

Сравнительное изучение мнемотропной активности димерных дипептидных миметиков отдельных петель NGF и BDNF

Научный руководитель – Поварнина Полина Юрьевна

Волкова Анна Александровна

Аспирант

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия

E-mail: volk3012@gmail.com

Фактор роста нервов (NGF) и мозговой нейротрофический фактор (BDNF) — наиболее хорошо изученные представители семейства нейротрофинов, которым уделяется большое внимание в связи с их нейропротекторными и нейрорегенеративными свойствами, а также с их ролью в поддержании пластичности мозга, которая лежит в основе когнитивных и аффективных психических процессов. В литературе имеется большое количество экспериментальных данных, свидетельствующих о высоком терапевтическом потенциале NGF и BDNF для лечения нейродегенеративных заболеваний. Применение полноразмерных белков в клинике ограничено неудовлетворительными фармакокинетическими свойствами и нежелательными побочными эффектами.

В НИИ фармакологии им. В.В. Закусова на основе оригинальной гипотезы о том, что фармакофорными являются наиболее экспонированные участки петлеобразных структур нейротрофинов, чаще всего центральные участки их бета-изгибов, были созданы димерные дипептидные миметики 1-й и 4-й петель NGF - ГК-6 и ГК-2, соответственно, а также миметики 1-й, 2-й и 4-й петель BDNF - ГСБ-214, ГТС-201 и ГСБ-106, соответственно [Патент РФ №2410392, 2010; Патент США US 9,683,014, 2017; Патент КНР CN 102365294, 2016]. Методом Вестерн-блот анализа было показано, что эти соединения активируют тирозинкиназные рецепторы соответствующего нейротрофина (TrkA или TrkB), однако обладают разной картиной активации пострецепторных сигнальных путей. Либо, подобно полноразмерному белку, активируют PI3K/АКТ и MAPK/ERK, либо активируют селективно один из этих путей.

Целью данной работы было сравнительное изучение мнемотропной активности оригинальных миметиков NGF и BDNF в тесте распознавания нового объекта у крыс-самцов линии Вистар. Дипептиды вводили однократно внутрибрюшинно в наиболее активных дозах, выявленных на основании предыдущих исследований. ГК-6 вводили в дозах 2,0 и 5,0 мг/кг; ГК-2 - 0,5 и 1,0 мг/кг; ГСБ-214 - 0,1 и 1,0 мг/кг; ГТС-201 - 0,1; 1,0 и 5,0 мг/кг; ГСБ-106 - 0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг. Миметики вводили за 24 ч до фазы ознакомления. Тест проводили через 1 ч и 24 ч после ознакомления. Для оценки памяти использовали коэффициент дискриминации, который рассчитывали по формуле: $(T_n - T_z)/(T_n + T_z) * 100\%$, где T_n - время исследования нового объекта, T_z - время исследования знакомого объекта.

Установлено, что дипептиды, селективно активирующие PI3K/АКТ (ГК-2 и ГСБ-214) в изученных дозах статистически значимо увеличивают коэффициент дискриминации по сравнению с контролем в тесте через 24 ч после ознакомления. Другие исследованные дипептиды не оказали значимого влияния на коэффициент дискриминации ни в тесте через 1 ч, ни в тесте через 24 ч. Полученные данные позволяют предположить, что для проявления положительной мнемотропной активности *in vivo* миметиками NGF и BDNF необходима селективная активация PI3K/АКТ.