

Barwniki diazowe jako potencjalne modulatory allosteryczne glutaminergicznego metabotropowego receptora mGluR4

Jakub Staroń, Ryszard Bugno, Piotr Brański*

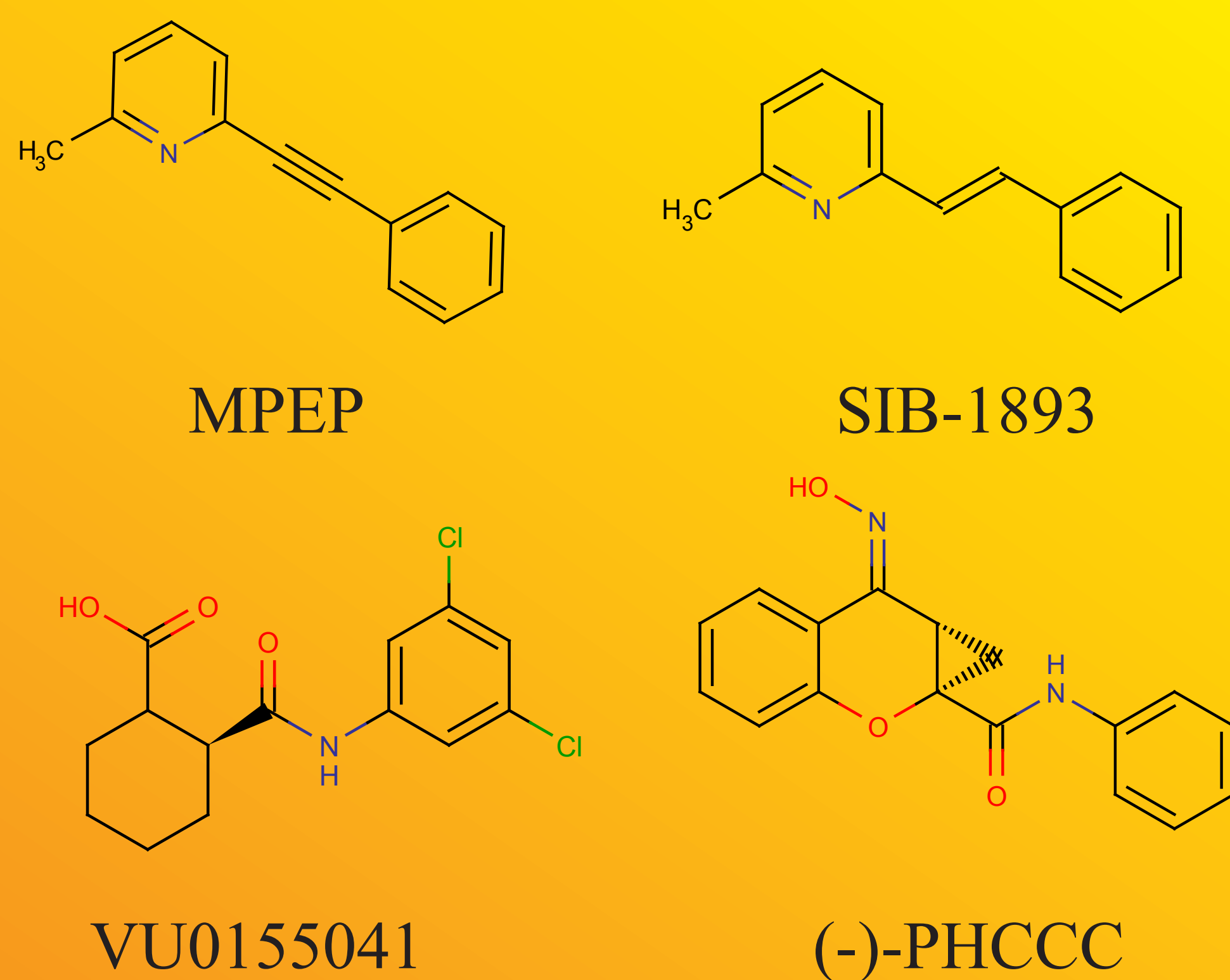
Zakład Chemii Leków, Zakład Neurobiologii*, Instytut Farmakologii PAN
ul. Smętna 12, 31-343 Kraków

1. Wprowadzenie:

Receptory metabotropowe glutaminianergiczne tworzą rodzinę ośmiu receptorów podzielonych na trzy grupy. Grupę I tworzą mGluR1 i mGluR5, grupę II mGluR2 i mGluR3 oraz grupę III mGluR4, mGluR6-8. Pełnią one ważną rolę w pobudzaniu i hamowaniu przewodnictwa synaptycznego. Wyniki badań ostatnich lat wykazały duży potencjał receptorów mGluR4 w terapii zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, jak choroba Parkinsona czy epilepsja [1, 2, 3]. Wykazano, że selektywne pobudzenie receptorów mGluR4 w strukturach kresomózgowia wpływa na obniżenie przekazywania GABAergicznego [1]. Zaburzony poziom GABA prawdopodobnie odpowiada za dysfunkcję ruchową w chorobie Parkinsona oraz może wywoływać napady epilepsji [1, 2]. Mechanizm działania modulatorów allosterycznych polega na zmianie powinowactwa receptora do liganda [3], dzięki czemu można osiągnąć pobudzenie lub zahamowanie przekazywania sygnałów przez określone receptory. Jako, że modulator allosteryczny działa tylko w obecności endogennego przekazywacza, można osiągnąć znacznie większą selektywność działania. Dodatkowo występuje tutaj znacznie mniejsze prawdopodobieństwo pojawienia się tolerancji lekowej.

2. Znane modulatory allosteryczne mGluR4:

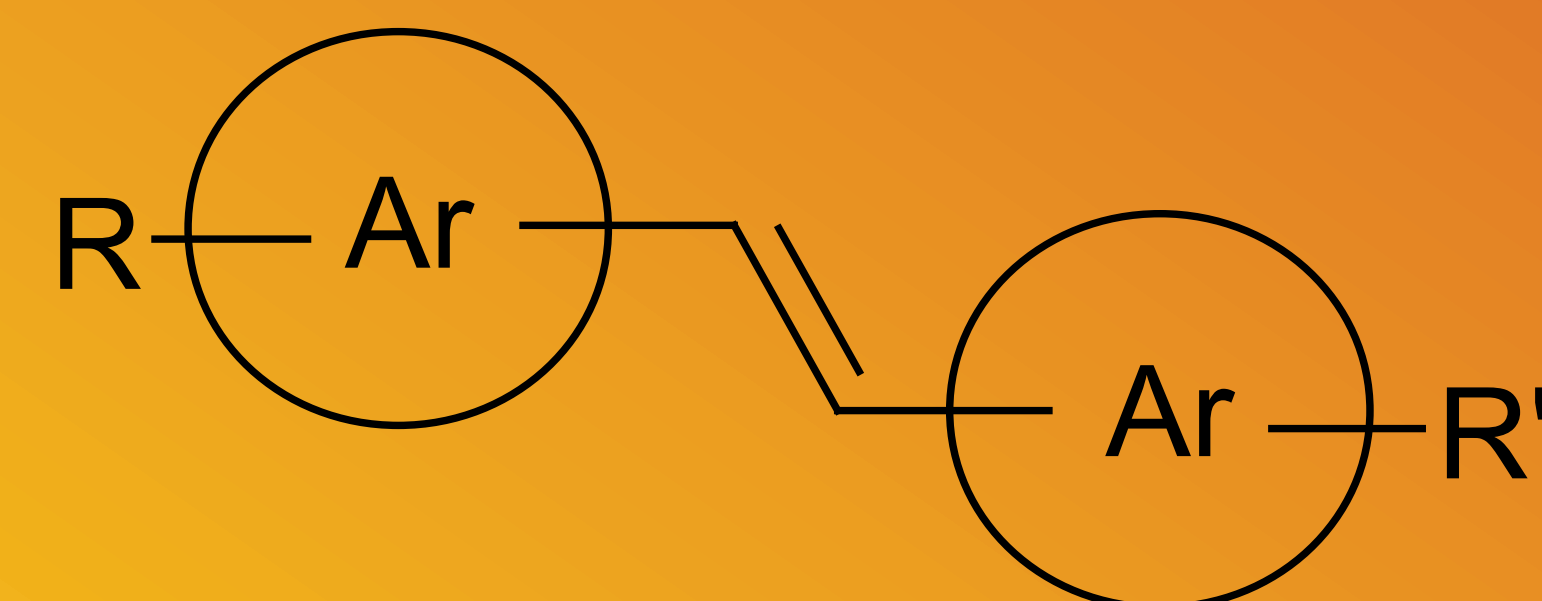
Pierwszymi słabymi allosterycznymi modulatorami receptora mGluR4 były MPEP i SIB-1893 otrzymane w 1999r. jako selektywni antagoniści receptora mGluR5 [4]. W ostatnich latach, badania ukierunkowane na uzyskanie selektywnych allosterycznych modulatorów mGluR4 doprowadziły do odkrycia (-)-PHCCC (2003r.) [3] oraz VU0155041 (2008r.) [5]. Struktury związków przedstawiono na ryc. 1.



Ryc. 1. Wzory strukturalne allosterycznych modulatorów receptora mGluR4.

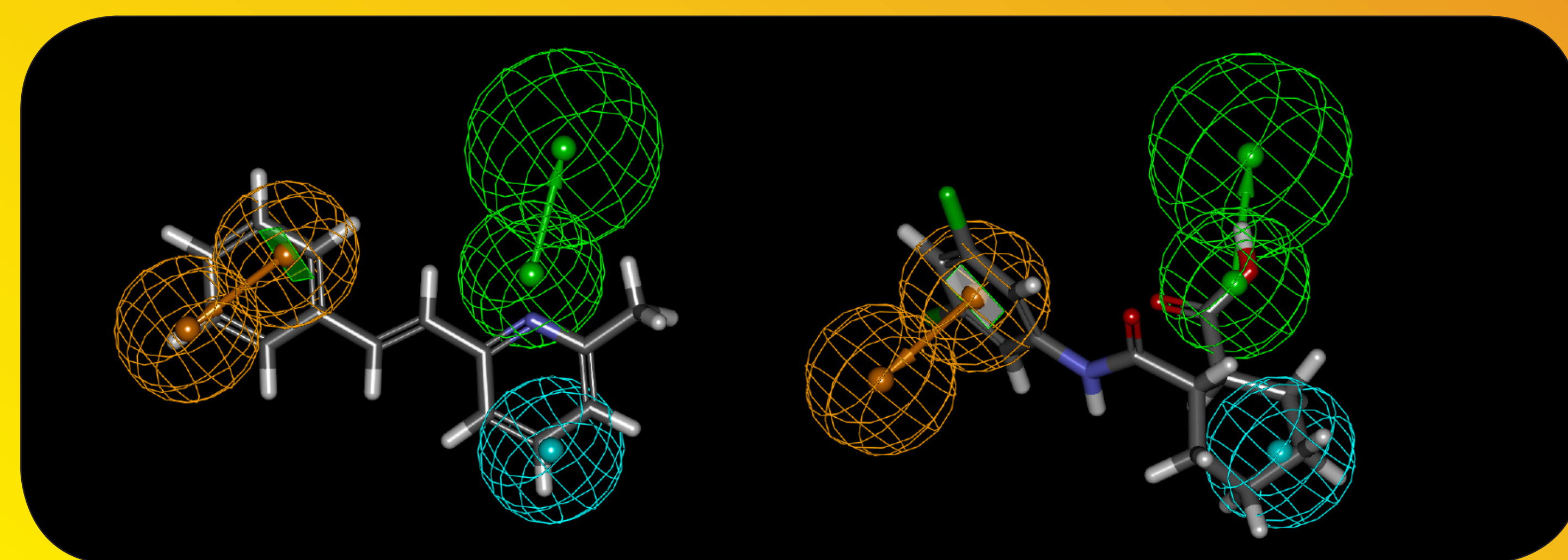
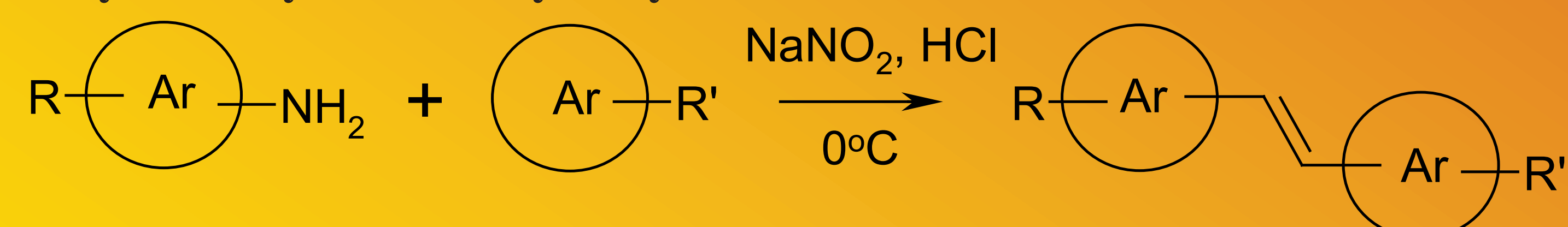
3. Synteza analogów:

W ramach obecnie realizowanego w IF PAN projektu "Modulacja allosteryczna - nowa strategia w farmakoterapii, identyfikacja własności psychotropowych ligandów receptorów glutaminianergicznych III grupy" (www.modall.pl) zaprojektowano syntezę 15 analogów strukturalnych znanych allosterycznych modulatorów mGluR4. Ogólny wzór analogów przedstawiono na ryc. 2. Syntezy zaplanowano w oparciu o wyniki wirtualnego screeningu baz związków za pomocą modelu farmakoforowego otrzymanego na podstawie struktur znanych modulatorów mGluR4. Model farmakofora mGluR4 przedstawiono na ryc. 3. Wyniki mapowania zaprojektowanych związków do modelu farmakoforowego przedstawiono w tabeli 1. Otrzymane substancje wykazały duży współczynnik zgodności z modelem farmakoforowym (0,27-0,82).



Ryc. 2. Ogólny wzór zaprojektowanych struktur allosterycznych modulatorów mGluR4.

Przykładowy schemat syntezy:



Ryc. 3. Model farmakoforowy receptora mGluR4 uzyskany na podstawie struktury znanych allosterycznych modulatorów mGluR4, wraz z nałożonym do niego SIB-1893 oraz VU0155041.

Tabela 1. Wartości Dopasowania (*FitValue*) dla poszczególnych związków mapowanych do modelu receptora mGluR4.

L.P.	Związek	Dopasowanie (<i>FitValue</i>)
1	SKS-11g	0,74
2	SKS-11	0,40
3	SKS-12	0,74
4	SKS-13g	0,73
5	SKS-13d	0,27
6	SKS-17g	0,82
7	SKS-17d	0,62
8	SKS-18g	0,81
9	SKS-18s	0,62
10	SKS-20g	0,82
11	SKS-20d	0,62

4. Podsumowanie:

W terapii zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego modulatory allosteryczne stanowią obiecującą alternatywę do stosowanych obecnie ligandów ortosterycznych. Dzięki temu, że nie aktywują bezpośrednio receptora, a modulują jego działanie stanowią bardzo łagodny czynnik pozwalający modyfikować przewodnictwo synaptyczne w mózgu. Otrzymane związki aktualnie są na etapie badań farmakologicznych.

5. Literatura:

- [1] Marino, M. J. et al; Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2003, 100, 13668-13673.
- [2] Ngomba, R. T. et al. ; Neuropharmacology. 2008, 54, 344-354.
- [3] Mathiesen J. M. et al. ; Br. J. Pharmacol. 2003, 138, 1026-1030.
- [4] Gasparini, F. et al. ; Neuropharmacology 1999, 38, 1493-1503.
- [5] Williams, R. et al. ; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 4967-4970.