

**Выявление стереоспецифичности антидепрессантоподобного действия
димерного дипептидного миметика нейротрофина-3 ГТС-301**

Научный руководитель – Поварнина Полина Юрьевна

Демуцкая Юлия Вадимовна

Студент (бакалавр)

Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра высшей нервной деятельности, Москва, Россия

E-mail: juliadem33@gmail.com

Белки семейства нейротрофинов (фактор роста нервов, мозговой нефротрофический фактор, нейротрофин-3 и нейротрофин-4) играют центральную роль в развитии нервной системы и поддержании ее гомеостаза во взрослом организме. В отличие от других белков этого семейства, нейротрофин-3 (НТ-3) взаимодействует со всеми типами нейротрофиновых тирозинкиназных Trk рецепторов, активируя преимущественно TrkC, с меньшей аффинностью TrkB и с еще более низкой - TrkA [3]. Большое количество экспериментальных и клинических данных свидетельствует о высоком терапевтическом потенциале НТ-3 для многих неврологических и психических заболеваний, включая депрессивные расстройства [4, 5].

В отделе химии лекарственных средств НИИ фармакологии имени В.В. Закусова под руководством член-корр. РАН Т.А. Гудашевой на основе центрального дипептидного фрагмента бета-изгиба четвертой петли нейротрофина-3 был впервые в мире сконструирован и синтезирован его димерный дипептидный миметик, гексаметилендиамид бис-(*N*-моно-сукцинил-*L*-аспарагинил-*L*-аспарагина) (ГТС-301LL) [1]. Было показано, что ГТС-301LL активирует TrkC и TrkB рецепторы и обладает нейропротекторной активностью *in vitro* в концентрациях 10^{-5} - 10^{-12} М (отдел фармакогенетики, руководитель отдела академик РАН С.Б. Середенин). У ГТС-301 нами была выявлена антидепрессантоподобная активность в тесте вынужденного плавания на мышах в дозах 10-40 мг/кг при внутрибрюшинном введении.

Целью данного исследования было изучение стереоспецифичности антидепрессантоподобного действия ГТС-301. Для этого в отделе химии были синтезированы LD, DL и DD-стереоизомеры ГТС-301. Для выявления их возможной антидепрессантоподобной активности как и в случае с ГТС-301 (LL) использовали тест вынужденного плавания на мышах [6] в модифицированной конфигурации с двумя сессиями плавания [2].

Установлено, что антидепрессантоподобная активность сохраняется у LD-стереоизомера и исчезает при переходе к DL- и DD-стереоизомерам.

Таким образом, установлена стереоспецифичность антидепрессантоподобной активности ГТС-301 по N-концевому остатку аспарагина, что свидетельствует о его ключевой роли во взаимодействии с рецептором.

Источники и литература

- 1) Гудашева Т.А., Сазонова Н. М., Тарасюк А. В. и др. Первый дипептидный миметик нейротрофина-3: дизайн и фармакологические свойства // Доклады Академии Наук. – 2022. – Т.505. - №1 – С. 303-309
- 2) Angoa-Pérez M., Kane M.J., Briggs D.I. et al. Mice genetically depleted of brain serotonin do not display a depression-like behavioral phenotype // ACS chemical neuroscience. – 2014. – Т. 5. – №. 10. – С. 908-919.

- 3) Bothwell M. NGF, BDNF, NT3, and NT4 //Neurotrophic factors. – 2014. – С. 3-15. 4.
- 4) de Miranda A. S., de Barros J. L. V. M., Teixeira A. L. Is neurotrophin-3 (NT-3): a potential therapeutic target for depression and anxiety? //Expert Opinion on Therapeutic Targets. – 2020. – Т. 24. – №. 12. – С. 1225-1238.
- 5) Duricki D.A., Drndarski S., Bernanos M. et al.. Stroke Recovery in Rats after 24-Hour-Delayed Intramuscular Neurotrophin-3 Infusion //Annals of Neurology. – 2019. – Т. 85. – №. 1. – С. 32-46.
- 6) Porsolt R. D., Le Pichon M., Jalfre M. L. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments //Nature. – 1977. – Т. 266. – №. 5604. – С. 730-732