структур с остатком Arg 67 ниже по сравнению с ГАМК, а по аминокислотам Leu 118 и Thr130 результаты соизмеримые. С остатком Glu 155 у PirAc наблюдается более сильное взаимодействие, чем у PirPr и PirBut. Аминокислота активного центра ГАМК_A-рецептора Asp 44 не участвует во взаимодействии с пирацетамом и его модификациями, однако следует отметить, что и молекула ГАМК образует с ней слабое взаимодействие. Таким образом, PirAc, PirPr и PirBut обладают большим сродством к активному центру ГАМК_A-рецептора по сравнению с молекулой ГАМК и препаратом пирацетамом.

Молекулярный докинг на AMPA-рецептор

По результатам молекулярного докинга в программе Molegro Virtual Docker 6.0.1 были установлены наиболее энергетически выгодные расположения

N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидина-цетамида в сайте связывания AMPA-рецептора. На рисунке 6 приведены примеры расположения исследуемых соединений с минимальной энергией взаимодействия с аминокислотами сайта связывания AMPA-рецептора. На данном рисунке обозначены главные аминокислоты, которые задействованы в реализации активирующего действия на рецептор: Ser 217, Asp248, Tyr 35 и Asn 252.

Минимальное значение энергии взаимодействия лигандов с сайтом связывания AMPA-рецептора представлены в таблице 5. Из полученных результатов следует, что все три N-ацильные производные 2-оксо-1-пирролидинацетамида обладают большим сродством к сайту связывания ионотропного глутаматного рецептора, чем молекула пиретама. При этом, наиболее энергетически выгодное расположение занимает PirBut, затем по энергии взаимодействия с сайтом связывания AMPA-рецептора следуют молекулы PirPr и PirAc соответственно.

С использованием белок-лигандного комплекса 3LSF было установлено, что молекула пиретама помимо Ser 217, Asp248, Tyr 35 и Asn 252 также вступает во взаимодействия со следующими аминокислотами активного центра AMPA-рецептора: Leu 247, Lys 251, Met 107, Phe 106, Pro 105, Ser 108, Ser 242, Asp 216 и Lys 218. Энергии взаимодействия молекулы пиретама с аминокислотами сайта связывания AMPA-рецептора были получены из белок-лигандного комплекса 3LSF согласно уже установленному рентгеноструктурному анализу фармакологически активного расположения данного вещества. При этом было использовано второе расположение молекулы пиретама, где не происходит образование связей с Asn 252 (рис. 2А). Энергии взаимодействия PirAc, PirPr и PirBut с аминокислотным окружением сайта связывания AMPA-рецептора получили, используя молекулярный комплекс с минимальной энергией лиганд-рецепторного взаимодействия. Из приведенных в таблице 6 результатов исследования следует, что N-ацильные производные 2-оксо-1-пирролидинацетамида превосходят молекулу пиретама по энергии взаимодействия с аминокислотами Met 107, Phe 106, Pro 105, Ser 108, Ser 242, Lys 218 и Ser 217. По аминокислотам Asp 248, Lys 251 и Tyr 35 исследуемые вещества имеют небольшую разницу энергии взаимодействия по сравнению с молекулой пиретама (максимальная разница составляет -1.8891 ккал/моль у PirAc с Tyr 35), а с аминокислотой Leu 247 наблюдается снижение энергии взаимодействия. PirAc, PirPr, PirBut не вступают во взаимодействие с аминокислотой Asp 216, но и сама молекула пиретама образует с данной аминокислотой очень слабую связь (-0.3789 ккал/моль).

Для прогнозирования биологической активности N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида была разработана методика расчета

ноотропной биологической активности методом молекулярного докинга с использованием программы Molegro Virtual Docker 6.0.1. По результатам молекулярного докинга лигандов, приведенных в базе данных Binding Database (<https://www.bindingdb.org/bind/index.jsp>), с сайтом связывания AMPA-рецептора для каждого лиганда был осуществлен выбор лиганд-рецепторного комплекса с наименьшей энергией MolDock Score взаимодействия. Для выбранных расположений низкомолекулярных соединений было осуществлено изучение энергии образования связей с аминокислотами Ser 217 и Asp 248 сайта связывания AMPA-рецептора, ответственных за реализацию фармакологического действия. Результаты проведенного исследования приведены в таблице 7.

С целью определения зависимости между суммарной энергией взаимодействия лигандов с аминокислотами Ser 217 и Asp 248 сайта связывания AMPA-рецептора и соответствующих им значений константы ингибирования была построена точечная диаграмма. В результате была получена линейная математическая зависимость (рис. 7.) между значением константы ингибирования и суммарной энергии взаимодействия выбранных лигандов с аминокислотами Ser 217 и Asp 248 сайта связывания AMPA-рецептора: $Y=26,034x+636,5$. В данной математической зависимости величине Y соответствует значение константы ингибирования, а величине X – суммарная энергия взаимодействия исследуемых лигандов с аминокислотами Ser 217 и Asp 248 сайта связывания AMPA-рецептора.

Для оценки достоверности полученной математической зависимости между значением константы ингибирования и суммарной энергии взаимодействия выбранных лигандов с аминокислотами Ser 217 и Asp 248 сайта связывания AMPA-рецептора был осуществлен расчет коэффициента достоверности аппроксимации и значения среднеквадратического отклонения. Коэффициент достоверности аппроксимации был получен с помощью программы Microsoft Excel и составляет 0.7866. Расчет среднеквадратического отклонения производился по формуле:

$$CKO = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \Delta K_i^2}$$

где: CKO – среднеквадратического отклонение; N – количество лигандов; ΔK_i – разница между K_i , рассчитанного по выведенной линейной математической зависимости; K_i – коэффициент ингибирования, взятый из базы данных Binding Database.

Среднеквадратическое отклонение составляет 49.15237. Таким образом, по полученным значениям коэффициента достоверности аппроксимации и среднеквадратического отклонения можно говорить о приемлемой точности расчета линейной зависимости константы ингибирования от суммарной энергии

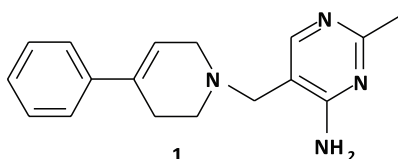
взаимодействия лигандов с аминокислотами Ser 217 и Asp 248 сайта связывания AMPA-рецептора.

По разработанной методике был осуществлен прогноз биологической активности N-ацетил-2-(2-оксиклопентил)-ацетамида (PirAc), N-пропаноил-2-(2-оксиклопентил)-ацетамида (PirPr) и N-бутаноил-2-(2-оксиклопентил)-ацетамида (PirBut) в отношении AMPA-рецептора (табл. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

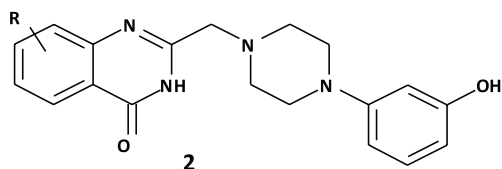
Фармакологическое действие ноотропных препаратов связано с их действием на работу ГАМК-ергической, моноаминергической, холинергической и глутаматергической нейромедиаторных систем головного мозга [13].

Помимо вовлечения в ноотропную активность рецепторов ГАМК и метаболитных глутаматных рецепторов (mGluR), с ноотропным действием также связано влияние на другие рецепторы, сопряженные с G-белком (GPCR) [14]. В частности, производное пиримидина Ro10-5824 (1) проявляет выраженный ноотропный эффект, являясь агонистом дофаминовых рецепторов D4. Активация рецепторов этого типа связана, с усилением когнитивных функций мозга, таких, как способность к обучению, познавательная активность и т.д. [15].



Антиоксидантное действие некоторых ноотропов объясняется тем, что их молекулы способны ингибировать образование свободных радикалов и процессы перекисного окисления липидов [16].

В работе [17] на примере производных (3H)-хиназолин-4-она была показана возможность направленного комбинирования различных фармакофоров в одной молекуле с целью усиления фармакологической активности.



Так, например, были синтезированы производные хиназолинона (2), в которых способность к активации мозговых рецепторов дофамина (тип D4) сочетается с антиоксидантным действием благодаря присутствию фенольного гидроксильного фрагмента (гидрокси-фенильного фрагмента). Было показано [17], что одним из наиболее полезных проявлений такой комбинации является усиление кровотока в микроциркуля-

торном русле и, как следствие, улучшение периферического кровообращения.

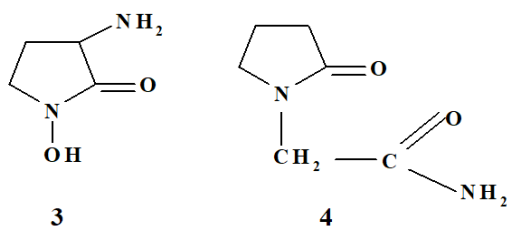
Таким образом, обладая возможностью одновременного воздействия на различные фармакологические механизмы, ноотропные лекарственные средства являются незаменимой группой в современном арсенале средств, применяемых в терапии нарушений деятельности высшей нервной системы человека.

Одним из перспективных направлений создания новых лекарственных препаратов является модификация структуры известных лекарственных средств или эндогенных биологически активных соединений. В этом отношении пристальное внимание привлекают нейроактивные аминокислоты: ГАМК, глутаминовая кислота, таурин и др., оказывающие влияние на нейрональные процессы головного мозга [18].

Показана значимая роль ГАМК, как тормозного нейромедиатора во взаимосвязи между различными функциями ЦНС, влиянием на гормональный гомеостаз и деятельность сердечно-сосудистой системы [19]. Доказано, что первые метаболиты ГАМК влияют на прохождение кетоглутаратдегидрогеназной стадии цикла Кребса. Соответственно ГАМК-ергическая система, участвуя в метаболических процессах, позволяет защищать организм в случае возникновения экстремальных состояний, связанных с различными видами гипоксии. Подтверждено влияние ГАМК на протекание окислительного фосфорилирования, участие в метаболизме глюкозы и как следствие в регуляции осмотических процессов, а это приводит к проявлению антигипоксического и антиоксидантного действия [20].

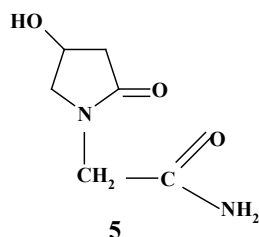
В процессе поиска биологически активных соединений, обладающих ноотропным действием, прогнозируется величина взаимодействия моделируемых соединений с ГАМК и NMDA рецепторами, в значительной мере отвечающих за процессы торможения и возбуждения ЦНС [21]. Оптимальная взаимосвязь между тормозными и возбуждающими системами нейротрансмиссии ЦНС обеспечивает нормальную деятельность головного мозга, вегетативных функций и метаболических процессов в организме, а нарушение баланса между этими системами приводит к различным патологическим состояниям [22]. Эти факты позволяют оценить актуальность, молекулярного конструирования и целенаправленного синтеза модифицированных структур ГАМК-ергических препаратов, обладающих церебропротекторными, антигипоксическими и ноотропными свойствами.

Циклические формы ГАМК – производные α -пирролидона – легче проникают через ГЭБ и в высоких дозах проявляют противосудорожную активность. Соединение 3-амино-1-гидрокси-1-пирролидинон-2 (3) обладает потенциальной возможностью для лечения заболеваний, связанных с экстрапирамидальными расстройствами.



Одним из самых удачных производных N-замещенных лактамов, синтезированных в лаборатории UCS (Бельгия), является 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамид (4). Препарат пирацетам обладает более высокой липофильностью, чем ГАМК, легче проходит через ГЭБ и оказывает влияние на корковые, подкорковые и транскаллозные реакции ЦНС [23].

В качестве структурного аналога пирацетама был синтезирован 2-(4-гидрокси-2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамид (5), являющийся лактамом 4-амино-3-оксимасляной кислоты (лекарственный препарат гамибетал).



Данный препарат и близкие по структуре соединения способны нормализовать процессы памяти и улучшать когнитивные свойства мозга [24].

На основании этих исследований сформировалось новое направление в области создания нейрофармакологических препаратов – целенаправленный поиск ГАМК-ергических соединений. На начальном этапе это направление представляло собой набор эмпирических методов, или, в лучшем случае, базировалось на логико-структурном подходе. Результаты современных исследований рентгеноструктурного и радиолигандного анализа лиганд-рецепторных комплексов достаточно достоверно описывает молекулярные механизмы синаптических процессов, что открывает дополнительные возможности для молекулярного конструирования ГАМК-ергических веществ *in silico*, посредством использования компьютерных методов моделирования [25].

Одной из белковых мишеней, с помощью которой реализуется фармакологическое действие ноотропных средств выступает AMPA-рецептор. Своё название данный рецептор получил в

честь избирательного его агониста — α-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты (α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid). AMPA-рецептор является подтипом ионотропных глутаматных рецепторов, которые способны пропускать через клеточную мембрану нейроцитов положительно заряженные ионы и таким образом участвовать в передаче быстрых возбуждающих сигналов в межнейронных синапсах [13].

Появление новых трехмерных структур белковых рецепторов в Protein Data Bank (www.pdb.org) [26], в сочетании с интенсивным развитием компьютерных методов анализа внутри- и межмолекулярных взаимодействий, способствует созданию более точных моделей в системе «лиганд-рецептор».

Наличие высокой ГАМК-ергической активности можно предполагать у молекулы N-[2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетил]-пропионамида. Результаты проведенного прогностического исследования говорят о том, что все N-ацилпроизводные 2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамида могут превосходить по ГАМК-ергической активности модифицированный препарат – пирацетам, а также эндогенный тормозной нейромедиатор – γ-аминомасляную кислоту.

В ходе анализа полученных *in silico* значений K_i для N-ацильных производных 2-оксо-1-пирролидинацетамида было установлено, что их гипотетическая ноотропная фармакологическая активность значительно превышает пирацетам в результате их аллостерической модуляции AMPA-рецептора. При этом лидером среди данных соединений является N-бутаноил-2-(2-оксопирролидин-1-ил)-ацетамид. Таким образом, PirAc, PirPr и PirBut являются перспективными соединениями с превосходящей прогнозируемой ноотропной фармакологической активностью молекулу пирацетама.

Проведенные фармакологические исследования подтверждают выраженные ноотропные свойства у N-ацильных производных 2-(2-оксопирролидин-1-ил) ацетамида [27, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного молекулярного моделирования взаимодействия лигандов с активным сайтом связывания γ-аминомасляной кислоты ГАМК-рецептора методом молекулярного докинга было установлено, что все N-ацильные производные 2-оксо-1-пирролидинацетамида могут превосходить γ-аминомасляную кислоту и пирацетам по ноотропной активности. Также данные соединения обладают большим сродством к сайту связывания AMPA-рецептора. В ходе проведенных исследований была предложена методика прогнозирования глутаматергической активности.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90060.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

И.П. Кодониди – дизайн исследования, установление структуры полученных соединений и интерпретация результатов вычислительного эксперимента; А.С. Чиряпкин – синтез, установление структуры полученных соединений, проведение молекулярного моделирования, анализ данных вычислительного эксперимента. Д.И. Творовский – интерпретация результатов вычислительного эксперимента. Все авторы принимали участие в обсуждении результатов и написании статьи.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Авторы статьи выражают благодарность Оганесяну Эдуарду Тониковичу (доктор фармацевтических наук, профессор, зав. кафедрой органической химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава, Пятигорск), Глушко Александру Алексеевичу (кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры неорганической, физической и коллоидной химии, Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал ВолгГМУ Минздрава, Пятигорск) за оказанную консультативную помощь в написании статьи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Sahjesh S., Rashmi S., Ayush B. Smart Drugs: A Review // International Journal for Innovation Education and Research. – 2020. – Vol. 8, No.11. – P. 1–13. DOI: 10.31686/ijer.vol8.iss11.2386.
2. Malykh A.G., Sadaie M.R. Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders // Drugs. – 2010. – Vol. 70, No.3. – P. 287–312. DOI: 10.2165/11319230-000000000-00000.
3. Перфилова В.Я., Садикова Н.В., Прокофьев И.И., Иноземцев О.В., Тюренков И.Н. Сравнительная оценка функциональных резервов сердца стрессированных животных в условиях блокады NO-ергической системы и гамка-рецепторов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2016. – Т. 79, № 5. – С. 10–14. DOI: 10.30906/0869-2092-2016-79-5-10-14.
4. Teppen B.J. HyperChem, release 2: molecular modeling for the personal computer // J. Chem. Inf. Comput. Sci. – 1992. – Vol. 32. – P. 757–759.
5. Thomsen R., Christensen M.H. MolDock: A new technique for high-accuracy molecular docking // Journal of Medicinal Chemistry. – 2006. – Vol. 49. – P. 3315–3321. DOI: 10.1021/jm051197e.
6. Zhu S., Noviello C.M., Teng J., Walsh R.M., Kim J.J., Hibbs R.E. Structure of a human synaptic GABAA receptor // Nature. – 2018. – Vol. 559. – P. 67–72. DOI: 10.1038/s41586-018-0255-3.
7. Ahmed A., Oswald R. Piracetam Defines a New Binding Site for Allosteric Modulators of α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic Acid (AMPA) Receptors // Journal of Medicinal Chemistry. – 2010. – Vol. 53, No.5. – P. 2197–2203. DOI: 10.1021/jm901905j.
8. Семьянов А.В. ГАМК-ергическое торможение в ЦНС: типы ГАМК-рецепторов и механизмы тонического ГАМК-опосредованного тормозного действия // Нейрофизиология. – 2002. – Т. 34, №1. – С. 82–92.
9. Sieghart W., Sperk G. Subunit composition, distribution, and function of GABA(A) receptor subtypes // Curr Top Med Chem. – 2002. – Vol. 2, No. 8. – P. 795–816. DOI: 10.2174/1568026023393507.
10. Sigel E., Luscher B.P. A closer look at the high affinity benzodiazepine binding site on GABAA receptors // Curr Top Med Chem. – 2011. – Vol. 11, No.2. – P. 241–246. DOI: 10.2174/156802611794863562.
11. Masiulis S., Desai R., Uchański T., Serna Martin I., Laverty D., Karia D., Malinauskas T., Zivanov J., Pardon E., Kotecha A., Steyaert J., Miller K.W., Aricescu A.R. GABAA receptor signalling mechanisms revealed by structural pharmacology // Nature. – 2019. – Vol. 565, No.7740. – P. 454–459. DOI: 10.1038/s41586-018-0832-5.
12. Кодониди И.П., Чиряпкин А.С., Морозов А.В., Смирнова Л.П., Ивченко А.В., Жилина О.М. Синтез и термодинамическое моделирование механизма реакции получения N-ацильных производных 2-(2-оксипирролидин-1-ил)-ацетамида // Изв. вузов. Химия и хим. технология. – 2020. – Т. 63, № 2. – С. 38–44. DOI: 10.6060/ivkkt.20206302.6080.
13. Suliman N.A., Mat Taib C.N., Mohd Moklas M.A., Adenan M.I., Hidayat Baharudin M.T., Basir R. Establishing Natural Nootropics: Recent Molecular Enhancement Influenced by Natural Nootropic // Evid Based Complement Alternat Med. – 2016. – Vol. 2016. – P. 4391375. DOI: 10.1155/2016/4391375.
14. Terunuma M. Diversity of structure and function of GABAB receptors: a complexity of GABAB-mediated signaling // Proc. Jpn. Acad., Ser. B. – 2018. – Vol. 94, No.10. – P. 390–411. DOI: 10.2183/pjab.94.026.
15. Newman-Tancredi A., Heusler P., Martel J.C., Ormière A.M., Leduc N., Cussac D. Agonist and antagonist properties of antipsychotics at human dopamine D4.4 receptors: G-protein activation and K⁺ channel modulation in transfected cells // The International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2008. – Vol. 11, No.3. – P. 293–307. DOI: 10.1017/S1461145707008061.
16. Волковой В.А., Севрюков О.В., Колісник С.В., Деркач Н.В., Крижна С.І., Остапеч М.О. Экспериментальное изучение антигипоксической и антиоксидантной активности производных 5,7-дигидро-1Н-пирроло-[2,3-d] пиримидина // Вісник фармації. – 2017. – Т. 3, № 91. – С. 61–65. DOI: 10.24959/nphj.17.2173.
17. Патент US 8349850 B2 / 08-01-2013. Heterocyclic compounds and uses thereof in the treatment of sexual disorders // Приложение No.11/922.913 / Tworowski D., Matsievitch R. Kogan V.
18. Jakaria M., Azam S., Haque M.E., Jo S.H., Uddin M.S., Kim I.S., Choi D.K. Taurine and its analogs in neurological disorders: Focus on therapeutic potential and molecular mechanisms // Redox Biol. – 2019. – Vol. 24. – P. 101223. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101223.
19. Vargas R.A. The GABAergic System: An Overview of Physiology, Pathophysiology and Therapeutics // Int J Clin Pharmacol Pharmacother. – 2018. – Vol. 3. – 9 p. DOI: 10.15344/2456-3501/2018/142.
20. Ковалев Г.В., Тюренков И.Н. Поиск веществ, активирующих ГАМК-ергическую систему, новое направление в создании антигипертензивных средств // Фармакология и токсикология. – 1989. № 1. С. 5–11.
21. Nuss P. Anxiety disorders and GABA neurotransmission: a disturbance of modulation // Neuropsychiatr Dis Treat. – 2015. – Vol. 11. – P. 165–175. DOI: 10.2147/NDT.S58841.
22. Srinivas N., Maffuid K., Kashuba A.D.M. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Drugs in the

- Central Nervous System // Clin Pharmacokinet. – 2018. – Vol. 57, No.9. – P. 1059–1074. DOI: 10.1007/s40262-018-0632-y.
23. Giurgea G., Salama H. Nootropic drugs // Progr. Neuro-Psychopharmacol. – 1977. – V. 1. – P. 235–247.
24. Li W., Liu H., Jiang H., Wang C., Guo Y., Sun Y., Zhao X., Xiong X., Zhang X., Zhang K., Nie Z., Pu X. (S)-Oxiracetam is the Active Ingredient in Oxiracetam that Alleviates the Cognitive Impairment Induced by Chronic Cerebral Hypoperfusion in Rats // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7, No.1. – P. 10052. DOI: 10.1038/s41598-017-10283-4.
25. Кодониди И.П., Оганесян Э.Т., Глушко А.А., Тюренков И.Н., Багметова В.В., Золотых Д.С., Погребняк А.В. Молекулярное конструирование и целенаправленный синтез N-замещенных производных 4-оксо-1,4-дигидропири-мидина на основе тормозных нейромедиаторов / Хим. фармац. журн. – 2009. – Т. 43. – № 10. – С. 32–39.
26. Berman H.M., Westbrook J., Feng Z., Gilliland G., Bhat T.N., Weissig H., Shindyalov I.N., Bourne P.E. The Protein Data Bank // Nucleic Acids Res. – 2000. – Vol. 28, No.1. – P. 235–242. DOI: 10.1093/nar/28.1.235.
27. Воронков А.В., Поздняков Д.И., Сосновская А.В., Чиряпкин А.С., Кодониди И.П., Мамлеев А.В. Влияние новых производных 2-пирролидона на изменение вазодилатирующей функции эндотелия сосудов в условиях экспериментальной церебральной ишемии // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2020. – Т. 8, №1. – С. 53–62. DOI:10.23888/HMJ20208153-62.
28. Pozdnyakov D.I., Voronkov A.V., Kodonidi I.P., Chiryapkin A.S., Anenko D.S. Neuroprotective effect of organic acids diamides. focus on changing mitochondrial function // Pharmacology Online. – 2020. – Vol. 1. – P. 237–247.

АВТОРЫ

Кодониди Иван Панайотович – доктор фармацевтических наук, профессор кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0003-1333-3472. E-mail: kodonidiip@mail.ru

Чиряпкин Алексей Сергеевич – аспирант кафедры органической химии Пятигорского медико-фармацевтического института – филиала ФГБОУ ВО

ВолгГМУ Минздрава России. ORCID ID: 0000-0001-8207-2953. E-mail: alexey.chiryapkin@yandex.ru

Творовский Дмитрий Евгеньевич – кандидат фармацевтических наук, Научный институт имени Вейцмана, Отдел структурной биологии; Университет имени Бар-Илана, Лаборатория геномики рака и биокомпьютинга сложных заболеваний медицинского факультета Азриэли. ORCID ID: 0000-0002-9414-9951. E-mail: dmitwor@gmail.com