

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ — РЕГУЛЯТОРОВ 18кДа ТРАНСЛОКАТОРНОГО БЕЛКА

С. А. Ярков, Г. В. Мокров, Т. А. Гудашева, М. А. Яркова, С. Б. Середенин¹

Выполнен радиолигандный анализ взаимодействия новых оригинальных соединений группы 1-арилпирроло[1,2-*a*]пиазин-3-карбоксамидов с митохондриальным транслокаторным белком (МТБ) 18 кДа. Показано высокое сродство соединений ГМЛ-1 ($K_i = 5,2 \cdot 10^{-8}$ М) и ГМЛ-3 ($K_i = 5,3 \cdot 10^{-7}$ М) с МТБ 18 кДа. Установлена анксиолитическая активность соединений ГМЛ-1 и ГМЛ-3 в диапазоне доз 0,1 – 1 мг/кг в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” у мышей CD-1, опосредованная рецепторным участком МТБ 18 кДа. Полученные данные о молекулярной мишени, анксиолитических свойствах и низкой токсичности соединений ГМЛ-1 и ГМЛ-3 демонстрируют их высокий потенциал для дальнейшего изучения в качестве анксиолитиков.

Ключевые слова: 1-арилпирроло[1,2-*a*]пиазин-3-карбоксамиды; митохондриальный транслокаторный белок 18 кДа; радиолигандное связывание; приподнятый крестообразный лабиринт.

ВВЕДЕНИЕ

Митохондриальный транслокаторный белок 18 кДа (МТБ 18 кДа), ранее обозначавшийся в литературе как периферический бензодиазепиновый рецептор, в англоязычной литературе — TSPO, состоит из 5 трансмембранных доменов и экспрессируется в тканях, синтезирующих стероиды, включая мозг [8]. МТБ 18 кДа осуществляет транспорт холестерина с внешней на внутреннюю мембрану митохондрий, что определяет скорость биосинтеза нейростероидов в клетках ЦНС [18].

3 α -восстановленные метаболиты стероидов прогестерона и дезоксикортикостерона имеют участок связывания на ГАМК_A рецепторе, взаимодействие с которым ведет к аллостерической, но отличной от бензодиазепиновой модуляции ГАМК трансмиссии. Таким образом возможна регуляция ГАМК_A рецептора, опосредованная воздействием на мишень, лимитирующую образование нейростероидов. Работы с лигандами МТБ 18 кДа демонстрируют перспективу поиска действующих по этому механизму анксиолитиков, нейропротекторов и других средств, влияющих на ЦНС [16, 17].

В НИИ фармакологии им. В. В. Закусова синтезированы оригинальные соединения группы 1-арилпирроло[1,2-*a*]пиазин-3-карбоксамидов в качестве потенциальных лигандов МТБ 18 кДа.

Целью настоящей работы явилась характеристика их лигандных свойств и выявление анксиолитических эффектов, зависящих от взаимодействия с МТБ 18 кДа.

¹ ФГБНУ “НИИ фармакологии им. В. В. Закусова”, Россия, 125315, Москва, Балтийская ул., 8.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены соединения с шифром ГМЛ-1 (N-бензил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин-3-карбоксамид) и шифром ГМЛ-3 (N-бутил-N-метил-1-фенилпирроло[1,2-*a*]пиазин-3-карбоксамид) [2]. Вещество РК11195 (1-(2-хлорфенил)-N-метил-(1-метилпропил)-3-изохинолинкарбоксамид), Sigma-Aldrich, USA, использовано в качестве специфического ингибитора, связывающегося с рецепторным участком МТБ 18 кДа [11].

При анализе анксиолитического действия в качестве препарата сравнения использовали диазепам (таблетки сибазона, Органика ОАО, Россия) в дозе 1 мг/кг.

Все вещества готовили в виде суспензии с Твин-80 и дистиллированной водой и вводили однократной внутрибрюшинной (в/бр) инъекцией.

Эксперименты выполнены на 160 беспородных мышках-самцах CD-1 массой 19 – 25 г в светлое время суток с 10.00 до 14.00 ч по местному времени. Животные получены в питомнике лабораторных животных “Пушино” при филиале Института биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова и содержались в контролируемых условиях вивария (температура 20 – 22 °С, 12-часовой цикл освещения) при свободном доступе к пище и воде. Животных распределяли по группам рандомизированно, по критерию массы тела. Перед опытом животных выдерживали в экспериментальной комнате в “домашних” клетках в течение 24 ч. При работе с животными соблюдались требования, сформулированные в Директивах Совета Европейского сообщества 86/609/ЕЕС об использовании животных для экспериментальных исследований.

Тест “Приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ). Оценка поведения мышей CD-1 в тесте ПКЛ проведена согласно [12].

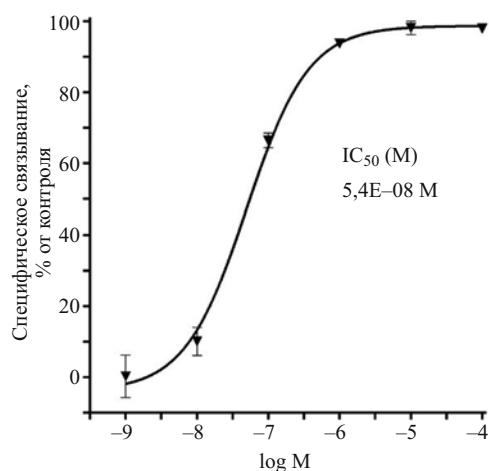


Рис. 1. Взаимодействие ГМЛ-1 с МТБ 18 кДа (TSPO).

Для ГМЛ-1 $IC_{50} = 5,4 \cdot 10^{-8}$ М, $K_i = 5,2 \cdot 10^{-8}$ М, $nH = 1,2$. Связывание ГМЛ-1 с МТБ 18 кДа (TSPO) определялось в 3 повторениях для каждой концентрации. Данные представлены в виде $M \pm S.E.M.$

Анксиолитическую активность оценивали на основе следующих параметров: времени, проведенного в открытых рукавах; числа заходов в открытые рукава, а также расчетных данных — времени в открытых рукавах и числа заходов в открытые рукава в процентах по отношению соответственно к суммарному времени и к числу заходов в открытые и закрытые рукава [6].

Радиолигандные исследования. Способность ГМЛ-1 и ГМЛ-3 вытеснять высокоаффинные лиганды нейрорецепторов из мест связывания проведена в со-

ответствии с протоколами компании Сереп (<http://www.cerep.com>).

Взаимодействие ГМЛ-1 и ГМЛ-3 с МТБ18 кДа (TSPO) рецепторами изучали на клетках глиомы мозга человека (U-118 MG Line) [10]. В качестве меченого лиганда использовал и [³H]PK11195 в концентрации 0,2 нМ. Препаратом сравнения служил PK11195 ($IC_{50} = 1,1 \cdot 10^{-8}$ М, $K_i = 1,1 \cdot 10^{-8}$ М, $nH = 1,0$). Неспецифическое связывание определяли в присутствии 10 мкМ PK11195. Время инкубации с клеточной линией составляло 15 мин при комнатной температуре.

Взаимодействие веществ с центральными бензодиазепиновыми рецепторами (BZD) изучали на ткани мозга крысы с применением [³H]флунитразепама в концентрации 0,4 нМ [21]. В качестве вещества сравнения использовали диазепам ($IC_{50} = 9,1 \cdot 10^{-9}$ М, $K_i = 7,6 \cdot 10^{-9}$ М, $nH = 1,2$). Неспецифическое связывание определяли в присутствии 3,0 мкМ диазепама. Инкубация с образцами ткани мозга длилась 60 мин при температуре 4 °С.

Величины IC_{50} и псевдокоэффициент Хилла (nH) определяли с использованием нелинейного регрессионного анализа кривых конкурентного вытеснения с аппроксимацией кривой уравнением Хилла. Величину K_i рассчитывали согласно уравнению Ченга — Прусоффа [5].

Предварительное исследование острой токсичности проведено согласно методическим рекомендациям по изучению общетоксического действия лекарственных средств [1] на 6 белых беспородных мышях-самцах массой 18 – 20 г. Соединения ГМЛ-1 и ГМЛ-3 вводили

Таблица 1. Влияние соединений ГМЛ-1 и ГМЛ-3 на поведение мышей CD-1 в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” (M(SD))

Соединение	Доза, мг/кг	Количество животных в группе	Время, проведенное в открытых рукавах, с	Число заходов в открытые рукава	% времени в открытых рукавах	% заходов в открытые рукава
КИ		8	36,38 (14,74)	3,75 (1,58)	19,36 (5,76)	31,51 (7,99)
ГМЛ-1	0,1	8	71,50* (29,20)	5,00 (2,39)	38,82* (11,16)	37,32 (12,73)
ГМЛ-1	0,5	8	63,88* (19,03)	4,50 (1,31)	31,35* (8,16)	34,50 (7,58)
ГМЛ-1	1,0	8	77,13* (12,70)	5,38 (1,41)	39,50* (5,51)	42,17* (5,65)
ГМЛ-1	5,0	8	30,13 (7,10)	2,50 (0,76)	18,78 (5,60)	23,43 (6,18)
<i>p</i> (ANOVA)			0,0002	0,008	< 0,0001	0,0072
КИ		8	17,50 (9,47)	1,63 (0,52)	21,45 (12,65)	21,26 (6,59)
ГМЛ-3	0,1	8	48,38*** (11,10)	4,25** (1,39)	49,97** (11,82)	46,13** (10,26)
ГМЛ-3	0,5	8	43,38** (18,09)	3,38 (2,13)	44,03** (11,60)	33,77 (14,79)
ГМЛ-3	1,0	8	38,88*** (10,53)	2,88** (0,99)	45,43* (18,71)	37,17** (16,45)
ГМЛ-3	5,0	8	19,38 (7,09)	1,75 (0,71)	22,33 (8,40)	21,75 (9,05)
<i>p</i> (ANOVA)			0,0001	0,0017	0,0001	0,0009
КИ		8	35,25 (23,84)	2,50 (0,93)	16,55 (7,97)	30,16 (8,49)
Диазепам	1,0	8	74,88* (43,89)	4,13* (1,13)	33,23* (12,72)	41,67* (13,55)
<i>p</i> (ANOVA)			0,0087	0,0107	0,0063	0,1141

Примечания: КИ — контрольная инъекция дистиллированной воды;

% времени в открытых рукавах = $100 \cdot (\text{время в открытых рукавах}) / (\text{время в открытых рукавах} + \text{время в закрытых рукавах})$;

% заходов в открытые рукава = $100 \cdot (\text{число заходов в открытые рукава}) / (\text{число заходов в открытые рукава} + \text{число заходов в закрытые рукава})$;

*, **, *** — статистически значимые различия ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ соответственно) по сравнению с группой “КИ” согласно критерию Манна — Уитни.

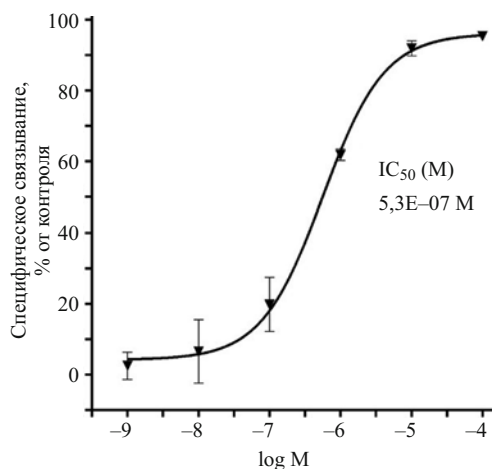


Рис. 2. Взаимодействие ГМЛ-3 с МТБ 18 кДа (TSPO).

Для ГМЛ-3 $IC_{50} = 5,6 \cdot 10^{-7}$ М, $K_i = 5,3 \cdot 10^{-7}$ М, $pH = 0,9$. Связывание ГМЛ-3 с МТБ 18 кДа (TSPO) определялось в 3 повторениях для каждой концентрации. Данные представлены в виде $M \pm S.E.M.$

однократно внутривентриально в дозе 1000 мг/кг (в максимально возможном объеме и максимально возможной концентрации для соответствующего пути введения и вида животных). Общая продолжительность наблюдения за животными составляла 14 дней.

Статистическая обработка фармакологических экспериментов проведена с использованием однофакторного дисперсионного анализа ANOVA по критерию Краскала – Уоллиса и непараметрического анализа для независимых переменных (U-критерий Манна – Уитни). Результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Радиолигандным анализом установлено, что при взаимодействии с МТБ 18 кДа величина IC_{50} для

ГМЛ-1 составила $5,4 \cdot 10^{-8}$ М, для ГМЛ-3 $IC_{50} = 5,6 \cdot 10^{-7}$ М; K_i для ГМЛ-1 – $5,2 \cdot 10^{-8}$ М, для ГМЛ-3 – $5,3 \cdot 10^{-7}$ М и pH для ГМЛ-1 составил 1,2, для ГМЛ-3 – 0,9 (рис. 1 и 2). Полученные данные позволяют отнести ГМЛ-1 и ГМЛ-3 к группе высокоаффинных лигандов МТБ 18 кДа.

Установлено отсутствие взаимодействия соединений ГМЛ-1 и ГМЛ-3 с центральными бензодиазепиновыми рецепторами (данные не приводятся).

Соединения ГМЛ-1 и ГМЛ-3, введенные внутривентриально за 30 мин до эксперимента в дозах 0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг, активировали исследовательское поведение мышей CD-1 в тесте ПКЛ (табл. 1), статистически значимо увеличивая время нахождения и число заходов в открытые рукава лабиринта по сравнению с животными контрольной группы. Полученные данные демонстрируют, что соединения ГМЛ-1 и ГМЛ-3 обладают анксиолитическим эффектом в диапазоне доз 0,1 – 1,0 мг/кг.

В следующей серии опытов для изучения взаимосвязи эффекта соединений ГМЛ-1 и ГМЛ-3 с участком связывания МТБ 18 кДа эксперимент выполняли по следующей схеме: беспородные мыши-самцы CD-1 были разделены на 6 групп по 8 особей в каждой. Группа 1 — контрольная, мышам в/бр вводилась дистиллированная вода из расчета 0,1 мл на 10 г веса, через 30 мин проводилась повторная аналогичная инъекция и через 30 мин поведение животных оценивали в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт”. Мышам группы 2 в/бр вводилась суспензия РК11195 в дозе 10,0 мг/кг, через 30 мин — дистиллированная вода и через 30 мин поведение животных оценивали в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт” (ПКЛ). Мышам группы 3 и 4 в/бр вводилась дистиллированная вода, через 30 мин суспензия ГМЛ-1 в дозе

Таблица 2. Влияние специфического ингибитора МТБ 18 кДа на анксиолитический эффект соединений ГМЛ-1 и ГМЛ-3 (M(SD))

Группа	Количество животных в группе	Время, проведенное в открытых рукавах, с	Число заходов в открытые рукава	% времени в открытых рукавах	% заходов в открытые рукава
КИ + КИ	8	41,50 (15,99)	3,13 (2,23)	23,87 (7,58)	25,78 (13,16)
РК11195 + КИ	8	30,13 (26,82)	3,00 (2,98)	14,43 (11,82)	22,20 (17,77)
КИ + ГМЛ-1 0,5 мг/кг	8	78,50*** (18,59)	4,75 (1,49)	41,30*** (5,16)	36,41 (7,33)
РК11195 + ГМЛ-1 0,5 мг/кг	8	24,63*# (19,71)	2,00# (1,69)	14,28*# (12,68)	18,09# (15,36)
КИ + ГМЛ-3 0,1 мг/кг	8	56,13 (15,07)	3,50 (0,93)	41,28*** (6,43)	31,42 (11,47)
РК11195 + ГМЛ-3 0,1 мг/кг	8	0,38*** (1,06)	0,13*** (0,35)	0,22***### (0,61)	1,14***### (3,21)
КИ + диазепам 1,0 мг/кг	8	86,88* (32,37)	6,50 (4,07)	40,59* (14,86)	40,53* (13,34)
РК11195 + диазепам 1,0 мг/кг	8	90,13*** (22,41)	7,38** (3,07)	47,28*** (4,10)	46,84** (4,52)
<i>p</i>		< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Примечания:

КИ — контрольная инъекция дистиллированной воды;

% времени в открытых рукавах = $100 \cdot (\text{время в открытых рукавах}) / (\text{время в открытых рукавах} + \text{время в закрытых рукавах})$;

% заходов в открытые рукава = $100 \cdot (\text{число заходов в открытые рукава}) / (\text{число заходов в открытые рукава} + \text{число заходов в закрытые рукава})$;

*, **, *** — статистически значимые различия ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ соответственно) по сравнению с группой “Контроль” согласно критерию Манна – Уитни;

#, ##, ### — достоверные различия ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ соответственно) между группами “КИ + ГМЛ-1 0,5 мг/кг” и “РК11195 + ГМЛ-1 0,5 мг/кг” или “КИ + ГМЛ-3 0,1 мг/кг” и “РК11195 + ГМЛ-3 0,1 мг/кг” согласно критерию Манна – Уитни.

0,5 мг/кг или ГМЛ-3 в дозе 0,1 мг/кг и через 30 мин поведение животных оценивали в тесте “приподнятый крестообразный лабиринт”. Мышам группы 5 и 6 в/бр вводилась суспензия РК11195 в дозе 10,0 мг/кг, через 30 мин суспензия ГМЛ-1 в дозе 0,5 мг/кг или ГМЛ-3 в дозе 0,1 мг/кг и через 30 мин поведение животных оценивали в тесте ПКЛ.

Соединение ГМЛ-1 в дозе 0,5 мг/кг и соединение ГМЛ-3 в дозе 0,1 мг/кг вызывали выраженный анксиолитический эффект у мышей CD-1 в тесте ПКЛ, статистически значимо увеличивая время нахождения в открытых рукавах лабиринта и снижая время пребывания в закрытых рукавах по сравнению с контрольной группой 1. РК11195 в дозе 10 мг/кг (группа 4) блокировал анксиолитический эффект ГМЛ-1 и ГМЛ-3, что отражалось в уменьшении времени нахождения в открытых рукавах и увеличении времени — в закрытых (табл. 2). При этом анксиолитический эффект диазепам (1 мг/кг) не изменялся под воздействием РК11195.

Таким образом, результаты эксперимента демонстрируют связь проявления анксиолитического эффекта соединений ГМЛ-1 и ГМЛ-3 от взаимодействия с рецепторным участком МТБ 18 кДа.

При изучении острой токсичности соединений ГМЛ-1 и ГМЛ-3 на беспородных белых мышках-самцах при внутрибрюшинном введении в максимально допустимых объемах (1 мл) и концентрациях (доза 1000 мг/кг) определение средней смертельной дозы не представлялось возможным из-за отсутствия гибели животных.

Отмечено снижение массы тела и ее прироста в первые сутки после введения препарата, которое восстанавливалось до первоначальных значений и выше на 2 сут.

Исходя из самых консервативных подходов оценки безопасности, соединения ГМЛ-1 и ГМЛ-3 могут быть отнесены к 5 классу токсичности — практически нетоксические вещества по классификации Сидорова К. К. [3]. В соответствии с ГОСТ 12.1.007–76 соединения ГМЛ-1 и ГМЛ-3 относятся к 4 классу опасности.

Таким образом, результаты настоящего исследования показали, что соединения ГМЛ-1 и ГМЛ-3, производные 1-арилпирроло[1,2-а]пирозин-3-карбоксамидов обладают селективным средством к МТБ 18 кДа, проявляют анксиолитический эффект в широком диапазоне доз (0,1 – 1 мг/кг) и являются практически нетоксичными веществами, что определяет их высокий потенциал для дальнейшей разработки, в качестве анксиолитиков.

Молекулярной мишенью новых оригинальных соединений ГМЛ-1 и ГМЛ-3 является митохондриальный транслокаторный белок (18 кДа), представляющий собой последовательность из 169 аминокислот, которые упорядочены в виде трансмембранной спирали из 5 доменов [8]. В пределах ЦНС, МТБ 18 кДа экспрессируется в глие и микроглие, а также в реактив-

ных астроцитах [4, 13]. Опосредованное МТБ 18 кДа перемещение холестерина с внешней мембраны митохондрии на внутреннюю ограничивает скорость синтеза прегненолона, предшественника других нейростероидов [7].

За последние 2 десятилетия фармакологически изучено несколько экзогенных лигандов МТБ 18 кДа, из которых только для этифоксина установлена клиническая эффективность [14]. Однако анксиолитическое действие этифоксина не является селективным, оно опосредовано не только взаимодействием с МТБ 18 кДа, но и прямой активацией ГАМК_A рецептора [20].

Еще один лиганд МТБ 18 кДа — препарат эмапунил (ХВД173, АС-5216), относящийся к классу фенилпуринов, стимулирует ГАМК-ергическую нейротрансмиссию посредством активации биосинтеза нейростероидов без непосредственного воздействия на ГАМК_A рецептор и находится на стадии клинических исследований [9, 19].

Таким образом, данные настоящей работы соответствуют литературным, демонстрирующим, что соединения, влияющие на синтез нейростероидов через МТБ 18 кДа, обладают анксиолитическими свойствами и являются перспективными для фармакологической разработки средств терапии тревожных расстройств [15].

ВЫВОДЫ

1. В исследованиях *in vitro* установлено взаимодействие соединения ГМЛ-1 ($K_i = 5,2 \cdot 10^{-8}$ М) и ГМЛ-3 ($K_i = 5,3 \cdot 10^{-7}$ М) с МТБ 18 кДа.
2. Установлена анксиолитическая активность соединений ГМЛ-1 и ГМЛ-3 в диапазоне доз 0,1 – 1 мг/кг в тесте ПКЛ, обусловленная взаимодействием с рецепторным участком МТБ 18 кДа.
3. В соответствии с ГОСТ 12.1.007–76 соединения ГМЛ-1 и ГМЛ-3 относятся к 4 классу опасности.

Работа выполнена при поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН “Фундаментальные исследования для разработки биомедицинских технологий” на 2014 г., проект “Конструирование, синтез и выявление фармакологических свойств оригинальных лигандов митохондриального транслокаторного белка TSPO”.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*, А. Н. Миронов (ред.), Ч. 1, Москва (2012).
2. С. Б. Середенин, Г. В. Мокров, Т. А. Гудашева и др., *Заявка на патент № 2014111392*. Приоритет от 26.03.2014.
3. К. К. Сидоров, в кн.: *Токсикология новых промышленных химических веществ*, Москва (1973), сс. 47 – 51.
4. P. Casellas, S. Galiegue, A. S. Basile, *Neurochem. Int.*, **40**(6), 475 – 486 (2002).
5. Y. Cheng, W. H. Prusoff, *Biochem. Pharmacol.*, **22**(23), 3099 – 3108 (1973).

6. S. E. File, *Behav. Brain. Res.*, **125**, 151 – 157 (2001).
7. B. G. Gunn, A. R. Brown, J. J. Lambert, D. Belevi, *Front Neurosci.*, **131**(5), doi: 10.3389 / fains.2011.00131 (2011).
8. E. Joseph-Liauzun, P. Delmas, D. Shire, P. Ferrara, *J. Biol. Chem.*, **273**(4), 2146 – 2152 (1998).
9. A. K̄ita, H. Kohayakawa, T. Kinoshita, Y. Ochi, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **142**, 1059 – 1072 (2004).
10. W. Kugler, L. Veenman, Y. Shandalov, S. Leschiner, et al., *Cellular Oncol.*, **30**(5), 435 – 450 (2008).
11. G. Le Fur, F. Guilloux, P. Rufat, J. Benavides, et al., *Life Sci.*, **32**(16), 1849 – 1856 (1983).
12. R. G. Lister, *Psychopharmacology*, **92**(1), 180 – 185 (1987).
13. J. Maeda, M. Higuchi, M. Inaji, B. Ji, et al., *Brain Res*, **1157**, 100 – 111 (2007).
14. N. Nguyen, E. Fakra, V. Pradel, E. Jouve, et al., *Hum. Psychopharmacol.*, **21**(3), 139 – 149 (2006).
15. C. Nothdurfter, G. Rammes, T. C. Baghai, C. Schüle, *J. Neuroendocrinol.*, **24**(1), 82 – 92 (2012).
16. M. Rey, H. Coirini, *Neural. Regen. Res.*, **10**(1), 17 – 21 (2015).
17. R. Rupprecht, *Psychoneuroendocrinology*, **28**(2), 139 – 168 (2003).
18. R. Rupprecht, V. Papadopoulos, G. Rammes, T. C. Baghai, *Nat. Rev. Drug Discov.*, **9**(12), 971 – 988 (2010).
19. R. Rupprecht, G. Rammes, D. Eser, T. C. Baghai, et al., *Science*, **325**(5939), 490 – 493 (2009).
20. R. Schlichter, V. Rybalchenko, P. Poisbeau, et al., *Neuropharmacology*, **39**, 1523 – 1535 (2000).
21. R. C. Speth, G. J. Wastek, H. I. Yamamura, *Life Sci.*, **24**(4), 351 – 358 (1979).

Поступила 24.07.15

PHARMACOLOGICAL STUDY OF NEW COMPOUNDS ACTING AS REGULATORS OF 18-KDA TRANSLOCATOR PROTEIN LIGANDS

S. A. Yarkov, G. V. Mokrov, T. A. Gudasheva, M. A. Yarkova, and S. B. Seredenin

Zakusov Institute of Pharmacology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Baltiiskaya 8, Moscow, 125315 Moscow

The interaction of new original 1-arylpyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-3-carboxamide derivatives with mitochondrial translocator protein (MTP) 18 kDa has been studied by radioligand binding assay. Compounds GML-1 ($K_i = 5.2 \times 10^{-8}$ M) and GML-3 ($K_i = 5.3 \times 10^{-7}$ M) exhibit high binding affinity for MTP. GML-1 and GML-3 in a dose range of 0.1 – 1 mg/kg (i.p.) demonstrated anxiolytic-like effects in the elevated plus-maze test in CD-1 mice, which were blocked by the MTP selective antagonist PK11195. The data obtained on the molecular target, anxiolytic-like effects and low toxicity GML-1 and GML-3 suggest that these compounds are promising for further investigation as anxiolytics.

Keywords: 1-arylpyrrolo[1,2-*a*]pyrazine-3-carboxamides; mitochondrial translocator protein 18-kDa; radioligand binding; elevated plus-maze test.