



ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ И АРОМАТИЧЕСКИХ РАСТЕНИЙ

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ И АРОМАТИЧЕСКИХ РАСТЕНИЙ И ИХ РОЛЬ В МЕДИЦИНЕ



2016

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ И АРОМАТИЧЕСКИХ РАСТЕНИЙ (ФГБНУ ВИЛАР)**

**СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ МЕЖДУНАРОДНОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
«БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ И АРОМАТИЧЕСКИХ
РАСТЕНИЙ И ИХ РОЛЬ В МЕДИЦИНЕ», ПОСВЯЩЕННОЙ 85-ЛЕТИЮ ВИЛАР**

**23-25 ИЮНЯ 2016г.,
ФГБНУ ВИЛАР, МОСКВА**

МОСКВА, 2016г.

1. Володушки золотистой травы экстракт суммарный оказывает выраженное достоверное защитное действие на слизистую оболочку желудка крыс в условиях этаноловой модели язвы желудка, этот эффект характеризуется значительным уменьшением площади язвенных дефектов.
2. Володушки золотистой травы экстракт суммарный является перспективным объектом для дальнейшего углубленного фармакологического изучения.

Литература

1. Баширова Р.М. Применение растений рода володушка *Bupleurum* в гепатологии / Р.М. Баширова, А.М. Мингажева, Р.С. Мингазов // Практическая фитотерапия. 2003. № 3. С. 4-6.
2. Буданцев А.Л., Лесиовская Е.Е. Дикорастущие полезные растения России. СПб., 2001. С. 663.
3. Никулин А. А., Буданцева С. И. Сравнительная оценка методов воспроизведения экспериментальных язв желудка. // Фармакология и токсикология. - 1973. - № 5. - С. 564 – 567.
4. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. - Страсбург, 18 марта 1986 года.
5. Pauls F. Wick A.N., Mackey E.M. An assay method for anti-ulcer substances. Gastroenter. 1947. Vol. 8. P744-782.
6. Боровиков В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. М.: Горячая линия - Телеком, 2014.

STUDY OF SPECIFIC ACTION OF TOTAL EXTRACT OF *BUPLEURUM AUREUM* GRASS

Kurmanova E.N., Researcher, Department of Experimental and Clinical Pharmacology.

Dzhavakhyan M.A., Ph. D. (Pharm.) head of Department pharmaceutical technology.

Ferubko E.V., Ph. D. (Med.), Head of the Center of medicine.

Gromakova A.I., Dr. Sc. (Pharm.), Chief Researcher.

Key words: total extract of *Bupleurum aureum* grass, stomach protective (antiulcerogenic) activity, experimental gastric ulcer.

The total extract of *Bupleurum aureum* grass was developed and standardized in All-Russian Research Institute of Medicinal and Aromatic Plants (VILAR). This total extract has a gross significant shielding effect on the rat stomach lining in the presence of ulcerogenic agent ethanol. This effect characterized by reduction of ulcerous defect area.

УДК: 615.277.3

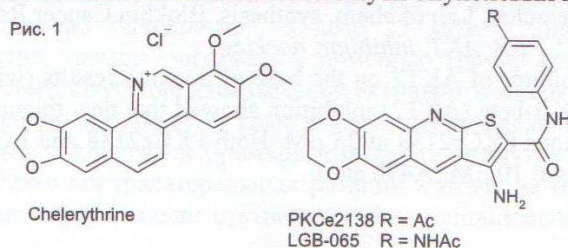
РАЗРАБОТКА ИНГИБИТОРОВ AGC СЕМЕЙСТВА ПРОТЕИНКИНАЗ

Лапа Г.Б., к.х.н., ст.н.с., Лаб. хим. синтеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина, Москва».

Ключевые слова: протеинкиназа, AGC, PKC, PKB, AKT, ингибитор, докинг.

Протеинкиназы семейства AGC являются ферментами фосфорилирующими остатки серина или треонина белков-мишеней. Семейство состоит из множества подсемейств таких как протеинкиназы A, B, C, N (PKA, PKB (AKT), PKC, PKN) и др. Подсемейства, в свою очередь, насчитывают несколько, иногда более десятка, изоформ – PKC- α , PKC- δ , AKT1, AKT2 и тп. В основном, эти протеинкиназы являются компонентами сигналомом и регулируют сигнальные каскады с рецепторов внешней мембраны или рецепторов внутренних мембран клеточных компартментов, ведущих к росту, развитию и делению клетки [1, 2]. Подобное коллосальное разнообразие AGC протеинкиназ, а так же зависимость экспрессии изоформ от многих факторов позволяет тонко регулировать сигнальные пути с клеточных рецепторов различных тканей [1, 2]. Это же коллосальное разнообразие комбинаций изоформ каждого подсемейства делает задачу создания селективных ингибиторов сложно выполнимой, учитывая тот факт, что активные центры всех ферментов этого семейства практически идентичны как по первичной последовательности, так и по геометрии АТФ связывающих участков [2].

В этой работе мы описываем способ разработки селективного лиганда к PKB-beta (AKT2), а так же обсуждаем теоретические возможности влияния на сигнальные пути опухолевых клеток.



Ранее мы опубликовали данные о дизайне, синтезе и скрининге соединения PKCe2138 - селективного ингибитора взаимодействия PKC- ϵ с внутриклеточным рецептором RACK2 [3]. Подобные селективные ингибиторы могли бы быть очень полезными компонентами в комплексной химиотерапии опухолей, особенно в случаях приобретенной устойчивости опухоли к химиотерапевтическому агенту.

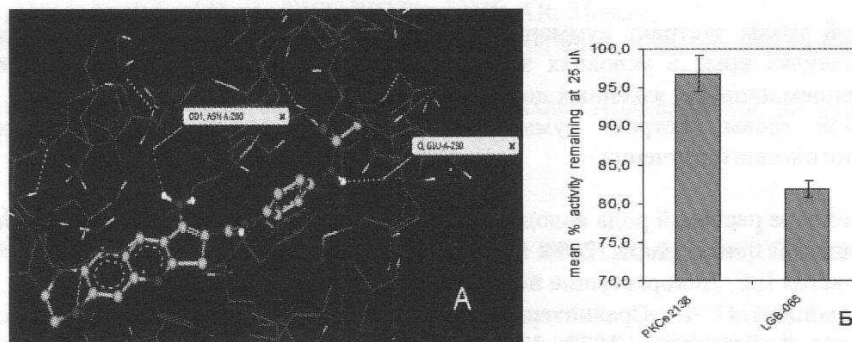


Рисунок 2. А – Результаты докинга (SeeSAR) предполагают образование водородной связи NH-ацетамидного фрагмента LGB-065 с C=O пептидной цепи Глу230 активного центра АКТ2 (2JRD.pdb). Б – Ингибирование АКТ2 в тесте с ³¹P-АТФ

Проверка селективности среди 109 протеинкиназ показала, что PKCε2138 ингибирует еще и АКТ2 на 85% при концентрациях 50 μM. Кроме того известно, что хелеретрин так же обладает ингибирующей активностью на несколько изоформ PKC с IC₅₀ 0.66 μM [2]. Эти данные и послужили отправной точкой для дизайна нового соединения, обладающего большей селективностью к АКТ2 чем к PKC-ε (рис. 1).

Отбор соединений проводили в новой программе докинга SeeSAR v 4.0. Очевидно, что как и хелеретрин, PKCε2138 обладает плоским фрагментом с диокси-алкильным фрагментом, вероятно, обеспечивающим дополнительное связывание и ориентацию молекулы в активном центре (рис. 1 и 2А). N-Ацетильный заместитель в пара-положении (LGB-065) продемонстрировал возможность образования дополнительной водородной связи с кислородом карбонила пептидной связи Глу230 активного центра (рис. 2А). Предложенный амид тиофено[2,3-*b*]хинолина (LGB-065) был синтезирован по известному методу [3, 4]. Экспресс-анализ ингибирования фермента PKC-beta (АКТ2) в гидролизе меченного ³¹P-АТФ соединениями PKCε2138 и LGB-065 показал, что последнее более активно, в среднем на 10% (рис. 2 Б). Новое соединение не обнаружило существенного снижения пролиферации чувствительных опухолевых линий (А498 и др.) в тестах при концентрации 10 μM, что согласуется с ранее высказанным мнением о механизме ингибирования сигнальных путей с участием PKC-ε [1, 3]. Однако, это указывает и на то, что оба соединения сравнительно слабо ингибируют АКТ2 и не цитотоксичны. Способность новых соединений потенцировать терапевтические эффекты доксирубина, винкристина и других блокаторов S и M стадий клеточного цикла будет рассмотрена позже.

В заключении, стоит подчеркнуть, что нами выбрана удачная методология анализа взаимодействия новых виртуальных соединений с активным центром АКТ2, экспериментально подтвержденная: синтезом, биохимическим анализом ингибирования белка, а так же тестом на клеточных линиях.

Литература

1. Jain K, Basu A. The Multifunctional Protein Kinase C-ε in Cancer Development and Progression. *Cancers* (Basel). 2014, 6, p. 860-78.
2. Fedorov O, Marsden B, Pogacic V, Rellos P, Müller S, Bullock AN, Schwaller J, Sundström M, Knapp S. A systematic interaction map of validated kinase inhibitors with Ser/Thr kinases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007, 104(51), p. 20523-8.
3. Rechfeld F, Gruber P, Kirchmair J, Boehler M, Hauser N, Hechenberger G, Garczarczyk D, Lapa GB, Preobrazhenskaya MN, Goekjian P, Langer T, Hofmann J. Thienoquinolines as novel disruptors of the PKCε/RACK2 protein-protein interaction. *J Med Chem*. 2014, 24, 57(8), p. 3235-46.
4. a. Hafez AAA, El-Dean AK, Hassan AA, El-Kashef HS, Rault S, Robba M. Synthesis of some pyrimido[4,4:4,5]thieno[2,3-*b*]quinolines. *J Heterocycl Chem*. 1996, 33, p.431-438. b. LGB-065. 434 (M⁺, 65), 377 (15), 258 (70).

DESIGN OF INHIBITORS OF AGC PROTEIN KINASE FAMILY

Lapa G.B., PhD (Chem.), Senior Researcher, Lab of chem. synthesis. Blokhin Cancer Research Center. Moscow

Key words: protein kinase, AGC, PKC, PKB, AKT, inhibitor, docking.

It was synthesized a new inhibitor of AKT2 on the base of docking results (with SeeSAR v 4.0). The results of *in vitro* ³¹P-ATP competitive assay of PKB-beta (AKT2) inhibition showed that new thieno[2,3-*b*]quinoline LGB-065 inhibited this enzyme on 10% better than previous PKCε2138 at 25 μM. Both PKCε2138 and LGB-065 did not possess any sufficient cytotoxic activity in assay on cell lines at 10 μM (A498 etc.).

УДК 615:615.322

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ АНТИПАРКИНСОНИЧЕСКИХ СВОЙСТВ АБЕРГИНА

Мартыничук И.А., н.с.отдела экспериментальной и клинической фармакологии ФГБНУ ВИЛАР, Москва.

Трумпе Т.Е., к. б. н., в.н.с. отдела экспериментальной и клинической фармакологии ФГБНУ ВИЛАР, Москва.

Ферубко Е.В., к. мед. н., руководитель Центра медицины ФГБНУ ВИЛАР, Москва.

Колхир В.К., д. мед. н., г.н.с. отдела экспериментальной и клинической фармакологии ФГБНУ ВИЛАР, Москва

Ключевые слова: абергин, отечественный лекарственный препарат, агонист дофамина, клинические исследования, эндокринные заболевания, антипаркинсонические свойства.

По данным ВОЗ частота заболеваемости болезнью Паркинсона составляет от 60 до 187 человек на 100000 населения. С возрастом риск развития этого заболевания существенно повышается, ему подвержено около 1% лиц до 60 лет и около 5% старше этого возраста. В основе болезни Паркинсона лежит паркинсонизм – неврологический