

Зависимость мнемотропного эффекта димерного дипептидного миметика фактора роста нервов ГК-2 от дозы в тесте распознавания нового объекта

Научный руководитель – Поварнина Полина Юрьевна

Волкова А.А.¹, Рогозин П.Д.²

1 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра физиологии человека и животных, Москва, Россия, *E-mail: volk3012@gmail.com*; 2 - Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, Биологический факультет, Кафедра высшей нервной деятельности, Москва, Россия, *E-mail: parogozin@yandex.ru*

Фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF) - наиболее хорошо изученный представитель семейства нейротрофинов. Наряду с влиянием на пролиферацию, дифференцировку, поддержанием жизнеспособности и функционирования нейронов, NGF также участвует в процессах обучения и памяти. Применение нативного NGF в клинике ограничено его неудовлетворительными фармакокинетическими свойствами - слабым проникновением через гематоэнцефалический барьер, а также низкой устойчивостью в биологических средах. В связи с этим актуальной является разработка низкомолекулярных миметиков NGF, лишенных недостатков полноразмерного белка.

В отделе химии лекарственных средств НИИ фармакологии им. В.В. Закусова на основе оригинальной гипотезы о том, что фармакофорными являются наиболее экспонированные дипептидные участки бета-изгибов петлеобразных структур нейротрофинов, под руководством член-корр. РАН Т.А. Гудашевой, был сконструирован и синтезирован димерный дипептидный миметик 4-й петли NGF гексаметилендиамид бис-(моносукцинил-L-глутамил-L-лизина) (ГК-2) [Патент RU2410392, 2010; Патент US9683014, 2017; Патент EP2397488, 2019; Патент CN102365294, 2016]. В отделе фармакогенетики (руководитель отдела академик РАН С.Б. Середенин) методом Вестерн-блот анализа на клетках HT-22 было показано, что ГК-2 активирует специфические для NGF тирозинкиназные TrkA рецепторы и их PI3K/АКТ и PLC γ пострецепторные сигнальные каскады, без активации MAPK/ERK.

Ранее нами было установлено, что ГК-2 в дозах 0,5 и 1,0 мг/кг при остром внутрибрюшинном (в/б) введении улучшает долговременную память крыс в тесте распознавания нового объекта и не влияет на кратковременную.

Целью данной работы было исследование зависимости мнемотропного эффекта ГК-2 от дозы в тесте распознавания нового объекта у крыс-самцов Вистар. Дипептид ГК-2 растворяли в дистиллированной воде и вводили однократно в/б в дозах 0,1; 0,5 и 5,0 мг/кг за 24 ч до фазы ознакомления с объектами. В каждой группе количество животных $n=10$. Тест проводили через 24 ч после ознакомления. Для оценки памяти использовали коэффициент дискриминации.

Установлено, что ГК-2, как и в ранее проведенном исследовании, проявил мнемотропный эффект в дозе 0,5 мг/кг, а в дозах 0,1 и 5,0 мг/кг был неактивен. Полученные результаты свидетельствуют о том, что мнемотропная активность ГК-2 зависит от дозы препарата, причем эта зависимость имеет колоколообразную форму, что характерно для регуляторных пептидов.

Помимо поведенческих, были проведены пилотные эксперименты по изучению влияния ГК-2 на базовую синаптическую передачу в переживающих срезах гиппокампа крыс Вистар ($n=10$). Измеряли вызванные фокальные потенциалы (угол наклона ВПСП и амплитуду ПД) в синапсах коллатерали Шаффера на пирамидах CA1. Обнаружено, что ГК-

2 в концентрации 1 мг/мл (около 1 мкМ) не оказывает влияния на величины потенциалов при прямой аппликации в течение 15 мин. Подобные эффекты могут быть важными в свете интерпретации поведенческих эффектов, однако, требуется больше данных для статистического анализа.