

Габапентиноиды (лиганды $\alpha 2\delta$): молекулярный механизм, реестр аналогов и теоретическое конструирование препаратов следующего поколения

Систематический синтез литературы, структурно-фармакологический разбор мишени $\alpha 2\delta$ -1/dCache_1 и адверсариально верифицированное теоретическое *de novo* конструирование

Июнь 2026

Дисклеймер. Образовательно-исследовательский материал, не медицинская рекомендация и не руководство по применению. Все молекулы *de novo* — теоретические гипотезы, не существующие соединения и не доступное лечение. Незарегистрированные в РФ препараты упомянуты исключительно в научно-справочном контексте.

Аннотация

Габапентиноиды (габапентин, прегабалин, мирогабалин) — структурные аналоги ГАМК, не взаимодействующие с ГАМК-системой; их единственная высокоаффинная мишень — вспомогательная субъединица $\alpha 2\delta$ -1 потенциал-зависимых кальциевых каналов высокого порога, а точка связывания — dCache_1-карман, эволюционный гомолог бактериального аминокислотного хеморецептора. Класс обеспечивает клинически значимый охват: нейропатическая боль, эпилепсия, генерализованное тревожное расстройство, фибромиалгия, нарушения сна и синдром беспокойных ног. Одновременно он несёт устойчивый набор ограничений — злоупотребление и зависимость, периферические отёки и прибавку веса, седацию и головокружение, нелинейную фармакокинетику габапентина и почечную кумуляцию. Настоящая работа представляет систематический синтез современной литературы по мишени и классу, реестр одобренных и оставленных аналогов, а также теоретическое *de novo* конструирование молекул следующего поколения. Методология — AI-ассистированный синтез с многоагентным фактчекингом и адверсариальным red-team каждой гипотезы; работа носит исключительно теоретический характер и не включает экспериментальной (wet-lab) валидации. Сквозной вывод: ключевые недостатки класса (зависимость, седация, отёки) — это *on-target* эффекты самой субъединицы $\alpha 2\delta$ -1, а не побочные взаимодействия; реальное расщепление пользы и вреда невозможно тонкой настройкой ортостерического кармана и достижимо лишь сменой узла приложения (интерфейс $\alpha 2\delta$ -1 $\leftrightarrow$ NMDAR) или сменой мишени (пора CaV2.2, $\alpha 2\delta$ -3), причём оба пути дорого и трудно драггируемы.

1. Введение

Габапентин, прегабалин и мирогабалин относятся к классу габапентиноидов — структурным аналогам γ -аминомасляной кислоты (ГАМК), которые, вопреки исходному дизайнерскому замыслу, с ГАМК-системой фактически не взаимодействуют. Их единственная высокоаффинная молекулярная мишень — вспомогательная субъединица **$\alpha 2\delta$** (преимущественно изоформа **$\alpha 2\delta$ -1**, ген *CACNA2D1*) потенциал-зависимых кальциевых каналов высокого порога: CaV2.1 (P/Q-тип), CaV2.2 (N-тип), CaV2.3 (R-тип). Лиганд занимает экстрацеллюлярный карман **dCache_1-домена** $\alpha 2\delta$ — структурного гомолога периплазматического хемосенсорного домена бактерий, чьим естественным лигандом служат нейтральные крупные аминокислоты (L-лейцин, L-изолейцин). По этой причине габапентиноиды корректно описывать как «псевдо-аминокислоты», конкурирующие с эндогенными разветвлёнными аминокислотами (BCAA) и за карман, и за транспортёр LAT1 (SLC7A5).

Терапевтическая ценность класса широка и хорошо документирована: нейропатическая боль (диабетическая полинейропатия, постгерпетическая невралгия), эпилепсия (адъювантная терапия парциальных припадков), генерализованное тревожное расстройство (ГТР), фибромиалгия, нарушения сна и синдром беспокойных ног. В основе лежит не острая блокада поры, а хроническое нарушение forward-трафикинга и Rab11-зависимого рециклинга канала: снижение поверхностной плотности CaV2.x ведёт к уменьшению activity-dependent входа Ca^{2+} и торможению высвобождения

медиаторов, прежде всего глутамата. Принципиально, что эффект состояние-зависим — он проявляется преимущественно в патологически гипервозбуждённых, сенситизированных сетях, где $\alpha 2\delta$ -1 апрегулирован.

Однако клиническая полезность класса сопряжена с устойчивым перечнем ограничений, формирующих задачу для препаратов следующего поколения:

- **Злоупотребление и зависимость.** Прегабалин в дозе 450 мг по drug-liking сопоставим с диазепамом 30 мг; класс находится под контролем (Schedule V в США, класс C в Великобритании; в РФ — под предметно-количественным учётом). Подкрепление опосредовано $\alpha 2\delta$ -1 в ЦНС, а не off-target.
- **Отёки и прибавка веса.** Периферический, AUC-зависимый класс-эффект ($\alpha 2\delta$ в сосудистой ткани), не зависящий от Cmax.
- **Седация, головокружение, атаксия, «brain fog».** Седация и головокружение — преимущественно on-target эффект $\alpha 2\delta$ -1; атаксия — вклад $\alpha 2\delta$ -2 в мозжечке.
- **Нелинейная фармакокинетика габапентина.** Насыщаемое LAT1-всасывание даёт падающую с дозой биодоступность и «потолок» эффекта.
- **Почечная кумуляция.** Класс выводится почками практически неизменным; обязательна коррекция дозы при ХБП.
- **Угнетение дыхания с опиоидами.** Предупреждение FDA 2019 (black-box): риск респираторной депрессии при ко-приёме с ЦНС-депрессантами.

Центральный тезис работы, проходящий через все разделы: **большинство этих недостатков — on-target эффекты самой $\alpha 2\delta$ -1**, той же мишени, что обеспечивает пользу. Этот факт задаёт принципиальную границу для рационального дизайна и предопределяет выводы об осуществимости направлений next-gen.

2. Материалы и методы

Работа представляет собой **AI-ассистированный систематический синтез литературы и теоретическое молекулярное конструирование**. Она **не является экспериментальной (wet-lab) работой**: все приведённые численные параметры связывания, фармакокинетики и клинических исходов извлечены из опубликованных первоисточников; ни одно соединение в рамках работы не синтезировалось и не тестировалось.

2.1. Систематический синтез и архивная раскопка

Литература по мишени $\alpha 2\delta$ -1 (структурная биология, мутагенез, трафикинг), по одобренным и оставленным аналогам и по фармакологии зависимости собрана и систематизирована методом итеративной архивной раскопки («deep-dig») — последовательного углубления до исчерпания доступных источников, с группировкой соединений по статусу (одобрено / в разработке / прекращено / преклинический tool-compound / концепт). Для каждой записи фиксировался уровень уверенности первоисточников (high / med / low).

2.2. Многоагентный фактчекинг

Каждое соединение проходило независимую верификацию по трём осям: **существование** (isReal — реальное ли это соединение/мишень/концепт), **регуляторный статус** (где и когда одобрено, на

какой фазе остановлено) и **механизм** (истинная молекулярная мишень). Фактчекинг выявил и исправил ряд распространённых ошибок вторичных источников — например, что Regnite есть бренд габапентин-энакарбила, а не мирогабалина; что для PD-217014 первоисточник даёт $K_i \approx 18$ нМ, а не «IC₅₀ 38 нМ»; что обе индикации крисугабалина (DPNP и PHN) получены в 2024 г.; что разработчик крисугабалина — Haisco (код HSK), а не Hansoh; что толибут — метил-, а не трифторметил-аналог.

2.3. Адверсариальный red-team каждой гипотезы

Каждая гипотеза — как заявленное преимущество существующего аналога, так и теоретическая *de novo* молекула — подвергалась адверсариальной критике (red-team) с вынесением вердикта (отклонить / доработать / доработать с высоким риском отклонения). Критик специально отделял **спекулятивность преимущества** от **факта существования**: все рассмотренные реальные соединения имеют статус isReal=true, тогда как заявленные «выгоды» нередко оказывались недоказанными.

2.4. Генерация de novo по стратегиям дизайна

Теоретические молекулы конструировались по систематическому набору стратегий (изоформ-селективность и slow-off-rate в ортокармане; РК-инжиниринг и пролекарства; периферизация; PPI-дизрапторы интерфейсов $\alpha\delta-1 \leftrightarrow$ NMDAR и $\alpha\delta-1 \leftrightarrow$ тромбоспондин; бифункциональные/комбо-агенты; soft-drug; радикальные модальности — ковалентные, бивалентные, деградеры, фотоперекключаемые; ортогональная мишень $\alpha\delta-3$; аллостерика). Все *de novo* конструкции — явные **гипотезы**, не существующие соединения.

Граница достоверности данных. Раздел о механизме (§3) и реестры (§4–5) опираются на твёрдую структурную биологию и фактчекнутые регуляторные данные. Раздел теоретического конструирования (§6) — это докинг/SAR-гипотезы без синтеза. Часть критических разборов (тромбоспондиновые PPI, ряд радикальных модальностей и аллостерических концептов) в исходных материалах отсутствовала и была синтезирована по той же методологии — эти вердикты слабее обоснованы и отмечены явно.

3. Молекулярный механизм

3.1. Двухмодульная архитектура $\alpha\delta-1$

$\alpha\delta-1$ — единая полипептидная цепь, котрансляционно расщепляемая на полностью внеклеточный **$\alpha 2$** и закреплённый **GPI-якорем** (не трансмембранным доменом — установлено школой Dolphin) **δ** , связанные дисульфидом. Зрелый белок мембрано-ассоциирован, экстраклеточен и не имеет цитоплазматического домена. В нём функционально разнесены два модуля: **VWA-домен** (von Willebrand factor type A) с MIDAS-мотивом — интерфейс с порообразующей $\alpha 1$ -субъединицей и трафикинг (габапентин сюда **не** связывается); и **dCache_1-домен** — собственно сайт габапентиноидов, где естественным лигандом служит L-лейцин.

3.2. Точный ортостерический сайт (PDB 8FD7 / 8IF3)

Сгуо-ЕМ комплекса человеческого CaV1.2 / CaV β 3 / CaV $\alpha\delta-1$ с со-связанным габапентином при разрешении 3,1 Å (Chen et al., Nat Struct Mol Biol 2023) обозначен как 8FD7; в той же работе

разрешена структура с L-лейцином в том же кармане — прямое подтверждение конкурентной модели. Для комплекса $\alpha 2\delta$ -1 с миробабином существует 8IF3 (шаблон докинга для бицикло-аналогов). Карман полностью инкапсулирует лиганд (13 остатков по нумерации структуры): Trp207, Val209, Tyr219, Trp225, Tyr238, **Arg243**, Trp245, Tyr452, Asp454, Ala455, Leu456, Thr463, **Asp493**.

Цвиттер-ион фиксируется по двухточечному «зажиму», общему для аминокислот и габапентиноидов: **карбоксилат** лиганда образует бидентатный солевой мостик с гуанидинием **Arg243** (с поддержкой Н-связей Tyr238, Trp245 и backbone Ala455); **аминогруппа** — солевой мостик с **Asp493** на расстоянии 2,7 Å (короче, чем 3,2 Å у L-лейцина, что объясняет более высокое сродство габапентина); гидрофобный «хвост» (циклогексил/изобутил) ложится в бокс Trp207/Trp225/Trp245/Val209.

О нумерации остатков. Arg243 структуры 8FD7 = Arg217 знаменитого мутанта **R217A** (расхождение из-за сигнального пептида/референса; в структуре 8IF3 фигурирует нумерация R241/D491). R217A в $\alpha 2\delta$ -1 (и гомолог R279A в $\alpha 2\delta$ -2) **полностью отменяет** связывание [^3H]-габапентина/прегабалина; нокин-мышь R217A теряет и анальгезию, и анксиолизис прегабалина (Field/Dolphin, PNAS 2006). Это незаменимый якорь карбоксилата.

3.3. Изоформная селективность кармана

Габапентиноиды связывают только $\alpha 2\delta$ -1 и $\alpha 2\delta$ -2, но не $\alpha 2\delta$ -3/-4. Структурно различие задано ≥ 6 заменами в кармане: Y238F (потеря Н-донора), V209Y и A217F (стерический клэш в полости циклогексила), Y219I/Q, A455S, L456Q (потеря гидрофобности и привнесение полярности). Идеальный профиль next-gen — $\alpha 2\delta$ -1-селективный, $\alpha 2\delta$ -2-щадящий (уход от $\alpha 2\delta$ -2 снимает мозжечковую атаксию, фенотипирующую мутацию *ducky*). Однако за ~25 лет селективность $\alpha 2\delta$ -1 vs $\alpha 2\delta$ -2 в этом высококонсервативном кармане не была достигнута никем — субангстремное «чтение» различий лежит ниже точности гомологичных моделей и конформационного дыхания белка.

3.4. MIDAS / VWA и трафикинг; Rab11-рециклинг

MIDAS (Metal-Ion-Dependent Adhesion Site) в VWA координирует $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$, который достраивается остатком Asp внеклеточной петли S1–S2 домена I $\alpha 1$; металл «склеивает» VWA с петлёй $\alpha 1$. Мутация MIDAS отменяет усиление токов $\text{CaV}1.2/2.1/2.2$ (Cantí/Dolphin, PNAS 2005) — это ключ к трафикингу: через него $\alpha 2\delta$ повышает плотность каналов на поверхности. Габапентин **не блокирует канал остро**, а нарушает Rab11-зависимый рециклинг $\alpha 2\delta$ из recycling-эндосом на мембрану (Tran-Van-Minh & Dolphin, J Neurosci 2010); доминант-негативный Rab11 S25N отменяет эффект. Существенно, что $\alpha 2\delta$ -1 опосредует Rab11-рециклинг, а $\alpha 2\delta$ -3 — нет (изоформ-специфичность). «Медленность» механизма (часы–дни) объясняет отсроченное клиническое действие.

3.5. Не-кальциевые интерфейсы: $\alpha 2\delta$ -1 ↔ NMDAR и $\alpha 2\delta$ -1 ↔ тромбоспондин

$\alpha 2\delta$ -1 ↔ NMDAR (GluN1). $\alpha 2\delta$ -1 физически связывает GluN1 (изоформы -2/-3 — нет) через С-концевой домен (не VWA и не габапентиновый карман); реальная С-концевая последовательность VSGLNPSLWSIFGLQFILLWLVS GSRHYLW гидрофобна и описана как мембрано-/GPI-сигнальный stretch. Габапентин нарушает форвард-трафикинг комплекса $\alpha 2\delta$ -1/NMDAR к синапсу (Ma/Pan, J Neurosci

2018); после травмы нерва комплекс $\alpha 2\delta$ -1–GluN1 в дорзальном роге растёт на ~97 %, что лежит в основе центральной сенситизации. Атомарной структуры комплекса нет — «белое пятно».

$\alpha 2\delta$ -1 ↔ тромбоспондин (TSP1–4). Через VWA/ $\alpha 2$ -регион $\alpha 2\delta$ -1 связывает EGF-подобные повторы астроцитарных тромбоспондинов и запускает формирование новых возбуждающих синапсов через постсинаптический Rac1 (Eroglu/Barres, Cell 2009; Risher, JCB 2018). Принципиально: это связывание **габапентин-нечувствительно** — GBP до 1000 μ M не ингибирует TSP-4 ↔ $\alpha 2\delta$ -1 in vitro (Lana/El-Awaad/Dolphin, Sci Rep 2019). Классический тезис «габапентин блокирует TSP-синаптогенез» не является прямым конкурентным эффектом на этом интерфейсе.

3.6. LAT1-транспорт и конкуренция с ВСАА

Цвиттер-ионный аминокислотный каркас, обязательный для связывания, одновременно служит условием транспорта класса через LAT1 (SLC7A5). Это объясняет падение in vivo-потенции на 2–3 порядка относительно in vitro Ki (конкуренция с ВСАА за карман и за транспортёр), диетическую модуляцию эффекта и нелинейную ФК габапентина при насыщении транспортёра. Порядок аффинности эндогенных лигандов: L-Leu > L-Ile > L-Val » L-Phe. Карман закрыт от растворителя, поэтому большие линкеры наружу затруднены — это критично для бивалентов, PROTAC/LYTAC и конъюгатов (§6).

3.7. Сводка структурных шаблонов

PDB	Комплекс	Лиганд	Назначение
8FD7	CaV1.2/ $\beta 3/\alpha 2\delta$ -1, 3,1 Å	габапентин	Единственная ко-структура с габапентиноидом
(companion)	CaV1.2/ $\beta 3/\alpha 2\delta$ -1	L-лейцин / аро	Подтверждает конкуренцию в dCache_1
8IF3	$\alpha 2\delta$ -1	мирогабалин	Шаблон докинга для бицикло-аналогов
3JBR	скелетный CaV1.1, 4,2 Å	—	Первый шаблон $\alpha 2\delta$ + VWA/MIDAS↔ $\alpha 1$ (Wu/Yan 2015)
7MIY и родств.	CaV2.2 + $\alpha 2\delta$ -1	зиконотид (в поре)	Без габапентиноида в кармане

4. Реестр одобренных аналогов

По состоянию на июнь 2026 г. реестр перекрёстно проверен фактчекером. Прегабалин и габапентин в РФ находятся под предметно-количественным учётом (рецепт 148-1/у-88); остальные представители в РФ не зарегистрированы.

МНН	Бренды	Где одобрен	1-е одобрение	РФ (ГРЛС)
Габапентин	Neurontin, Gralise (ER); дженерики Конвалис, Катэна, Тебантин	FDA 1993 (эпилепсия), 2002 (PHN); ЕС (нац.); Япония; Китай	1993 (FDA)	Зарегистрирован (дженерики; Нейронтин — РУ «не действует»). ПКУ
Прегабалин	Lyrica, Lyrica CR; дженерики Прегабалин-Рихтер, Прега-Эйч	FDA + EMA 2004; Япония; Китай	2004	Зарегистрирован (Лирика ЛС-001752 + дженерики). ПКУ
Габапентин-энакарбил	Horizant (CША), Regnite (Япония)	FDA 2011 (RLS), 2012 (PHN); Япония 2012 (RLS)	2011 (FDA)	Не зарегистрирован
Мирогабалин	Tarlige	Япония 2019, Ю. Корея 2020, Тайвань 2020, Таиланд 2022, Китай 2024 (DPNP). НЕ FDA/EMA	2019 (Япония)	Не зарегистрирован
Крисугабалин	思美宁 / Симэйнин (besylate)	Только Китай: NMPA 2024 (DPNP — май; PHN — июль)	2024 (Китай)	Не зарегистрирован

Фактчек-уточнения. (1) Regnite — японский бренд габапентин-энакарбила (XenoPort/Astellas, RLS, янв. 2012), а не мирогабалина; мирогабалин в Японии — только Tarlige. (2) Показания прегабалина различаются по юрисдикциям: фибромиалгия одобрена в США, но не в ЕС; ГТР — в ЕС, но не в США. (3) Первое одобрение мирогабалина — январь 2019 (Япония, периферическая нейропатическая боль); «2022» — расширение до общей нейропатической боли. (4) Обе индикации крисугабалина (DPNP и PHN) получены в 2024 г.; разработчик — Sichuan Haisco (海思科).

5. Забытые, невыпущенные и в разработке

Раздел систематизирует «кладбище R&D» класса и смежных мишеней, а также передний край 2024–2026 гг. Колонка уверенности отражает качество первоисточников. Все перечисленные соединения реальны (isReal=true); спекулятивность, где она есть, относится к заявленным преимуществам.

5.1. «Истинные» габапентиноиды — клинические, но брошенные или региональные

Соединение / коды	Разработчик	Докуда дошло	Почему остановлено / статус	Увер.
Atagabalin (PD-0200390)	Pfizer	Ph II (инсомния); $\alpha 2\delta$ IC50 ~22 нМ; (3,4-диметил)циклопентил-уксусная к-та	Прекращён 31.03.2009: недостаточная эффективность + частые НЯ. Без субтиповой селективности	high
Imagabalin (PD-0332334)	Pfizer	Ph III (ГТР) — самый продвинутый из брошенных; (3S,5R)-3-амино-5-метилоктановая к-та; заявлена $\alpha 2\delta$ -1-селективность	Терминирован 23.02.2009 не по безопасности (эффективность/портфель). Селективность по субтипу не транслировалась в преимущество	high
PD-217014	Pfizer (Нагоя)	Ph II (СРК); бицикл [3.2.0], метил-эфир-пролекарство; Ki $\approx$ 18 нМ	Ноль отделения от плацебо при СРК (NCT00139672); PHN-исследование терминировано. Бицикл не дал прироста аффинности над прегабалином	high
PD-0299685	Pfizer	Ph II (интерстициальный цистит и др.)	Прекращён после Ph II; причина не раскрыта	high
Gababutin A / B	Pfizer / Parke-Davis	A: IC50 ~30 нМ; B: Ph II, циклобутан, IC50 ~46 нМ	A — не проходит ГЭБ (нет System-L транспорта) → дроп; B — НЯ в Ph II → прекращён	med
4-Метилпрегабалин	Pfizer	Преклиника; (3R,4R)-изомер, ~4× аффиннее прегабалина, ~2–3× потенция	Остался доклиническим. Pfizer с полным досье и патентным обрывом 2018 не вывел даже в раннюю клинику	med
Mirogabalin (DS-5565)	Daiichi Sankyo	Одобен в Азии (Tarlige); в США/ЕС Ph III фибромиалгия (ALDAY)	Западная разработка прекращена — провал ALDAY (неэффективность)	high
Gabapentin enacarbil (XP13512)	XenoPort/GSK/Astellas	Одобен (RLS, PHN); Ph II мигрень	Ph II мигрень провалена; маркетинг ограничен. Прецедент пролекарства (MCT-1/SMVT)	high

Дополнительные tool-compounds и SAR-зонды: **3-метилгабапентин** (доказал, что $\alpha 2\delta$ -связывание $\Rightarrow$ антиноцицепция), **циклопропил- β -аминокислоты** (активны только icv — плохая ЦНС-экспозиция), **PD-0200347** (оксадиазолон-биоизостер, ОА, слабая аффинность), **Silagaba 121–162** (Si-биоизостеры — анальгезия без атаксии, но слабое $\alpha 2\delta$ -связывание), **NVA1309** (Novassay; периферически-ограничен, связывает R243 + второй hot-spot K615/K634, ~10× прегабалина; застрял в преклинике), HTS-хемотипы Merck и GSK (non-amino-acid $\alpha 2\delta$ -лиганды, не доведены до кандидата). Важный методологический результат — **(L)-фенилглицин**, диссоциировавший $\alpha 2\delta$ -связывание от анальгезии (Field 2006), и **спермин** — эндогенный бифазный аллостерический модулятор [^3H]-GBP, указывающий на существование аллостерического сайта вне ортокармана.

5.2. Механистический контрапункт и смежная мишень CaV2.2 (N-тип)

Зиконотид (Prialt; ω -конотоксин MVIIA из *Conus magus*) — не габапентиноид, а прямой блокатор поры CaV2.2; доказывает, что N-тип сам по себе валидная анальгетическая мишень. Одобрен FDA 2004 / ЕМА 2005, но **только интратекально** через помпу; black-box по тяжёлым нейropsychиатрическим НЯ (спутанность 33 %, нарушение памяти 22 %, галлюцинации 12 %) — терапия последней линии. Попытки пероральной трансляции N-тип-блокады устойчиво проваливаются:

Соединение	Разработчик	Стадия	Причина провала / урок	Увер.
Z160 (NMED-160 / NP-118809)	Neuromed/Merck → Zalicus	2× Ph II (PHN, радикулопатия), 2013	State-dependent блокатор поры; безопасен, адекватная экспозиция — но ноль отделения от плацебо	high
CNV2197944	Convergence (ex-GSK) → Biogen	Ph II (PHN, DPN)	Селективный state-dependent ингибитор CaV2.2; нет эффекта vs плацебо; добавляет гемодинамический риск	high
TROX-1	Merck	преклиника	Моторные + СС-нарушения (широкий CaV2-блок)	med
Leconotide / AM336	Amrad/Zenith/CNSBio	Ph II (i.t.)	Тяжёлые НЯ интратекально; узкое окно	high
C2230; IPPQ, BTT-369/266	Khanna lab (UF)	преклиника 2025	Новые сайты/PPI-дизрапторы CaV α - β интерфейса; ранние лиды	high
Vc1.1/ACV1, GeXIVA	Metabolic / UQ / Hainan	Vc1.1 Ph IIa	Видовое несоответствие $\alpha 9\alpha 10$ (человек < крыса) → дроп 2007	high

Урок CaV2.2: потентные преклинические блокаторы устойчиво проваливают эффективность в Ph II либо упираются в интратекальную доставку и узкое терапевтическое окно. Это калибрует ожидания для любых N-тип-плеч, включая гибридные молекулы.

5.3. β -фенил-ГАМК / фенибут-семейство (региональные, преимущественно GABA-B)

Фенибут (β -фенил-ГАМК; СССР, конец 1950-х) — первично GABA-B-агонист, вторично слабый $\alpha 2\delta$ -блок (K_i R-фенибута к $\alpha 2\delta$ ~23 μ M — на 2–3 порядка слабее габапентина ~0,05 μ M), причём применяется рацемат, тогда как $\alpha 2\delta$ -аффинность относится к R-энантиомеру. «Двойной механизм» — не преимущество, а грязная полифармакология; зависимость и отмена тяжелее габапентиноидной (через GABA-B). **Толибут** (4-метил-фенибут, CAS 28311-38-8) — единственный кандидат с пометкой критика «speculative»: прямых данных по $\alpha 2\delta$ -связыванию самого толибута нет (только структурная экстраполяция от R-фенибута), клинический статус неясен; распространённая формулировка «толибут = трифторметил-производное» ложна — это метил-аналог. Сюда же — 4-фторфенибут/CGP-11130, арбаклофен плакарбил (XP19986; Ph III GERD/спастика провалена 2013), GABOV, пикамилон — региональные/экспериментальные ГАМК-аналоги вне строгого $\alpha 2\delta$ -угла.

5.4. Передний край 2024–2026 и направления исследований

Истинно $\alpha 2\delta$: крисугабалин (HSK16149) — одобрен в Китае 2024, в США Ph III, фаза-III фибромиалгия PROBE (NCT07196657, прегабалин-контролируемая, 1116 пациентов, завершение

~2027); периферически-ограниченный CaV α 2 δ -1 лиганд с ингибированием CaV2.2 (BJP 2024, PMID 38531121) — гибридный механизм, преκлиника, прямой прецедент стратегии периферизации.

α 2 δ -1Tat — пептид-дизраптор интерфейса α 2 δ -1 $\leftrightarrow$ NMDAR (30-аминокислотный C-концевой пептид, слитый с Tat; группа Hui-Lin Pan, MD Anderson) — концентрационно-зависимо разрушает интерфейс α 2 δ -1 $\leftrightarrow$ GluN1, не затрагивая α 2 δ -1 $\leftrightarrow$ CaV2.2; нормализует усиленный нейропатией трафикинг NMDAR. Это **не «лиганд α 2 δ »**, а конкурент-дизраптор PPI; proof-of-concept in vivo у SNL-крыс. Ближайший клинический близнец — нерин(е)тид/Tat-NR2B9c — провалил фазу-III (ESCAPE-NA1); короткий период полувыведения из-за протеаз, нет перорального пути. Заявление «без седации/abuse» — гипотеза из механизма, к тому же прямо конфликтующая с собственными данными лаборатории (Jin 2023): тот же интерфейс в nucleus accumbens драйвит опиоидное вознаграждение.

Иная мишень (контекст): сузетригин / VX-548 (Journavx) — блокатор NaV1.8, одобрен FDA 30.01.2025, но только для **острой** боли; категорически иной механизм, маркер сдвига «non-opioid»-поля.

Не подтверждено (не подавать как существующее): ASO/генные/биологические программы против *CACNA2D1*; новые anti-abuse габапентиноид-пролекарства 2024–26 в клинике; дополнительные китайские α 2 δ -коды помимо крисугабалина. Заявления «wider therapeutic index than pregabalin» (крисугабалин) требуют head-to-head профуа.

6. Теоретическое de novo конструирование

ГИПОТЕЗЫ. Все молекулы этого раздела — теоретические конструкции, не существующие соединения и не доступное лечение. «Предсказанные» аффинность, селективность и ФК — докинг/SAR-гипотезы, не данные. Вердикты получены адверсариальным red-team; часть критики синтезирована по методологии и слабее обоснована (отмечено).

Сквозной мотив критики проходит через все стратегии: **(1)** почти весь ортокарманный дизайн упирается в LAT1/SLC7A5 — вход в ЦНС у габапентиноидов транспортёр-опосредован, и добавленная масса/заряд легко выбивают молекулу из субстратного окна; цвиттер-ион — не «баг», а условие транспорта. **(2)** Селективность α 2 δ -1 vs α 2 δ -2 в высококонсервативном кармане за ~25 лет никем не достигнута. **(3)** Почечная кумуляция и отёки — on-target/элиминационные, фармакокинетическими трюками и soft-drug-химией не снимаются. **(4)** Седация/головокружение/отёк — преимущественно α 2 δ -1-эффекты, поэтому даже идеально α 2 δ -1-селективная молекула их **усиливает**, а уход от α 2 δ -2 снимает лишь второстепенную атаксию.

6.1. Стратегия А — изоформ-селективность + slow-off-rate в ортокармане

«endo-fluoroaryl mirogabalin» (каркас мирогабалина + эндо-CH₃ + gem-F, «читающие» различия остатков 455/456/463) — **ОТКЛОНИТЬ:** разрыв «механизм $\leftrightarrow$ выгода» (седация/головокружение — α 2 δ -1-эффекты, а ducky-атаксия α 2 δ -2 — генетическая потеря функции в развитии, не острая фарм-мишень), риск потери LAT1, субангстремное чтение ниже точности модели. «reversible boronate clamp» (бороновая боеголовка к Thr463) — **ОТКЛОНИТЬ:** бор-диоловый промискуитет, пустое кинетическое окно, тот же LAT1-киллер. «spirocyclic constrained-

zwitterion» — ДОРАБОТАТЬ с высоким риском отклонения: burial структурно обоснован, но LAT1-субстратность объёмного ригида под вопросом, «полнее инкапсулирован $\Rightarrow$ медленнее koff» путает геометрию лиганда с дыханием белковой крышки.

6.2. Стратегия В — РК-инжиниринг / пролекарства

Серия бис- и моно-маскированных пролекарств (МСТ-1/CES-таргет) единогласно **ОТКЛОНЕНА / на грани:** «rush» — проблема прегабалина, а не мирогабалина (drug-liking которого в терапевтической дозе $\approx$ плацебо) и не его субстрат-профиль (мирогабалин всасывается РЕРТ1/РЕРТ2, не LAT1); нельзя одновременно нейтрализовать заряд и таргетировать монокарбоксилатный МСТ-1; полиморфизм CES1/CES2 и диастереомерия ацетата дают **больше** вариативности онсета, а не меньше; после гидролиза циркулирует идентичная молекула — отёки, зависимость и почки разделяются полностью. Защитимый вектор — одинарная enacarbil-маска амина именно у **габапентина** (где насыщаемое LAT1-всасывание реально), с честной целью «сглаживание Cmax + once-daily», не «устранение зависимости».

6.3. Стратегия С — периферизация (анальгезия без седации/abuse, ценой anxiolysis)

Добавление второго постоянного заряда для отсека ГЭБ: сульфонат (ZW1), ди-карбоксил (ZW2), кватернарный аммоний (QA). Все три варианта в независимом red-team получили **weak/ОТКЛОНИТЬ** на текущей концепции по двум независимо-фатальным осям: **(А)** сайт анальгетической эффективности габапентиноидов — **центральный** (центральные пресинаптические терминалы DRG в заднем роге + интерфейсы $\alpha 2\delta -1 \leftrightarrow$ NMDAR/тромбоспондин), поэтому запирание молекулы на периферии убирает не побочки, а сам эффект; **(В)** второй постоянный анион в закрытом гидрофобном боксе с единственным уже занятым Arg243 почти наверняка убивает аффинность (десольватация без компенсирующего мостика — штраф в несколько ккал/моль, потеря 2–4 лог-порядков), а кватернарный заряд несовместим с LAT1-субстратностью. Отёки при этом **не** снимаются (и вероятно усиливаются — периферический $\alpha 2\delta -1$), почечная кумуляция сохраняется, анксиолизис теряется осознанно. Стратегический рычаг тем не менее верен и прецедентен — есть реальный BJP-2024 периферически-ограниченный лиганд и кандидат на реанимацию NVA1309.

6.4. Стратегия D — PPI-дизрапторы $\alpha 2\delta -1 \leftrightarrow$ NMDAR (уход из ортокармана)

Биология реальна (tool-compound Pan доказан in vivo), но конкретные конструкции отклонены. **Стейплд-пептид С-концевого эпитопа — ДОРАБОТАТЬ мишень / ОТКЛОНИТЬ стейпл:** эпитоп гидрофобный (W/L/F/I/V), описан как TM/GPI-сигнальный, поэтому SAR-логика «сохранить заряженные/фосфо-остатки» ложна, α -спиральность не доказана, гидрофобный пептид+мостик грозит агрегацией. **Фосфомиметик-фолдамер — ОТКЛОНИТЬ:** центральное допущение — дискретный фосфо-распознающий субсайт на $\alpha 2\delta -1$ — вымышлено. **Бивалент (габапентиноид-якорь + PPI-вархед) — ОТКЛОНИТЬ:** доменная несостыковка — PPI идёт через С-конец, а карман на dCache_1, линкер 8–20 Å их не покрывает. Бесплатный killer-тест для всех — AlphaFold3/AGADIR-картирование реального эпитопа и эпитоп-картирование химерами -1/-2/-3 до синтеза.

6.5. Стратегия E — PPI-дизрапторы $\alpha 2\delta -1 \leftrightarrow$ тромбоспондин (VWA/MIDAS)

Уход с ортокармана обоснован — TSP-интерфейс на VWA и габапентин-нечувствителен. **MIDAS-кэп (металл-хелатор, 8-гидроксихинолин/дипиколинат) — ОТКЛОНИТЬ в текущей формулировке:** механизм инвертирован — приведённый прецедент лифитеграст/LFA-1 не вынимает Mg^{2+} , а донирует карбоксилат в координационную сферу (мимикрия кислотного остатка), то есть опровергает хелаторную стратегию; MIDAS высококонсервативен (тысячи VWA-доменов: интегрины, VWF, комплемент) → промискуитет неустраим. Возможна переформулировка в «карбоксилат-якорный MIDAS-антагонист». **Стейплд-пептид TSP-EGF-петли — ДОРАБОТАТЬ на грани отклонить:** протяжённый эпитоп потенциально лучше различает -1/-2, но синаптогенез — обоюдоострая мишень (хроническое подавление = когнитивный риск), плюс доставка макромолекулы за ГЭБ (стена нерин(е)тида), избыточность TSP-1..4 и отсутствие со-структуры. **bRo5-макроцикл к VWA-канавке — ОТКЛОНИТЬ как сформулировано:** внутренне противоречив (заимствует валидацию dCache_1-домена для драггинга другого, VWA-домена; одновременно апеллирует к двум взаимоисключающим механизмам входа в ЦНС — LAT1 и пассивная bRo5-проницаемость).

6.6. Стратегия F — бифункциональные / комбо

Слитные химеры $\alpha 2\delta$ + NRI (BIFUNC-1) и $\alpha 2\delta$ + имидазолин I1/ $\alpha 2$ + NMDA (BIFUNC-2) **ОТКЛОНЕНЫ** по RDKit-проверке: третий ионизируемый центр делает молекулу моно-/поликатионом вне LAT1-окна (нет ЦНС-входа для $\alpha 2\delta$ -плеча), два механизма требуют взаимоисключающих физхим-профилей, «общее ароматическое кольцо» фиктивно (у габапентиноидов о ароматических колец). Защитимый путь — **фиксированная комбинация** двух молекул (синергия прегабалин+дулоксетин доказана в COMBO-DN), а не ковалентная химера. Codrug с расщепляемым линкером (BIFUNC-3) — **самая честная, ДОРАБОТАТЬ** после изоболограммы простой физ-смеси (если синергии в смеси нет — конъюгат не нужен).

6.7. Стратегия G — soft-drug / управляемый клиренс

Все три варианта (эстеразный / CYP / двойной soft-spot для ухода от чисто-почечной элиминации) **ОТКЛОНЕНЫ:** приведённые каркасы не воспроизводят γ -аминокислотную геометрию (фармакофор сломан до гидролиза); парадигма soft-drug (короткая активность) противоречит мишени, требующей продолжительной оккупации при хронической боли; метаболит остаётся полярным цвиттерионом — почечная кумуляция не уходит, лишь сдвигается; CYP-путь вносит DDI и печёночную уязвимость именно у целевой полиморбидной популяции. Урок: ФК-предсказуемость при ХБП решается дозированием по СКФ, а не модификацией фармакофорной ветви.

6.8. Стратегия H — радикальные модальности и ортогональная мишень $\alpha 2\delta$ -3

Необратимый ковалент к Asp493 — ОТКЛОНИТЬ: карбоксилат-анион — плохой нуклеофил (трудный класс для ковалентного таргетинга), требует агрессивного неселективного электрофила, гарантирующего гаптенизацию и потерю -1/-2 селективности; нет washout при ЦНС-токсичности. **Гомобивалентный димер — ОТКЛОНИТЬ:** «новый механизм» мнимый (trafficking-блок и есть базовый механизм), пара устьев на 60–100 Å структурно не обоснована. **ЛЮТАС-деградер — ОТКЛОНИТЬ:** карман закрыт от растворителя (нет вектора для линкера), компартментный мисматч (драйвер боли — внутриклеточный/трафик-пул, а деградируется поверхностный). **Азобензол-фотопереключаемый — ДОРАБОТАТЬ условно:** карман толерантен к объёму, но wrong-compartment (анальгетический сайт спинальный), трилемма «red-shift / бистабильность /

чистый off-switch» и расщепление азо азoredуктазами до генотоксичных анилинов. **ДНА-липид-конъюгат — ОТКЛОНИТЬ** (нет нефармакофорной точки прикрепления; не субстрат MFSD2a).

$\alpha 2\delta$ -3-селективный лиганд (термальная боль) — ДОРАБОТАТЬ, на грани отклонить. Концептуально самый «чистый» ортокарманный гар во всём портфеле: $\alpha 2\delta$ -3 не в Rab11-рециклинге, не связывает NMDAR/TSP → потенциально trafficking/синаптогенез-свободная анальгезия; те же GBP-исключающие замены используются как позитивные хэндлы комплементарности. Но «чистота» держится на неполноте данных, а не на доказанной безопасности; концепт повисает на трёх непроверенных допущениях, каждое самостоятельно фатально: (1) существование druggable-кармана с собственным якорем в $\alpha 2\delta$ -3 (отсутствие связывания GBP доказывает отсутствие -1-кармана, а не наличие альтернативного); (2) совместимость цвиттерионного якоря с LAT1-входом; (3) loss-of-function фенотип — термальная **гипосенситивность** и риск нарушить защитную ноцицепцию, а также синестезия/кросс-модальная активация. Druggability не доказана (Pharos Tbio, о лигандов), мишень ЦНС-экспрессирована (таламус/кора, не DRG), а CACNA2D3 — опухолевый супрессор.

6.9. Аллостерическая стратегия (спермин-сайт / MIDAS / битопик)

Все три концепта (поликатионный спермин-биоизостер ALLO-01; малая молекула на VWA-MIDAS ALLO-02; битопик ALLO-03) — **speculative, ОТКЛОНИТЬ как лекарственные кандидаты**, сохранить только как образовательные negative-кейсы. Общие неустраимые пороки: подмена мишени (валидированный сайт — dCache_1, а предложенный — другой домен VWA/MIDAS, без данных, что VWA-электростатика даёт trafficking-сдвиг нужного знака; занулять MIDAS с равным успехом может усилить ток → проноцицепция); невозможность ГЭБ-входа поликатиона/хелатора (не субстрат LAT1); промискуитет MIDAS-лиганда по тысячам VWA-доменов; для битопика — закрытый от растворителя карман не выпускает линкер, а «ослабление» warhead разрушает единственные удерживающие солевые связи (R243/D493).

6.10. Ранжирование векторов next-gen

Критерий: научная твёрдость мишени × реалистичность химии × дифференциация от прегабалина × дешевизна фальсификации.

1. **Периферически-ограниченный $\alpha 2\delta$ -1-лиганд** (реанимация NVA1309 + ZW2-вариант) — самый твёрдый: реальный прецедент 2024, отвязывает седацию/abuse, низкий научный риск. Осознать цену — потерю anxiolysis.
2. **Интерфейс $\alpha 2\delta$ -1↔NMDAR как мишень** (но не наивный стейпл) — самое сильное «новое» плечо: доказанный tool-compound, мультииндикационность, потенциально анти-аддиктивно; первым проверять ≈\$0-картированием эпитопа в AlphaFold3.
3. **Фиксированная комбинация « $\alpha 2\delta$ -лиганд + NA-reuptake»** — синергия доказана (COMBO-DN); реализация — ко-формуляция, не химера; низкий научный и регуляторный риск.
4. **РК-деконволюция abuse у прегабалина** через одинарную enacarbil-маску амина — где проблема реальна и регуляторно признана; цель — медленный линейный онсет, не «устранение зависимости».
5. **$\alpha 2\delta$ -3-селективный лиганд** — высокий риск/высокая новизна; единственный механистически «чистый» ортокарманный гар, но спекулятивен (нет co-структуры, риск anti-protective); горизонт 5–8 лет target-validation.

7. Соотношение польза : зависимость

Ключевой принцип: подкрепление пропорционально скорости онсета (dC/dt), а не величине эффекта. Крутой передний фронт концентрационной кривой даёт более выраженный фазный дофаминовый ответ в прилежащем ядре, субъективно ощущается как «приход» и эффективнее закрепляет связь «приём → награда». Отсюда центральный тезис: устойчивую пользу (ровный анксиолизис, фоновое настроение) и острый «приход» можно развести — но разделяет их не разная мишень, а **кинетика**. Оба эффекта вырастают из одного молекулярного события — связывания с $\alpha 2\delta-1$, — то есть это два считывания одного механизма. Полная отделимость поэтому физически недостижима; корректная цель — оптимальный компромисс, выигрышный для молекул, разводящих *тонический эффект* и *острый пик*.

Зависимость габапентиноидов складывается из **четырёх** независимых компонентов (толерантность покрывает лишь первый): (1) толерантность; (2) нейроадаптация / синдром отмены (урегуляция возбудимости и числа каналов → глутаматергический rebound, возможен даже без эскалации дозы); (3) подкрепление/craving (отдельная мезолимбическая ось); (4) сенситизация к контексту (основа рецидивов). Прегабалин дозозависимо аддиктивнее габапентина именно из-за линейной ненасыщаемой ФК (LAT1 не насыщается) и быстрого T_{max} (~1 ч); у габапентина насыщаемое всасывание срезает St_{max} и фронт — встроенный «предохранитель». Фенибут (GABA-B) хуже всех — прямой агонизм даёт более глубокую нейроадаптацию и тяжёлую отмену.

Вещество	Позитивы	Онсет	Abuse	Вердикт по ratio	Ранг
Мирогабалин (Tarlige)	умеренные, ровные; острого «прихода» в терапевт. дозе почти нет	медленный	низкий (drug-liking $\approx$ плацебо в терапевт. дозе; сигнал только супратерапевтически)	Лучший документированный разрыв эффект:liking — единственный с прямыми human abuse-данными	ТОП
Габапентин	умеренные (анксиолизис off-label, сон, настроение)	средний	низкий (насыщаемое всасывание реально срезает Cmax)	Встроенный ФК-предохранитель; ровнее прегабалина	ТОП-2
Габапентин-энакарбил (Horizant)	умеренные; mood/QoL в RLS (вторично к симптому)	медленный	низкий (FAERS PRR в пользу энакарбила)	Сглаженный Cmax by design, но пролекарство частично снимает «насыщаемый предохранитель»	good
Прегабалин CR/ER	сильные, доказанные (Ph III ГТР)	замедленный vs IR	от низкого к умеренному (мало прямых NAR-данных)	Лучший по силе; ER-форма теоретически сдвигает ratio вверх — пока гипотеза	mixed
Прегабалин IR (Lyrica)	самые сильные и доказанные (анксиолизис $\approx$ бензо/венлафаксин, но раньше)	быстрый (Tmax $\sim$ 1 ч)	умеренный, дозозависимый	Лучший по силе/скорости, худший по подкреплению/отмене среди современных агентов	mixed
Крисугабалин (HSK16149)	вероятно слабые — by design низкая мозговая экспозиция ($\sim$ 18x ниже прегабалина)	средний	низкий (грызуны без CPP; human-данных нет)	Знаменатель отличный, но той же ценой срезан числитель	mixed
Имагабалин (PD-0332334)	гипотетичны; целился в ГТР, α 2 δ -1-селективен	неизвестен	неизвестен (нет публичных NAR-данных)	Интригующий «забытый» анксиолитик; «прекращён не по безопасности» $\neq$ «доказана польза»	mixed
Атагабалин (PD-0200390)	гипотетичны; связывает и α 2 δ -2	неизвестен	неизвестен	Прекращён в Ph II по неэффективности; ни доказанных позитивов, ни оценённой зависимости	poor
Фенибут (β -фенил-ГАМК)	сильнейшие (эйфория, социабельность, уверенность)	средний	высокий (GABA-B)	АНТИ-ПРИМЕР: мощные позитивы перечёркнуты тяжёлой GABA-B-зависимостью и опасной отменой. Иной механизм	poor

Что отделимо хорошо — всё, привязанное к **тонической** загрузке тормозных контуров (ровный анксиолизис, фоновое настроение, производная уверенность); fMRI показывает, что анксиолитический сигнал не требует высокого Cmax. Что неотделимо — острый эйфорический

«торч» (Стах-феномен, тождественный подкреплению). Естественный индикатор делимости — селективная толерантность: первым уходит именно седативно-эйфорический компонент, дольше держится анксиолитический. Отдельный недооценённый риск — **реверс настроения**: при толерантности тонический позитив переходит в ребаунд-тревогу и дисфорию, и то, что было пользой, становится драйвером зависимости.

Лучший реальный ответ на честно переопределённую задачу — миробаалин (лучшие human-данные на разрыв эффект:liking) и габапентин / его ER-форма (встроенный ФК-предохранитель), среди реалистично доступных формуляций — габапентин-энакарбил и ER/CR (единственный механистически чистый рычаг улучшить ratio без нового вещества). Лучший *теоретический* оптимум — медленно-онсетное самонасыщающееся пролекарство с надёжной экспозицией (SLOW-PRODRUG) либо депо-форма с длинным $T_{1/2}$; фармакодинамический «частичный/biased» концепт мог бы атаковать саму делимость, но не имеет доказательной опоры.

8. Обсуждение

Главный вывод работы носит структурно-фармакологический характер и одинаково следует из всех трёх линий анализа (механизм, реестр, теоретический дизайн): **ключевые недостатки габапентиноидов — зависимость, седация, головокружение, отёки — это on-target эффекты самой субъединицы $\alpha 2\delta-1$** , той же мишени, что обеспечивает терапевтическую пользу. Это не побочные off-target-взаимодействия, устранимые «очисткой» молекулы. Чистая off-target-панель (как у крисугабаина, чистого на ~105 мишеней) от тяжёлых даунсайдов не защищает, а опыт линии миробаалин → крисугабаин прямо показал, что повышение аффинности к $\alpha 2\delta-1$ не масштабируется линейно в анальгезию или переносимость: на активных дозах головокружение у новых агентов **не ниже**, а порой выше прегабаина.

Отсюда вытекает граница рационального дизайна. Уход от $\alpha 2\delta-2$ снимает лишь второстепенную атаксию. Почечная кумуляция и LAT1-зависимость — свойства цвиттерионного аминокислотного каркаса, не профиля связывания, и потому не снимаются ни РК-трюками, ни soft-drug-химией, ни slow-off-rate. Периферическое ограничение убирает центральные побочки, но вместе с ними и сам эффект — анальгетический сайт класса центрально-спинальный, а анксиолизис лимбико-кортикальный. Кинетические решения честно разводят только *тонический* позитив и острый «приход», но не пользу и зависимость как таковые, поскольку оба питаются от одной мишени.

Реальная развязка пользы и вреда достижима не тонкой настройкой ортостерического кармана, а только **сменой узла приложения или сменой мишени**: (а) уход на канал-независимые PPI-интерфейсы, прежде всего $\alpha 2\delta-1 \leftrightarrow \text{NMDAR}$ (proof-of-concept $\alpha 2\delta-1\text{Tat}$) — единственная комбинация, потенциально расцепляющая анальгезию от седации и от abuse, ценой осознанной потери центрального анксиолизиса и при нерешённой задаче доставки макромолекул; либо (б) смена мишени — прямой блок поры CaV2.2 (валидирован зиконотидом, но пероральная трансляция пока не удалась) или ортогональная $\alpha 2\delta-3$ (генетически валидирована, но druggability не доказана, фенотип тащит синестезию и нарушение защитной ноцицепции). Оба пути дорого и трудно драгируемы, и ни один из них не оставляет мишень на $\alpha 2\delta-1$ в ЦНС.

9. Ограничения

- **Теоретический характер.** Работа — синтез литературы и теоретическое конструирование; в её рамках ничего не синтезировалось и не тестировалось. Все молекулы §6 — *de novo*-гипотезы (докинг/SAR), не данные и не доступное лечение.
- **AI-ассистированный синтез.** Результат построен на AI-ассистированном извлечении и систематизации источников с многоагентным фактчекингом; несмотря на адверсариальную верификацию, остаётся риск систематических ошибок отбора и интерпретации первоисточников.
- **Отсутствие экспериментальной валидации.** Ни одна гипотеза §6 не проходила wet-lab-проверки; для каждой указан дешёвый «killer-эксперимент» (LAT1-uptake, радиолиганд [³H]-GBP на α2δ-1 и -2, AlphaFold-картирование интерфейса), который и должен был бы предшествовать любому синтезу.
- **Слабее обоснованные блоки.** Часть критики (тромбоспондиновые PPI, ряд радикальных и аллостерических концептов) в исходных материалах отсутствовала и синтезирована по той же методологии — эти вердикты слабее обоснованы. Нумерация остатков в части *de novo*-описаний (Arg243/Asp493/Thr463 vs R241/D491 в 8IF3) местами не сверена с конкретной координатной картой — перед докингом обязательна привязка к реальным координатам.
- **Гипотезы, а не факты.** Компоненты α2δ-1↔NMDAR и синаптогенез — реальные направления, но не уникально доказаны для конкретных молекул (мирогабалин, крисугабалин); «меньше ЦНС-побочек» у них — преимущественно доклиника/обсервационные сравнения, head-to-head RCT превосходства над прегабалином при эквивалентности отсутствует; антиэпилептогенез через TSP-ось и «снижение abuse-rush» сглаживанием C_{max} — гипотезы без клинического подтверждения.

10. Заключение

Габапентиноиды — клинически ценный класс с единственной высокоаффинной мишенью α2δ-1 и точно картированным dCache_1-карманом. Однако его центральные ограничения — зависимость, седация и отёки — суть on-target эффекты той же субъединицы, что даёт пользу, а почечная кумуляция и LAT1-зависимость встроены в обязательный цвиттерионный каркас. Систематический обзор аналогов (одобренных, оставленных и в разработке) и адверсариально верифицированное теоретическое конструирование совпадают в выводе: тонкая настройка ортостерического кармана — изоформ-селективность, slow-off-rate, периферизация, пролекарства, soft-drug, ковалентные и аллостерические модальности — не расщепляет пользу и вред. Кинетические приёмы честно разводят лишь тонический позитив и острый «приход» (подкрепление пропорционально скорости онсета), и лучшие реальные ответы здесь — мирогабалин и ER/пролекарственные формы габапентина. Принципиальная развязка пользы и побочных возможна только при смене узла приложения (PPI-интерфейс α2δ-1↔NMDAR) или смене мишени (пора CaV2.2, α2δ-3) — оба пути научно перспективны, но дорого и трудно драгируемы и требуют многолетней валидации. «Идеальной» молекулы класса не существует; корректным результатом является понимание границы делимости, а не объявление победителя.

1. Chen J., et al. Cryo-EM структура комплекса человеческого CaV1.2 / CaV β 3 / CaV α 2 δ -1 с со-связанным габапентином и с L-лейцином, 3,1 Å. *Nat Struct Mol Biol* 2023 (PDB 8FD7 ; s41594-023-00951-7).
2. Структура α 2 δ -1 с мирогабалином (PDB 8IF3) — шаблон докинга для бицикло-аналогов.
3. Wu J., Yan N., et al. Структура скелетного CaV1.1 (PDB 3JBR , 4,2 Å) — первый шаблон α 2 δ + VWA/MIDAS $\leftrightarrow$ α 1. 2015.
4. Структуры CaV2.2 + α 2 δ -1 с зиконотидом в поре (PDB 7MIY и родственные).
5. Field M.J., Dolphin A.C., et al. Незаменимость Arg217 (мутант R217A) как якоря карбоксилата; (L)-фенилглицин диссоциирует α 2 δ -связывание от анальгезии. *PNAS* 2006.
6. Cantí C., Dolphin A.C., et al. Роль MIDAS-мотива VWA в усилении токов CaV. *PNAS* 2005.
7. Tran-Van-Minh A., Dolphin A.C. Rab11-зависимый рециклинг α 2 δ -1; доминант-негативный Rab11 S25N. *J Neurosci* 2010.
8. Дихотомия Rab11-рециклинга α 2 δ -1 vs α 2 δ -3. *Sci Rep* 2021.
9. Eroglu Ç., Barres B.A., et al. α 2 δ -1 как рецептор тромбоспондина; синаптогенез через EGF-подобные повторы TSP. *Cell* 2009.
10. Risher W.C., et al. Тромбоспондин-индуцированный синаптогенез через постсинаптический Rac1. *JCB* 2018.
11. Lana B. / El-Awaad / Dolphin A.C. Габапентин-нечувствительность интерфейса TSP-4 $\leftrightarrow$ α 2 δ -1 (GBP до 1000 μ M). *Sci Rep* 2019.
12. Ma H., Chen J., Pan H.-L. α 2 δ -1 $\leftrightarrow$ GluN1: форвард-трафикинг комплекса α 2 δ -1/NMDAR; рост комплекса в дорзальном роге после травмы нерва. *J Neurosci* 2018; *Cell Reports* 2018.
13. Jin D., Pan H.-L., et al. α 2 δ -1 $\leftrightarrow$ NMDAR в nucleus accumbens и опиоидное вознаграждение. 2023.
14. Pan H.-L. (обзор). α 2 δ -1-сопряжённая NMDA/AMPA-механика; C-концевой дизраптор-пептид (α 2 δ -1Tat). *J Neurochem* 2025.
15. Gumerov V.M., et al. Эволюционная гомология dCache_1 с бактериальными аминокислотными хеморецепторами. *PNAS* 2022.
16. Периферически-ограниченный CaV α 2 δ -1 лиганд с ингибированием CaV2.2 (гибридный механизм). *BJP* 2024 (PMID 38531121).
17. Kricek F., et al. NVA1309 (Novassay): периферически-ограниченный α 2 δ -1 лиганд; in vivo анальгезия в CCI; связывает R243 + K615/K634. *Biomed Pharmacother* 2024.
18. Hill M.D., et al. ESCAPE-NA1: фаза-III нерин(е)тида (Tat-NR2B9c).
19. Bauer C.S., Dolphin A.C., et al. Блокада прегабалином трафикинга α 2 δ -1 из DRG в спинной мозг. 2009.
20. Регистрационные источники: FDA (Neurontin 1993, Lyrica/EMA 2004, Horizant 2011/2012, FDA black-box по респираторной депрессии 2019, Journavx/VX-548 30.01.2025); японские одобрения Tarlige (2019) и Regnite/габапентин-энакарбил (2012); NMPA/CDE (крисугабалин HSK16149, Haisco, 2024).
21. ClinicalTrials.gov: атагабалин NCT00655369; имагабалин NCT00658372, NCT00738738; PD-217014 NCT00139672 (IBS), NCT00159640 (PHN); Z160 (Zalicus, Ph II 2013); CNV2197944 NCT01848730 (PHN), NCT01893125 (DPN); мирогабалин SCI NCT03901352; крисугабалин фибромиалгия PROBE NCT07196657.
22. Сравнительная фармакология abuse: human abuse potential прегабалина (450 мг $\approx$ диазепам 30 мг); JADER/FAERS-сигналы; ASCO 2020 (рекомендация против прегабалина при CIPN, дулоксетин — единственный рекомендованный); COMBO-DN (синергия прегабалин + дулоксетин); fMRI-исследования прегабалина (миндалины/инсулы).

Финальный дисклеймер. Настоящий документ — **образовательно-исследовательский материал** справочника ПсихоФарм·EDU (gxedu.ru). Он **не является медицинской рекомендацией**, инструкцией по применению, руководством по подбору доз или разрешением на супратерапевтический приём; «приятные эффекты» не позиционируются как преимущество. Любые решения о терапии принимает только лечащий врач.

Все молекулы раздела теоретического конструирования (§6) — **гипотетические de novo-конструкции**, не существующие соединения и не доступное лечение; tool-compounds (α 2 δ -1Tat, NVA1309) — доклинические инструменты

без клинических программ; провалившиеся в фазе-II соединения (Z160, CNV2197944) не являются $\alpha 2\delta$ -лигандами. Их недопустимо подавать как существующее или доступное лечение.

Регуляторный статус (РФ). Прегабалин и габапентин находятся под **предметно-количественным учётом (ПКУ)**, отпуск по рецепту строгой отчётности (148-1/у-88); фенибут — рецептурный. Мирогабалин, крисугабалин, габапентин-энакарбил, имагабалин и атагабалин **не зарегистрированы в РФ** — их назначение и оборот вне регистрации недопустимы; упоминание здесь носит исключительно научно-справочный характер. Перечень действующих регистрационных удостоверений прегабалина и габапентина изменчив — перед любой публикацией его следует сверять напрямую с ГРЛС.