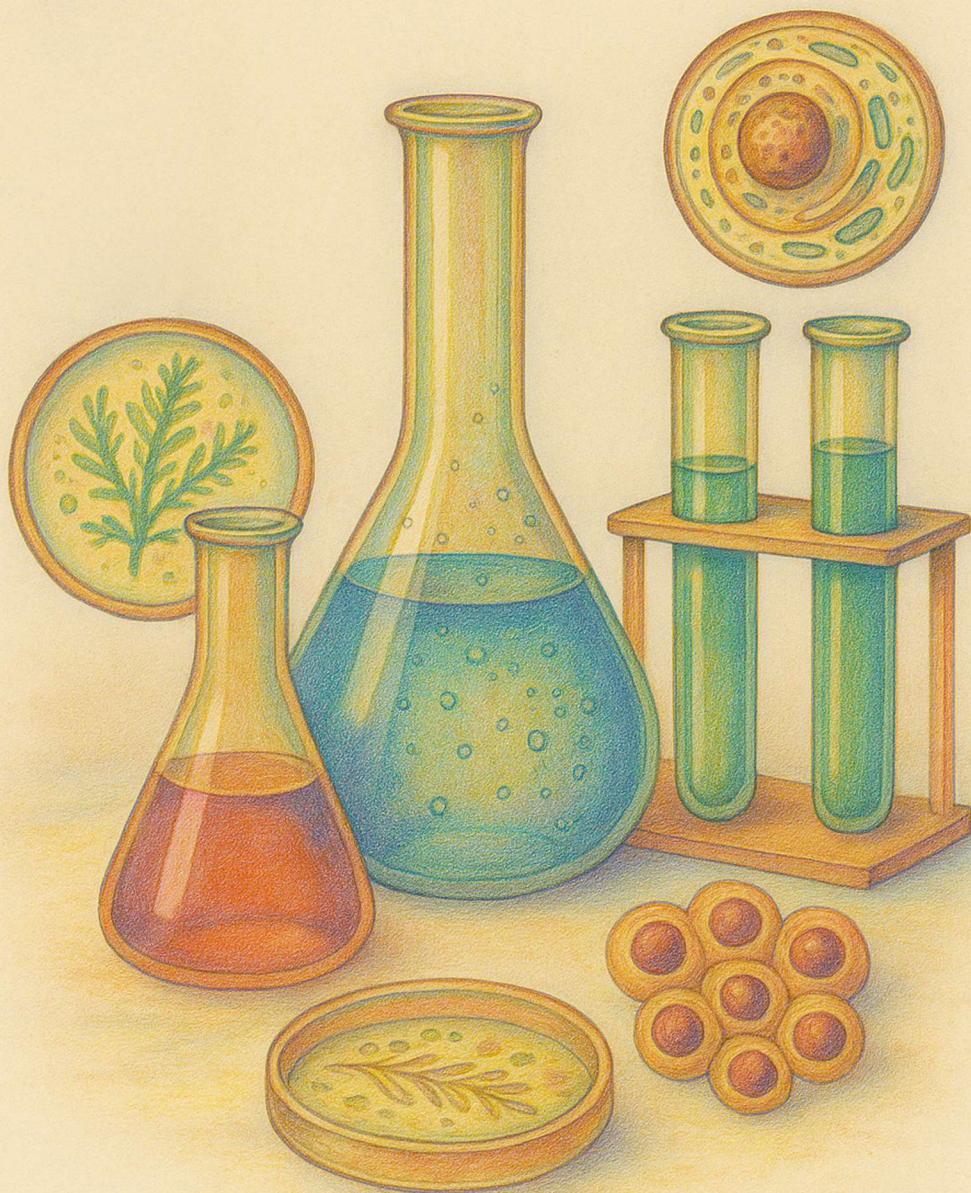




СБОРНИК ТЕЗИСОВ XV КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ ИФАВ РАН



Черноголовка, 2025

СБОРНИК ТЕЗИСОВ
ПЯТНАДЦАТОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ
ИФАВ РАН

Черноголовка, Российская Федерация
12 декабря 2025 года

УДК 616.894-053.8; 541.69:54(091); 66.017
ББК 24.2; 28.072; 30.37

Сборник тезисов докладов Пятнадцатой конференции молодых учёных ИФАВ РАН. – Черногловка: ФИЦ ПХФ и МХ РАН, 2025. – 20 с

Составители:

Стариков А.С.
Власенко Н.Е.
Пукаева Н.Е.
Глоба А.А.

Конференция молодых учёных ИФАВ РАН впервые состоялась в декабре 2011 года, и с тех пор данное мероприятие стало ежегодным и является отличной возможностью для аспирантов и молодых учёных института представить свои работы, получить опыт устного выступления и обсудить результаты с коллегами.

Возрастные изменения поведения мышей линии 5xFAD в тесте «Destruction-building test» как поведенческий дескриптор нейродегенерации

Ахременко Е.А.^{1,2}

¹Химический факультет ФГАОУ ВО ПГНИУ, Пермь, Россия

²ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия

ahremencko.ev@yandex.ru

Нейродегенеративные заболевания являются важной проблемой современной фармакологии [1]. Для поиска эффективной терапии важным является изучение поведенческих когнитивных дескрипторов на модельных животных.

В рамках данной работы было проведено исследование по выявлению когнитивных поведенческих паттернов, в ранее разработанном тесте «Destruction-building test» (DBT) [2,3] на мышинной модели болезни Альцгеймера. Исследование проводилось на гемизиготных самках мышей линии 5xFAD в трех возрастных точках: в возрасте 3,5 (n=15), 6,5 (n=10) и 9,5 месяцев (n=5). Контрольная группа – животные дикого типа (C57BL/6J) (3,5 мес. n=14; 6,5 мес. n=10; 9,5 мес. n=5).

Результаты показали, что животные с патологией съедали больше корма в молодом возрасте – 3,5 (p=0,06) и 6,5 (p=0,06) месяцев. В 9,5 месяцев различий не наблюдалось (p=0,8). Трансгенные животные хуже грызли горшки, что было видно по разнице в массе горшков уже на 1-е сутки: 3,5 (p=0,023), 6,5 (p=0,0006) и 9,5 (p=0,012) месяцев. Для параметра «площадь разрушенной части горшка» в 3,5 месяца статистически значимая разница была видна на 2-е сутки эксперимента (p=0,03). Для 6,5 месяцев (p=0,001) и 9,5 (p=0,032) месяцев – уже на первые. Животные дикого типа в большей степени использовали фрагменты горшка как материал для строительства вместе с салфеткой (в 3,5 мес. p=0,0001; в 6,5 мес. p=0,00004; в 9,5 мес. p=0,008). Вес гнезда трансгенных животных был меньше, чем у здоровых сородичей (в 3,5 мес. p=0,0002; в 6,5 мес. p=0,0002; в 9,5 мес. p=0,008).

1. D.G. Gadhav, *et al.* Ageing Research Reviews 99 (2024) 102357.
2. K. Sysoeva, *et al.* Innovations and Technologies in Interdisciplinary Applications, Springer Nature Switzerland, Cham, 2023: pp. 486–492.
3. A. Ushakova, *et al.* Innovations and Technologies in Interdisciplinary Applications, Springer Nature Switzerland, Cham, 2023: pp. 493–498.

Исследование эффективности гAAV векторов, как системы для моделирования патологического процесса и доставки генетических препаратов

Бобков Т.И., Есмагамбетов И.Б., Чапров К.Д.
ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия
md.t.bobkov@gmail.com

Несмотря на последние научные разработки, проблема моделирования патологий на животных все еще актуальна. Для точных исследований необходимо спроектировать модель, которая бы максимально воспроизводила гистопатологические аспекты болезней и синдромов. Самым многообещающим является использование аденоассоциированного вирусного вектора (гAAV). Однако каждый серотип имеет свою тропность к различным органам и тканям. По данным обзорных статей тропностью к нервной системе обладают серотипы AAV 1, 2, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, DJ, DJ9 или их гибриды. Наиболее перспективными мы отметили 5, 8, 9 серотипы, также используя модифицированные версии 9-го серотипа: PHPB, демонстрирующего значительно улучшенную проникаемость через гематоэнцефалический барьер, и его вторую генерацию PHPeB, оптимизированного для снижения требуемой вирусной нагрузки и повышения эффективности.

Цель: подобрать вирусный вектор, учитывая особенности капсидов и промоторов, и его оптимальный уровень экспрессии на линиях мышей.

В исследование была взята линия мышей C57Bl/6J, пол – самцы, возраст на начало исследования 100-200 дней (47 особей). Всего использовано 6 типов конструкторов: AAV-5-EGFP, AAV-8-EGFP, AAV-9n-EGFP, AAV-9n-PHPeB-EGFP, AAV-9n-PHPB-EGFP, AAV-9n-PHPS-EGFP, NaCl. Введение конструкторов производилось с помощью стереотаксических инъекций в зону cisterna Magna (5 мкл с концентрацией вирусных частиц 1×10^{12} , скорость введения 1 мкл/мин, установка 71000 RWD Life Science (Китай)). Общая ингаляционная анестезия проводилась с помощью системы наркоза R500IE RWD Life Science (Китай) ThermoStar Homeothermic Monitoring System RWD Life Science (Китай). В конце эксперимента проводилась некропсия со взятием биологического материала для проведения иммуногистохимического исследования для подтверждения распределения Enhanced Green Fluorescent Protein (EGFP) по зонам ЦНС.

Исследование поддержано грантом РФФИ №25-74-10084

Производные карбазола как ингибиторы агрегации белков α -синуклеина и TDP-43

Бурак М.В., Крышкова В.С., Кухарский М.С.
ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия
burakmarina23@mail.ru

Нейродегенеративные заболевания (НДЗ) – группа расстройств нервной системы, в основе развития которых лежит гибель нейронов. Несмотря на большую клиническую гетерогенность НДЗ, для них характерен общий патогенетический процесс – формирование цитотоксических белковых включений (агрегатов). Например, при болезни Паркинсона происходит агрегация белка α -синуклеина (α -Syn), а при боковом амиотрофическом склерозе – TDP-43. В настоящее время не существует эффективной терапии НДЗ. В качестве потенциальной стратегии лечения НДЗ рассматривается ингибирование белковой агрегации с помощью низкомолекулярных химических соединений. Карбазолы обладают нейропротекторными свойствами и представляют интерес в качестве основы для разработки новых лекарственных препаратов.

Целью данной работы было оценить способность ряда производных карбазола влиять на агрегацию белков α -Syn и TDP-43 в клеточных моделях агрегации.

Патологическая агрегация α -Syn и TDP-43 была смоделирована путем транзientной трансфекции культуры клеток SH-SY5Y плазмидными векторами, кодирующими мутантные версии соответствующих белков человека. С использованием полученных моделей на антиагрегационные свойства были протестированы производные карбазола двух типов: 1) конъюгаты карбазола и амантадина/мемантина, 2) конъюгаты карбазола и сесквитерпеновых лактонов.

В результате было показано, что конъюгаты с амантадином/мемантином (TG2112x и TG2113x) способны снижать агрегацию α -Syn. TG2113x также снижал агрегацию TDP-43. Конъюгаты карбазола с сесквитерпеновыми лактонами (L01-6037, L03-6037 и L04-6037) снижали агрегацию TDP-43 и не влияли на агрегацию α -Syn.

Работа была выполнена в рамках Государственного задания ИФАВ (тема № FFSG-2024-0023).

Механизмы митохондриальной активности конъюгатов γ -карболина и карбазола с аминоксантамином

Веселов И.М.¹, Зверев Д.В.²

¹ИФАН ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия

²МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

jowent@mail.ru

Открытие митохондриальных пор (МП) рассматривается как пусковой этап каскадов клеточной гибели. Поэтому митохондрии являются одной из мишеней поиска нейропротекторных препаратов, нацеленных на предотвращение гибели нейронов при нейродегенеративных заболеваниях. В качестве нейропротекторов и нейромодуляторов были предложены конъюгаты γ -карболина и карбазола с аминоксантамином [1]. За последние годы был синтезирован ряд новых соединений с новыми спейсерами между фрагментами γ -карболина/карбазола и аминоксантамина, поэтому была поставлена цель провести сравнительное исследование двух групп соединений по их влиянию на митохондриальные функции.

В ходе изучения влияния соединений на митохондриальное набухание и потенциал, показано, что внедрение простых эфирных связей в спейсеры ведет к потере указанной активности, а использование трехуглеродного спейсера – к наиболее выраженной активности исходя из анализа активности по Фри-Вильсону. Расчеты с использованием химико-физических параметров молекул исследованных соединений предсказывают, что для большей эффективности почти в каждом положении γ -карболина необходимы более объемные и липофильные группы. При сравнении активности конъюгатов также отмечено, что ряд конъюгатов с карбазолом вызывает деполяризацию на изолированном препарате митохондрий, что не воспроизводится на клетках. Текущие результаты подтверждают ранее выдвинутое предположение, что митопротекция конъюгатов с карбазолами обусловлена блокадой кальциевого канала. Вероятным механизмом действия конъюгатов с γ -карболином является действие на один из компонентов МП – переносчик адениновых нуклеотидов. Структурные закономерности митопротекторной активности также различны для двух серий конъюгатов.

1. Makhaeva G.F., Shevtsova E.F., Boltneva N.P., *et al.* Chem Biol Interact. 2019; 308:224-234.

Получение кремнийсодержащих аэрогелей, модифицированных производными акриловой кислоты, для использования в реакции кросс-сочетания

Власенко Н.Е.

ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия.

gmxten@yandex.ru

Аэрогели, содержащие хелатирующие группы, способны образовывать комплексы с благородными металлами. Модификация амино-содержащих силанов производными акриловой кислоты способна привести к образованию таких комплексобразующих групп на поверхности аэрогеля (схема 1). Аэрогели, на которые нанесены ионы каталитически активных металлов Pd^{2+} и Ni^{2+} , могут представлять интерес в области катализа. Ранее, нами было показано, что данные аэрогели проявляют высокую каталитическую активность в реакции гидрирования непредельных кратных связей. В данной же работе предпринята попытка применения полученных аэрогелей в реакции кросс-сочетания на примере реакции Хека (схема 2).

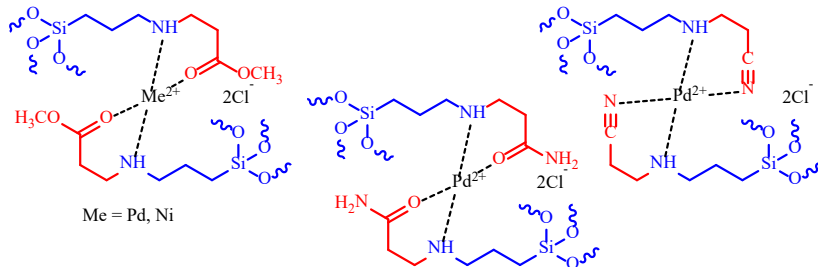


Схема 1. Аэрогели, модифицированные производными акриловой кислоты.

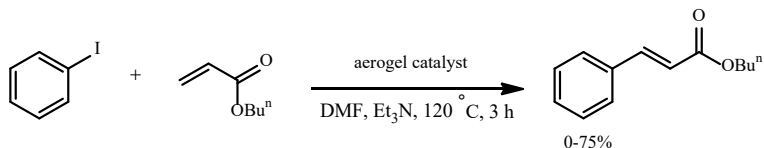


Схема 2. Реакция Хека, проведенная на модифицированных аэрогелях.

Изменение экспрессии длинных некодирующих РНК у мышей с протеинопатиями

Залевская В.Н., Луговская А.А., Кухарский М.С.
ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия
valeriya.nikolaevna2000@yandex.ru

Длинные некодирующие РНК (днРНК) участвуют в сложной регуляции экспрессии генов, задействованных в синаптической передаче, нейрогенезе и нервной пластичности. На сегодняшний день становится понятно, что многие из них участвуют в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, где они могут иметь как защитное, так и повреждающее значение.

Целью данного исследования было изучение изменений экспрессии днРНК в коре головного мозга и крови мышей моделирующих протеинопатии, выявляемые при болезни Альцгеймера (БА) – амилоидную- и тау-патии.

В исследование были включены мыши линии 5xFAD в возрасте 3-х и 13-и месяцев, мыши линии TauP301S в возрасте 8-и месяцев и в качестве контроля мыши линии C57Bl/6J соответствующего возраста. Было произведено взятие крови из ретроорбитального синуса и сердца, а также коры головного мозга. В полученных тканях анализировали экспрессию тринадцати днРНК методом ОТ-ПЦР в реальном времени.

В результате было показано, что при старении мышей с амилоидной патологией (5xFAD) в коре головного мозга снижалась экспрессия Oip5os1, Gm26917, Malat1, C130071C03Rik и Peg13. Тенденция к снижению некоторых днРНК, например Snhg1 и 2410006H16Rik, наблюдалась также и у стареющих мышей дикого типа (C57Bl/6J) в сравнении с более молодыми животными, однако у трансгенных мышей их экспрессия была ниже уже на досимптоматической стадии заболевания. При этом изменение уровня экспрессии днРНК C130071C03Rik и Peg13 можно использовать в качестве специфического маркера развития нейродегенерации. Экспрессия Oip5os1, Peg13 и Lncrraga снижалась в коре трансгенных мышей TauP301S на симптоматической стадии, а уровень Gm26917 уменьшался также и в крови этих животных.

Таким образом был выявлен ряд днРНК, экспрессия которых изменяется в коре головного мозга и крови мышей моделирующих БА.

Работа была выполнена в рамках Государственного задания ИФАВ (тема № FFSG-2024-0023).

One-pot синтез фосфиновых псевдотрипептидов

Иванов Д.Е.

ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черногловка, Россия

cratos97@yandex.ru

Амидоалкилирование фосфонистых карбоновых кислот **1** – короткий путь к фосфиновым кислым псевдодипептидам **2**, ингибиторам Zn-металлопротеиназ, вовлеченных во многие биологические процессы. Данные изучения механизма реакции свидетельствуют о наличии структуры лактонового типа в интермедиатах **3-5** в ходе многоступенчатого процесса амидоалкилирования кислот **1** (схема 1).¹

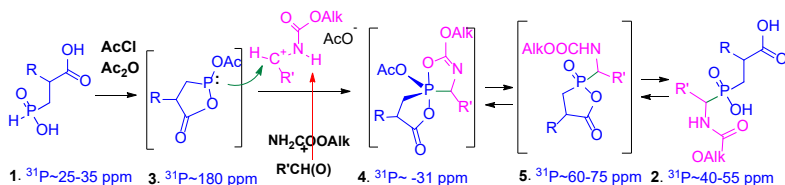


Схема 1. Механизм образования Р-С связи в синтезе дипептида **2**.

Последний по ходу всех превращений интермедиат **5** представляет собой смешанный фосфокарбонный ангидрид (фосфолактон). Это является необходимым условием для осуществления нуклеофильной атаки атомом азота аминокомпоненты **6-8** генерируемого *in situ* фосфолактона **5** с образованием классической пептидной связи (схема 2).

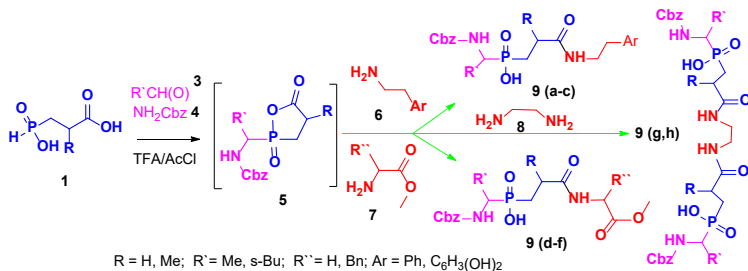


Схема 2. Синтез фосфиновых псевдотрипептидов **9**.

В работе представлены результаты развития *one-pot* подхода к синтезу фосфиновых псевдотрипептидов **9** различного строения путем амидоалкилирования фосфонистых карбоновых кислот **1** с последующим пептидным синтезом.

1. Dmitriev M.E., *et al.* J. Org. Chem. 2021. 86, 593-600.

Создание *in vitro* и *in vivo* моделей агрегации белка α -SynA53T с использованием вирусного вектора

Наздрачева М.Р., Бурак М.В., Пукаева Н.Е., Овчинников Р.К.

ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия

nazdracheva2001@mail.ru

Главным признаком большинства нейродегенеративных заболеваний является образование белковых агрегатов в определенных областях мозга. Так, нейропатологическим признаком болезни Паркинсона (БП) является накопление патогенных форм белка α -синуклеина, что приводит к прогрессирующей гибели дофаминэргических нейронов в среднем мозге. Разработка клеточных моделей, воспроизводящих агрегацию и токсичность α -синуклеина, а также животных моделей с сопутствующими клиническими проявлениями необходима для понимания механизмов развития, а также тестирования новых подходов к терапии синуклеинопатий. Стандартным инструментом для экспрессии генетических конструкторов в нервной системе животных является их доставка в составе аденоассоциированного вируса (AAV) с помощью стереотаксической инъекции.

Целью нашего исследования было создание моделей агрегации α -синуклеина *in vitro* и *in vivo* на основе мутантной формы белка, ассоциированной с БП (α -SynA53T) с использованием рекомбинантного AAV.

Был получен генетический конструктор gAAV-CAG- α -SynA53T, кодирующий мутантный α -синуклеин человека методами молекулярного клонирования. Вирусными частицами, содержащими вектор, были инфицированы клетки нейробластомы человека SH-SY5Y, агрегация α -Syn дополнительно стимулировалась ингибитором протеасом MG132. При этом в клетках формировались характерные белковые отложения. Также полученный конструктор вводился мышам линии C57Bl с помощью стереотаксической инъекции в область коры и черной субстанции. Через месяц наблюдалось появление агрегатов α -Syn в зоне инъекции, которое, в случае инъекции в черную субстанцию, сопровождалось уменьшением количества дофаминэргических нейронов. Таким образом, в культуре клеток и в головном мозге мышей линии C57Bl были смоделированы основные патогенетические события, характерные для БП.

Работа была выполнена в рамках Государственного задания ИФАВ (тема № FFSG-2024-0023).

Синтез фотосенсибилизаторов на основе 1,4-дiazепинотрибензопорфиразинатов Mg(II) и Zn(II)

Пичужкин Е.С.

ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черногловка, Россия

egor.p123@gmail.com

Способность к генерации синглетного кислорода и наличие флуоресценции являются ключевыми показателями препаратов фотосенсибилизаторов (ФС), используемых в фотодинамической терапии (ФДТ) и флуоресцентной диагностике онкологических заболеваний. Важной характеристикой ФС является амфифильность, позволяющая эффективно преодолевать биологические мембраны.

Низкосимметричные 1,4-дiazепинотрибензопорфиразинаты Mg(II), незамещенные по 6*H*-положению, характеризуются оптимальными для практики фотофизическими характеристиками. Однако, их основным недостатком являются низкие синтетические выходы. В ходе данной работы, был оптимизирован метод синтеза 1,4-дiazепинотрибензопорфиразина Mg(II), незамещенного по 6*H*-положению.

Также, большой перспективой применения в ФДТ обладают комплексы Zn(II), поэтому было осуществлено деметаллирование комплекса Mg(II), а на основе полученного свободного лиганда с высоким выходом был получен 1,4-дiazепинотрибензопорфиразинат Zn(II). Полученные соединения были охарактеризованы методами ЭСП, ^1H , ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOSY ^1H - ^{13}C HSQC ЯМР спектроскопии, MALDI-TOF масс-спектрометрии.

Оценка нейропротекторного действия конъюгатов IPAC-15 и IPAC-19 на трансгенных моделях

Правдивцева Е.С., Бобков Т.И., Иванова Т.А., Чапров К.Д.
ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия
ekaterinapravdivceva97@gmail.com

Боковой амиотрофический склероз (БАС) и тау-протеинопатии представляют собой тяжелые нейродегенеративные заболевания, характеризующиеся прогрессирующей гибелью нейронов. Несмотря на значительный прогресс в описании молекулярных механизмов, количество эффективных препаратов ограничено. Ранее было показано, что мемантин, димебон и их гибридные производные способны снижать эксайтотоксичность и нормализовать митохондриальные функции. Соединения IPAC-15 и IPAC-19, представляющие собой конъюгаты производных мемантина и димебона, продемонстрировали эффективность в ряде доклинических моделей, однако их действие при FUS- и TAU-патологиях остаётся неизученным.

Целью данной работы было оценить влияние соединений IPAC-15 и IPAC-19 на течение патологического процесса на двух трансгенных моделях. Исследование выполнено на линии FUS(1-359) и Тау P301S. Препараты вводили внутривенно ежедневно с возраста 80 дней для FUS(1-359) и 100 дней для Тау P301S. Оценивали: продолжительность жизни, возраст появления симптомов, длительность симптоматической стадии (для FUS); динамику массы тела; моторные функции: тест «Сила хватки», «Перевернутая сетка».

На модели FUS IPAC-15 и IPAC-19 не изменяли общую продолжительность жизни и не влияли на возраст начала симптоматики, однако у животных, получавших IPAC-19, выявлено значимое увеличение длительности симптоматической стадии, что может отражать смягчение течения нейродегенерации под действием препарата. Большинство животных Тау P301S дожили до окончания эксперимента, что исключило анализ выживаемости. Экспериментальные группы демонстрировали лучший набор массы тела досимптоматической стадии и менее выраженную потерю веса в поздние сроки по сравнению с контролем. В моторных тестах не получено статистически значимых различий между группами. Полученные данные указывают на потенциальное нейропротекторное действие IPAC-15 и IPAC-19, требующее дополнительных и расширенных исследований.

Исследование выполнено в рамках гранта № 075-15-2024-638.

Роль NEAT1 в нарушении формирования долговременной памяти

Пукаева Н.Е., Овчинников Р.К., Кухарский М.С.
ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия
nadya.pukaeva@mail.ru

Обучение и память являются одними из самых сложных и малопонятных функций мозга. Нарушения памяти обнаруживаются у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями (НДЗ). Длинные некодирующие РНК (днРНК) вовлечены в регуляцию множества внутриклеточных функций в нервной системе, таких как образование нейритов, нейрональная пластичность, регуляция возбудимости нейронов и т.д. Нарушения в работе ряда днРНК, в том числе NEAT1, ассоциированы с развитием патологических состояний нервной системы, включая НДЗ. днРНК NEAT1 играет важную роль в нервной системе, однако, до конца не ясно какую роль она играет при патологических состояниях. Для обнаружения фенотипических проявлений, вызванных повышением уровня NEAT1, нами проводилось поведенческое тестирование трансгенной линии мышей с повышенной экспрессией NEAT1 человека, которое показало, что кратковременная память у трансгенных животных не нарушена, в то время как при формировании долговременной памяти были обнаружены отклонения. Целью данного исследования было выявление генов, связанных с нарушением памяти у трансгенных мышей линии NEAT1_1Tg.

Была проведена оценка экспрессии генов, связанных с процессами формирования памяти в гиппокампе и коре мышей после проведения теста «Водный лабиринт Морриса». Изменения экспрессии данных генов носили полозависимый характер. Так, гены *Egr2*, *Nr4a1*, *Fgf18* снижались у самок дикого типа, после теста, в то время как у трансгенных животных уровень экспрессии данных генов был снижен до момента обучения и не изменялся после теста. Схожая картина наблюдалась для гена *Creb* в коре у самцов. Можно сделать вывод, что повышение уровня NEAT1_1 приводит к изменению в сетях экспрессии генов, связанных с памятью. При этом механизмы нарушения памяти могут различаться в зависимости от пола.

Работа была выполнена в рамках Государственного задания ИФАВ (тема № FFSG-2024-0023).

Фенотипическая характеристика мышей после стереотаксической инъекции AAV_α-SynA53T в черную субстанцию

**Раченков К.А., Наздрачева М.Р., Кухарский М.С.
ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия
rachenkovkirill13@mail.ru**

Развитие нейродегенеративных заболеваний связано с патологической агрегацией и накоплением в нервной ткани специфических отложений белковой природы. Альфа-синуклеин – это растворимый в физиологических условиях белок, который синтезируется в основном в цитоплазме и пресинаптических терминалях нейронов центральной нервной системы человека и позвоночных животных, и участвует в передаче сигналов между нервными клетками. Нарушение полимеризации и агрегация α -синуклеина с последующим формированием внутриклеточных включений в структурах головного мозга способствует развитию таких заболеваний, как болезнь Паркинсона, деменция с тельцами Леви (ДТЛ) и других альфа-синуклеинопатий. Основным местом локализации патологического процесса и гибели нейронов при болезни Паркинсона является черная субстанция среднего мозга.

Целью данного исследования являлось изучение фенотипических признаков повреждения черной субстанции вследствие экспрессии патологической формы α -синуклеина (α -SynA53T) после стереотаксической инъекции вирусного конструктора AAV_α-SynA53T мышам линии C57Bl/6J.

Стереотаксической инъекцией мышам в область чёрной субстанции был введён вектор на основе AAV, кодирующий мутантную форму белка α -синуклеина человека α -SynA53T. Другой группе животных был введён вектор на основе AAV, кодирующий белок RFP. Животным контрольной группы операцию не проводили.

Через 4 недели после инъекции животные были протестированы в установках «Открытое поле» и «Перевернутая сетка», а также измеряли силу хвата грипометром. В результате регистрируемых данных по мышечной силе и активности животных через месяц после введения конструктора, отклонений выявлено не было.

Работа была выполнена в рамках Государственного задания ИФАВ (тема № FFSG-2024-0023).

Биологическая оценка конъюгатов амиридина и пиридоксими́на/амина как потенциальных препаратов терапии болезни Альцгеймера

Скорнякова Т.С.¹, Грищенко М.В.², Рудакова Е.В.¹, Ковалева Н.В.¹,
Болтнева Н.П.¹, Астахова Т.Ю.³, Лапшина М.А.¹, Дубровская Е.С.¹,

Бургарт Я.В.², Махаева Г.Ф.¹

¹ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия

²ИОС УрО РАН им. И.Я. Постовского, Екатеринбург, Россия

³Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва
skorniakowat@yandex.ru

С использованием ранее разработанного нашим коллективом метода синтеза получены новые конъюгаты на основе отечественного антихолинэстеразного препарата амиридин и производных витамина В₆ – пиридоксими́на **1** и пиридоксамина **2** с алкиленовым спейсером различной длины (рис. 1) Соединения исследовали как потенциальные агенты терапии болезни Альцгеймера.

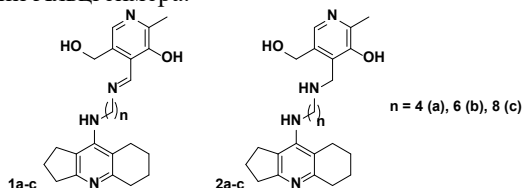


Рисунок 1. Структура конъюгатов амиридина с пиридоксими́ном (**1a-c**) и пиридоксами́ном (**2a-c**).

Конъюгаты **1** и **2** показали высокую антихолинэстеразную активность; ингибируют АХЭ и БХЭ по смешанному механизму и вытесняют пропилий из периферического анионного сайта АХЭ на уровне донепезила, т.е. они способны блокировать АХЭ-индуцируемую агрегацию β -амилоида ($A\beta_{42}$). Все конъюгаты ингибировали самоагрегацию $A\beta_{42}$, причем более активными были производные пиридоксими́на **1**; активность увеличивалась с удлинением спейсера. Конъюгаты **1**, **2** проявляли высокую радикал-связывающую активность в тесте ABTS, сопоставимую с тролоксом, при этом производные пиридоксамина **2a-c** были в 3 раза более активны, чем их аналоги **1a-c**. Полученные данные согласуются с результатами молекулярного докинга и квантово-химических расчетов. Конъюгаты пиридоксамина **2** мало токсичны по отношению к клеточным линиям HEK293T, HepG2 и SH-SY5Y и проявляют более высокую нейропротекторную активность в клетках нейробластомы SH-SY5Y, чем производные пиридоксими́на **1**.

Исследование поддержано грантом РФФ № 24-63-00016.

Характеристика мышинной модели тау-протеинопатии P301S

Сединова В.Н., Хизева А.А., Бобков Т.И., Чапров К.Д.
ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия
sedinova.vn@gmail.com

Трансгенная линия мышей, экспрессирующая в нервных клетках тау-белок с мутацией P301S является широко используемой моделью тау-протеинопатий – нейродегенеративных заболеваний, связанных с накоплением в нервной ткани патологически измененного тау-белка, что приводит к гибели нейронов, когнитивной и моторной дисфункциям. На сегодняшний день остается актуальной дальнейшая характеристика данной модели для улучшения воспроизводимости результатов, получаемых в разных исследованиях, и более корректного применения в доклинических испытаниях нейропротекторных соединений.

В настоящем исследовании были использованы TAU-P301S трансгенные животные, проводился их регулярный мониторинг для характеристики симптоматической стадии. Методом qPCR была изучена динамика экспрессии различных генов, вовлеченных в прогрессию нейродегенерации в коре, среднем мозге и гиппокампе мышей на разных точках патологического процесса (60 дней – стадия до возникновения симптоматики, 170 дней – симптоматическая стадия и 240 дней – терминальная стадия).

В среднем мозге отмечается повышение экспрессии трансгенной кассеты по сравнению с контрольной группой, при этом стоит отметить, что на 60-й день жизни она оказывается максимальной, после чего снижается. Наблюдается изменение экспрессии гена *каспазы-3* в 170-дневном возрасте, что соотносится с развитием моторных нарушений. Также наблюдаются изменения в экспрессии генов, связанных с развитием нейровоспаления: *IL-1b*, *GFAP* и *TREM2* – экспрессия возрастает к 170 дням (разгар симптоматической стадии) и также сопряжена с наличием регистрируемых моторных нарушений. В гиппокампе экспрессия гена *tau* увеличена по сравнению с контрольной группой в течение всего периода анализа. Экспрессия генов *IL-1b* возросла к 170-дневному возрасту и оставалась увеличенной до терминальной стадии, аналогичный профиль экспрессии у генов *TREM2* и *GFAP*. Экспрессия таких генов, как *COMT*, *GSK3b* и *SYP* значимо не отличалась от значения у мышей контрольной группы ни в одном из отделов головного мозга.

Исследование выполнено в рамках гос. задания FFSG-2024-0020.

Нейропротекторный потенциал β- и γ-синуклеинов в условиях МФТП-индуцированного паркинсонизма при прижизненной инактивации α-синуклеина

Хизева А.А., Краюшкина А.М., Иванова Т.А., Чапров К.Д.
ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия
nastya.khizeva@mail.ru

α-синуклеин – ключевой пресинаптический белок, оптимизирующий нейротрансмиссию дофамина за счет взаимодействия с SNARE-комплексом и модуляции обратного (DAT) и прямого (VMAT2) захвата. Структурная гомология членов семейства синуклеинов, особенно в липид-связывающем N-концевом домене, позволяет предположить их функциональную взаимозаменяемость в связывании с мембранами синаптических везикул. В связи с этим, мы исследовали способность β- и γ-синуклеинов к компенсации дисфункции α-синуклеина для поддержания эффективного захвата и высвобождения дофамина.

Для этого была использована оригинальная модель прижизненной инактивации гена α-синуклеина (*SNCA*) у мышей на двух временных точках (9 и 12 месяцев) с помощью Cre-рекомбиназы, активируемой тамоксифеном (100 мг/кг, 5 дней), в сочетании с субхроническим введением нейротоксина MPTP (30 мг/кг, 5 дней), вызывающим постепенную апоптотическую гибель дофаминергических нейронов.

Анализ метаболизма дофамина методом ВЭЖХ выявил дифференциальное влияние инактивации: на фоне воздействия МФТП у животных с дисфункцией α-синуклеина зафиксировано меньшее снижение уровня 3-метокситирамина, что свидетельствует о большей сохранности внесинаптического, астроцитарного пути метаболизма. Снижение соотношения метаболитов ДА к ДА в группах с инактивацией указывает на функциональное состояние нейронов. У самок зафиксировано меньшее снижение дофамина и его метаболитов на обеих временных точках. Оценка экспрессии генов методом qPCR показала компенсаторное повышение экспрессии β- и γ-синуклеина в ответ на нейротоксин МФТП, носящее возраст-зависимый характер. При подсчете дофаминергических нейронов выявлена устойчивость к нейротоксическому повреждению на фоне инактивации α-синуклеина, что подтверждает нейропротекторный эффект, опосредованный компенсаторным влиянием синуклеинов.

Исследование выполнено в рамках гранта РНФ № 25-74-10084.

Оценка энергии связывания фрагментов с учётом множества состояний комплекса малых молекул с белками

Чернов Д.Д.^{1,2}, Шульга Д.А.¹, Палюлин В.А.¹

¹МГУ им М.В. Ломоносова, Москва, Россия

²ИФАВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия
danchikchernov@gmail.com

Прогнозирование энергии связывания малых молекул с белковыми мишенями – важная задача виртуального дизайна лекарств. Методы молекулярного моделирования применяются при оптимизации соединений, когда путём изменения фрагментов ищут варианты с более выгодным связыванием. Тем не менее общепринятого способа оценивать вклад фрагментов в составе полной молекулы не существует.

В этой работе развит подход R-FBDD, где энергия связывания фрагментов рассчитывается в той же конформации, что и у целой молекулы (Рис. 1).

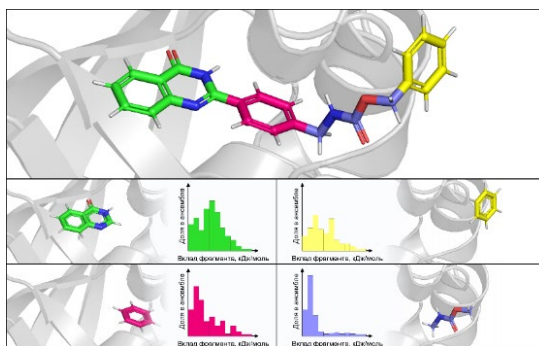


Рис. 1. Демонстрация основного принципа подхода r-FBDD

Ранее такие оценки выполняли по одной структуре комплекса, однако использование множества состояний точнее отражает природу взаимодействий. Поэтому R-FBDD был адаптирован для расчётов методом ММ-GBSA – часто применяемым статистико-механическим подходом.

На примере траекторий молекулярной динамики комплексов серии малых молекул с танкиразой-2 проверена обновлённая версия R-FBDD, основанная на ансамбле состояний. Метод показал хорошую согласованность с экспериментальными данными и результатами FEP – наиболее точного подхода к расчёту изменений свободной энергии.

Цитотоксические свойства новых производных 3,5-бис(арилиден)-4-пиперидонов

Шагина И.А.¹, Александрова Ю.Р.^{1,2}, Брель В.К.², Неганова М.Е.^{1,2}

¹ИФВ ФИЦ ПХФ и МХ РАН, Черноголовка, Россия

²ИНЭОС РАН, Москва, Россия

schagina.in@yandex.ru

Среди всего многообразия современных и перспективных методов терапии онкологических заболеваний химиотерапия продолжает играть критически важную роль в лечении большинства различных видов злокачественных новообразований. Универсальность её действия и доказанная эффективность остаются незаменимыми в клинической практике, однако побочные эффекты, которые она вызывает, существенно ограничивают её использование. В связи с этим перспективным направлением в медицинской химии и фармакологии является направленный дизайн новых противоопухолевых агентов и исследование механизмов их действия.

В нашей работе был синтезирован ряд новых конъюгатов 3,5-бис(арилиден)-4-пиперидонов с хлорацетатом (1R)-борнеола и камфорсульфонильным фрагментом, которые сами по себе по литературным данным, изучались в качестве терапевтических средств, препятствующих пролиферации опухолевых клеток. В результате проведённых *in vitro* экспериментов было показано, что среди новых конъюгатов 3,5-бис(арилиден)-4-пиперидонов, производные с камфорсульфонилом (**16–21**) обладали наиболее перспективным цитотоксическим профилем в МТТ-тесте, чем исходные пиперидоны (**1–6**) и аналоги, полученные из борнеола (**11–15**). При исследовании антипролиферативного действия (72 часа инкубации) на клеточной линии MCF-7 жизнеспособность клеток была наиболее значительно снижена под действием соединения **21**, содержащего три метоксильных группы в бензольном кольце, значение IC₅₀ для которого составляло 0,67±0,01 мкМ.

Проведённый *in silico* анализ ADME-профиля изучаемых соединений позволил выявить улучшение «drug-like» свойств для большинства веществ в отличие от исходного куркумина. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что синтезированные конъюгаты с камфорсульфонилом могут служить перспективной платформой для дальнейшей оптимизации с целью получения эффективных противоопухолевых соединений.

АВТОРСКИЙ УКАЗАТЕЛЬ

Ахременко Евгения Александровна	3
Бобков Тимофей Игоревич	4
Бурак Марина Владимировна	5
Веселов Иван Михайлович	6
Власенко Никита Евгеньевич	7
Залевская Валерия Николаевна	8
Иванов Дмитрий Евгеньевич	9
Наздрачева Майя Романовна	10
Пичужкин Егор Сергеевич.....	11
Правдивцева Екатерина Сергеевна	12
Пукаева Надежда Евгеньевна	13
Раченков Кирилл Андреевич	14
Скорнякова Татьяна Сергеевна	15
Сединова Валентина Николаевна.....	16
Хизева Анастасия Андреевна	17
Чернов Даниил Димович.....	18
Шагина Инна Александровна.....	19

Сдано в набор 20.11.25. Подписано в печать 01.12.25
Формат 60×90/16. Объем 1,25 п.л. Заказ 160. Тираж 76

Отпечатано в ФИЦ ПХФ и МХ РАН
142432, Московская обл., г. Черноголовка, пр-т ак. Семенова, 5
Тел.: 8(49652)2-44-71

