

of Al<sup>3+</sup> ions effect on oxidative stress generation and cellular reactivation in a fish *Lepomis gibbosus* (Pisces: Centrarchidae). *Gidrobiol. Zhurnal*, 2013, no. 6 (49), pp. 65-75. (In Russ.)]

3. Недзвецкий В.С., Сухаренко Е.В., Неруш О.П. Биологическая и социальная значимость использования молекулярных компонентов с целью определения метаболических нарушений, вызванных ионами алюминия. *Ученые записки Российского государственного социального университета*, 2011, № 4, с. 192-196. [Nedzvetskiy V.S., Suharenko E.V., Nerush O.P. Biological and social importance of apply to the molecular components for purpose of determining metabolic disturbances induced by aluminum ions. *Uchenyie zapiski Rossiyskogo gosudarstvennogo sotsialnogo universiteta*, 2011, no. 4, с. 192-196. (In Russ.)]

4. Kaneko N., Yasui H., Takada J. Orally administered aluminum-maltolate complex enhances oxidative stress in the organs of mice. *J. Inorg. Biochem*, 2004, vol. 12, no. 98, pp. 2022-2031.

5. Nday C.M., Drever B.D., Salifoglou T., Platt B. Aluminium interferes with hippocampal calcium signaling in a species-specific manner. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 2010, vol. 104, pp. 919-927.

6. Skilbrei O.T., Finstad B., Urdal K. Impact of early salmon louse, *Lepeophtheirus salmonis*, infestation and differences in survival and marine growth of sea-ranched Atlantic salmon, *Salmo salar* L., smolts 1997-2009. *Journal of fish diseases*, 2013, vol. 3, no. 36, pp. 249-260.

7. Сухаренко Е.В., Недзвецкий В.С., Максимов В.И. Эффекты ионов алюминия на состояние нервной ткани солнечного окуня в различные сроки онтогенеза. Вестник АПК Ставрополя, 2015, № 1 (17), с. 119-125. [Suharenko E.V., Nedzvetskiy V.S., Maksimov V.I. Effect of aluminum ions on a state of nervous tissue of a sun fish at various ontogenetic ages. *Vestnik APK Stavropolya*, 2015, no. 1 (17), pp. 119-125. (In Russ.)]

### ВЛИЯНИЕ КОНЦЕНТРАЦИЙ (РАЗВЕДЕНИЙ) БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ НА МЕХАНИЗМ И ВЕКТОР ИХ ЭФФЕКТОВ

Алексеева О.М.<sup>1</sup>, Кременцова А.В.<sup>1</sup>, Голощапов А.Н.<sup>1</sup>, Ким Ю.А.<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН  
ул. Косыгина, 4, г. Москва, 119334, РФ  
e-mail: [olgavek@yandex.ru](mailto:olgavek@yandex.ru)  
<sup>2</sup>ФГБУН Институт Биофизики клетки РАН  
г. Пущино, РФ

**Аннотация.** Обсуждается изменение вектора воздействия биологически активных веществ (БАВ) на биообъекты в зависимости концентрации БАВ. Механизм действия БАВ на структуру и функции биообъектов также в значительной степени зависит от концентрации применяемого вещества. В случае с гидрофильным мелафеном (регулятором роста растений) наблюдали изменения термодинамических параметров фосфолипидных мультиламеллярных липосом, что свидетельствует о разном влиянии варьируемых концентраций мелафена на организацию липидных микродоменов в структуре однородной мембраны. При исследовании влияния на функции было обнаружено изменение вектора воздействия на кальциевую сигнализацию в клетках асцитной карциномы Эрлиха в зависимости от концентрации мелафена. В случае с гидрофобным ИХФАН-С10 (поплавковый гибридный антиоксидант-ингибитор холинэстераз, встраивающийся в гидрофильную и гидрофобную фазы мембран) водные эмульсии при значительных разведениях меняют механизм воздействия, от неспецифического разрушения мембраны до укрепления структуры мембраны. Необходимо указать, что в случае БАВ – мелафена и ИХФАН-С10, разные концентрации достигались последовательными разведениями при интенсивном перемешивании и не были подтверждены физико-химическими методами. Поэтому целесообразно говорить о разведениях. Сделан вывод о том, что необходимо учитывать при воздействии на биообъекты БАВ в широком диапазоне концентраций (разведений) зависимость механизма действия от степени разведения БАВ.

**Ключевые слова:** Биологически активные вещества, мелафен, ИХФАН-С10, мультиламеллярные липосомы, ДСК, асцитная карцинома Эрлиха, метаболические пути, Ca<sup>2+</sup>-сигнализация.

**THE INFLUENCE OF BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCE CONCENTRATIONS (SOLUTIONS) ON MECHANISM AND VECTOR OF ITS EFFECTS**Alekseeva O.M.<sup>1</sup>, Kremontsova A.V.<sup>1</sup>, Golochshapov A.N.<sup>1</sup>, Kim Yu.A.<sup>2</sup><sup>1</sup>Emanuel Institute of Biochemical Physics, Russian Academy of Sciences*ul. Kosygina, 4, Moscow, 119334, Russia**e-mail: olgavek@yandex.ru*<sup>2</sup>Institute of Cell Biophysics, Russian Academy of Sciences*Pushchino, Moscow region*

**Abstract.** The discussion about biologically active substance (BAS) actions was presented. The using of different BAS concentrations may changes the vectors of BAS actions to biologic objects greatly. The mechanisms of BAS actions to structures and functions of biologic objects also were in largely depending on concentration of applied substances. In the case with hydrophilic melafen (strong plant growth regulator) we observed the changes of thermodynamic parameters of phospholipid multilammellar liposomes that testify of variable effects of different melafen concentrations on the organization of lipid microdomains in structure of homogeneous membrane. When studying the melafen actions on functions we found the concentration-dependend vector's change of melafen effects to the calcium signaling in cells of ascetic Ehrlich carcinoma. In the case with hydrophobe IHFAN-C10 (float hybrid antioxidant - the cholinesterase inhibitor, inserted in hydrophobe/hydrophilic phase of membranes) the ethanol-aqueous emulsions, when it was great diluted, change the mechanisms of IHFAN-C10 actions. Mechanisms varied from nonspecific destruction of membrane up to strengthening of membrane structure. We should indicate that in case of BASes – melafen and IHFAN-10, the certain different concentrations were achieved by the consistent dilutions of ethanol or aqua BAS solutions when strong mixing. But these concentrations were not measured by physical-chemical methods. It is reasonable to speak about dilutions, but not concentrations. Conclusion: it is necessary to take into account, when the BAS effects to any biologic objects over a wide range of BAS concentrations were investigated, the mechanism of action may be in great dependence of BAS degree diluted.

**Key words:** Biology active substances, melafen, IHFAN-C10, multilammellar liposomes, DSK, Erlich ascetic carcinoma, metabolic pathways, Ca<sup>2+</sup>-signaling.

Для выяснения структурных феноменов исследовали с помощью ДСК микродоменную структуру мультиламмеллярных липосом, сформированных из димристоилфосфатидилхолина (ДМФХ), гидратированного в фосфатном буфере, и структуру теней эритроцитов под действием растворов биологически активных веществ (БАВ): мелафена и ИХФАН-С10. Работа проводилась в широком интервале разведений ( $10^{-21}$ - $10^{-3}$  М) тестируемых БАВ. Мелафен (меламиновое производное бисфосфиновой кислоты) – регулятор роста растений (см. рис. 1), синтезирован в ИОФХ РАН им. Арбузова [1]. В зависимости от концентрации является либо сильным ингибитором развития жизнеспособных семян, либо сильным активатором пробуждения и прорастания неактивных семян. Гибридный антиоксидант ИХФАН-С10 (алкил-диметил- $[\beta$ -(4-гидрокси-3,5-ди-трет-бутилфенил) пропионилэтил] аммоний галогенид) (см. рис. 2) является производным экранированного фенола антиоксиданта фенозана, синтезирован в ИБХФ РАН [2]. В структуре ИХФАНов присутствуют, как фенольный фрагмент, обеспечивающий антиоксидантную активность, так и вспомогательные фрагменты, ингибирующий холинэстеразную активность, ацильный остаток, позволяющий внедряться в жирнокислотную область липидного бислоя и четвертичный заряженный азот, служащий поплавком в области фосфолипидных головок бислоя. Полученные данные указывают, что под влиянием этих БАВ значительно изменяются структурные свойства экспериментальных биообъектов. Гидрофильный мелафен и гидрофобный ИХФАН-С10 меняют термодинамические параметры ДМФХ липосом (см. рис. 3) - и теней эритроцитов (см. рис. 4). Проникновение к внутренним бислоям мультиламмеллярной ДМФХ-липосомы обеспечивается флуктуирующими порами, возникающими при термоиндуцированном фазовом переходе. Организация липидных микродоменов в мультиламмеллярных липосомах, сформированных из ДМФХ, изменяется в зависимости от концентрации мелафена при ДСК плавлении. Кооперативность основного термоиндуцированного перехода из состояния гелевой фазы в состояние жидкого кристалла регулируется концентрацией мелафена в окружающем мембраны буфере, как видно из рисунка 3. Кооперативность увеличивается, облегчая переход в жидко-кристаллическое состояние, при концентрации (разведении) мелафена  $10^{-15-13}$  М. И снижается, замедляя переход при  $10^{-8-4}$  М. Можно предположить, что БАВ, изменяя состояние липидной фазы мембраны, будет влиять и на функционирование связанных с мембраной белков, которые активны только в жидко-кристаллической мембране. Изменяется также и температура максимума основного перехода, т.е. БАВ «сдвигает» температуру активации/ингибирования функционирования мембраны. При переходе к исследованиям на объекте следующего уровня организации – липид-белковой мембране, представленной тенями эритроцитов, было показано, что гидрофобный ИХФАН-С10 значительно перестраивает организацию белковых микродоменов в мембране (см. рис. 4).

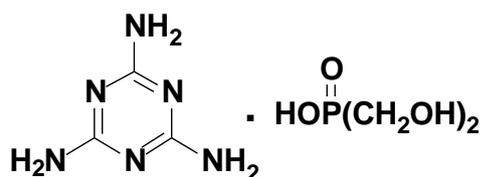


Рисунок 1 – Структурная формула регулятора роста растений – мелафена (меламиновое производное бисфосфиновой кислоты)

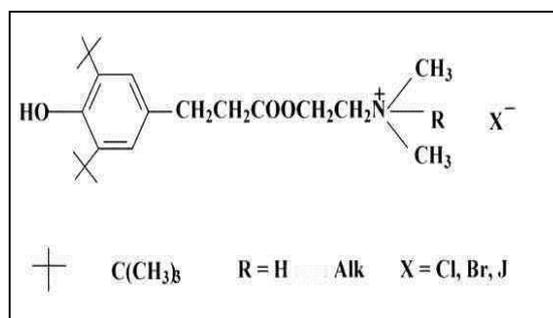


Рисунок 2 – Структурная формула гибридного антиоксиданта ИХФАН-С10

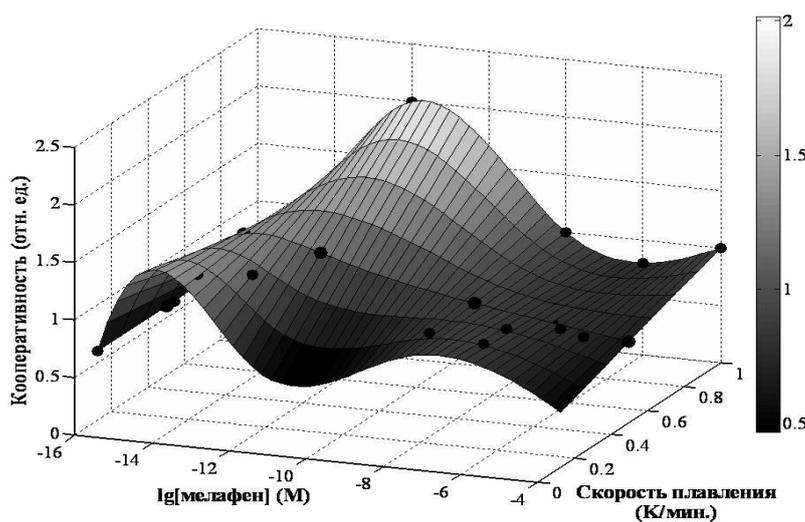


Рисунок 3 – Влияние мелафена термодинамические параметры мультиламеллярных ДМФХ липосом (кооперативность основного термоиндуцированного перехода микродоменов)

Микрокалориметрическое исследование, в изотонических условиях, выявляет пять структурных переходов в мембранах теней, обусловленных денатурацией белковых микродоменов мембранного скелета, Денатурация спектрин-актинового комплекса, приводящая к исчезновению *первого пика*, сопровождается полной потерей деформируемости эритроцитов и мембран теней. *Второй пик* связан с денатурацией мембранного домена, образованного анкирином и белками полос 4.1, 4.2 и дематином. *Третий пик* обусловлен денатурацией цитоплазматического фрагмента белка полосы-3, *четвертый пик* связан с денатурацией мембранного фрагмента 55 кДа белка полосы-3 в составе, которого компоненты ионных каналов. *Последний пик* (слабо выраженный) связан с неидентифицированными белками и температурозависимой везикуляцией мембраны. Значение температуры пиков, соответствующих термоденатурации белковых компонентов теней эритроцитов, указывает на термоустойчивость компонентов ионных каналов и цитоскелета.

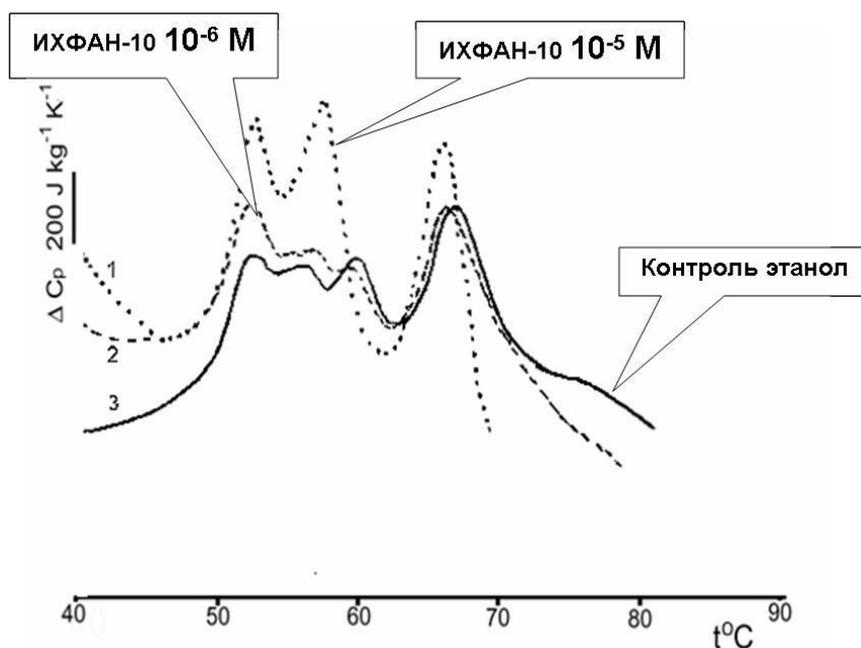


Рисунок 4 – Влияние ИХФАН-10 на термоденатурацию теней эритроцитов

Как видно из данных рисунка 4, инкубация эритроцитов в процессе получения теней эритроцитов путем гипоосмотического гемолиза в присутствии ИХФАН–С10 в концентрации (разведение)  $10^{-5}$  М полностью изменяет вид термограммы по сравнению с контролем. Происходит значительное увеличение относительной теплоемкости белковых микродоменов, сдвиг максимумов температуры денатурации и сближение, и слияние пиков. Т.е. ИХФАН–С10 в концентрации (разведение)  $10^{-5}$  М дестабилизирует организацию белковых компонентов в мембранах теней эритроцитов. Однако, уменьшение концентрации ИХФАН–С10 на порядок  $10^{-6}$  М вызывает резкое увеличение устойчивости белковых компонентов мембраны теней эритроцитов, и приближение вида термограммы к контрольному. Как видно в случае обработки эритроцитов в процессе получения теней ИХФАН–С10 в концентрации (разведение)  $10^{-6}$  М, происходит укрепление структуры. Учитывая особенности структуры ИХФАН-С10, понятно, что происходит закрепление положительно заряженным четвертичным азотом в области фосфолипидных головок, заряженных в эритроцитах отрицательно. Алкильные «хвосты» ИХФАНов внедряются в липидную фазу мембран и в гидрофобные области мембранных или цитоскелетных белков. Большие концентрации такого вещества пертурбируют мембрану, создавая даже собственную фазу. Также при больших концентрациях большие мицеллы гидрофобного БАВ неспецифически «пробивают мембрану». Малые концентрации при интенсивном перемешивании создают малые мицеллы, которые встраиваются в бислои и укрепляют его, диссипируя среди компонентов мембраны. Здесь вектор воздействия на структуру полностью зависит от концентрации БАВ. Необходимо отметить, что гидрофобные вещества также и накапливаются в мембране, увеличивая реальную концентрацию БАВ в бислое.

Понятно, что структурные воздействия БАВ влияют и на функционирование клеток. Так в нашей работе было показано, что при действии БАВ на клетки асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) в зависимости от концентрации мелафена меняется вектор эффекта на процесс кальциевой сигнализации, регистрируемые по светорассеянию разбавленной суспензии клеток.

Примененный спектральный метод – метод светорассеяния под углом  $90^\circ$ , позволяет оценить общий клеточный ответ на добавление мелафена без внесения каких-либо красителей, меток и т.д. При этом регистрируется прямая реакция клетки на исследуемое вещество. Светорассеяние зависит от количества и размеров рассеивающих частиц в растворе. В разбавленных суспензиях клеток наблюдается только однократное (первичное) светорассеяние независимыми частицами. Светорассеяние под углом  $90^\circ$  резко возрастает, при сжатии объема клеток в разбавленной суспензии. При набухании клеток происходит уменьшение интенсивности первичного светорассеяния в результате компенсаторного вхождения воды для поддержания осмотических параметров клетки. При этом восстанавливаются исходные размеры клетки, и величина светорассеяния возвращается к исходной. Объем клетки является важным, но достаточно общим параметром, отражающим работу ионных каналов и насосов в плазматической мембране и во внутриклеточных органеллах. Активация ионных потоков может быть опосредована сложными метаболическими путями. Необходимое для поддержания жизнедеятельности сохранение формы и объема клетки определяется состоянием цитоскелета и механизмами поддержания определенного соотношения между осмотическим давлением белков и электролитов внутри и вне клетки. Объем клетки среди многих механизмов в значительной мере контролируется функционированием кальций-зависимых  $K^{+}$ - и  $Cl^{-}$ -каналов плазмолеммы,  $Ca^{2+}$ -регуляторные центры, которых расположены внутри клетки. Поэтому изменение объема клетки коррелирует с активностью кальций-зависимых  $K^{+}$ - и  $Cl^{-}$ -каналов

плазмолеммы и концентрацией свободного  $Ca^{2+}$  внутри клетки. Регуляция каналов осуществляется по нескольким путям трансдукции.

В настоящей работе мы использовали АТФ-зависимый путь повышения внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ , а именно, активировали пуринорецепторы добавками АТФ В клетках АКЭ АТФ увеличивает концентрацию  $Ca^{2+}$ , активируя метаболитные P2Y-пуринорецепторы В цитоплазме увеличивается концентрация инозитолтрифосфата Он взаимодействует с инозитолтрифосфатными рецепторами, являющимися  $Ca^{2+}$ -каналами внутриклеточного  $Ca^{2+}$ -депо - эндоплазматического ретикулума. Происходит освобождение  $Ca^{2+}$ . Резко повышается внутриклеточная концентрация  $Ca^{2+}$ . Активируются  $Ca^{2+}$ -зависимые  $K^{+}$ - и  $Cl^{-}$ -каналы плазмолеммы и происходит быстрый ионный обмен и вхождение воды в клетку, возвращающие клетке почти прежний объем. Эти изменения объема клеток, отражают первичный клеточный ответ, который регистрируется как резкое и кратковременное повышение светорассеяния в разбавленной суспензии клеток. Опустошение  $Ca^{2+}$ -депо эндоплазматического ретикулума в свою очередь активирует вторичный вход  $Ca^{2+}$  в клетки через (SOC store operated channels), пронизывающие плазмолемму. Регистрируется плавный и продолжительный вторичный клеточный ответ. Изменяется светорассеяние суспензии. Такая экспериментальная модель отражает изменен метаболизма клетки и удобна для тестирования воздействия БАВ на функционирование. На 7-8 сутки развития карциномы метаболитные пуринорецепторы P2Y демаскированы на внешней поверхности плазмалеммы Вся система трансдукции  $Ca^{2+}$ -сигнала, активируемого внешним АТФ во многих чертах характерна для большинства клеток животного организма

В настоящей работе было проведено исследование влияния мелафена во всем диапазоне концентраций ( $10^{-13}M$  до  $10^{-3}M$ ) на  $Ca^{2+}$ -сигнальную систему клеток АКЭ на 7-е сутки развития карциномы Типичная бимодальная кинетическая кривая представляет собой ответы на добавки АТР. Однако необходимо отметить, что характер ответа клеток АКЭ на АТФ в значительной степени зависит от концентрации применяемого БАВ.

Наглядные данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Влияние концентрации мелафена на бимодальные ответы (1 пик и 2 пик) клеток АКЭ при активации пурино-зависимой активации  $Ca^{2+}$  - сигнализации добавками АТФ

Образец + мелафен	1 пик (отн.ед.)	$\Delta$ (%)	2 пик (отн.ед.)	$\Delta$ (%)
control	27,5+ <sub>0,1</sub>	-	20+ <sub>0,1</sub>	-
+ $10^{-13}$ M	35+ <sub>0,1</sub>	+27+ <sub>0,01</sub>	19+ <sub>0,1</sub>	-5+ <sub>0,01</sub>
+ $10^{-12}$ M	33+ <sub>0,1</sub>	+20+ <sub>0,01</sub>	19+ <sub>0,1</sub>	-5+ <sub>0,01</sub>
+ $10^{-11}$ M	27,5+ <sub>0,1</sub>	0	13+ <sub>0,1</sub>	-35+ <sub>0,01</sub>
+ $10^{-10}$ M	25+ <sub>0,1</sub>	-9+ <sub>0,01</sub>	13+ <sub>0,1</sub>	-35+ <sub>0,01</sub>
+ $10^{-9}$ M	22+ <sub>0,1</sub>	-20+ <sub>0,01</sub>	10+ <sub>0,1</sub>	-50+ <sub>0,01</sub>
+ $10^{-8}$ M	16+ <sub>0,1</sub>	-42+ <sub>0,01</sub>	7+ <sub>0,1</sub>	-65+ <sub>0,01</sub>
+ $10^{-7}$ M	13+ <sub>0,1</sub>	-53+ <sub>0,01</sub>	6+ <sub>0,1</sub>	-70+ <sub>0,01</sub>
+ $10^{-6}$ M	12+ <sub>0,1</sub>	-56+ <sub>0,01</sub>	3+ <sub>0,1</sub>	-85+ <sub>0,01</sub>
+ $10^{-5}$ M	11+ <sub>0,1</sub>	-60+ <sub>0,01</sub>	2+ <sub>0,1</sub>	-90+ <sub>0,01</sub>
+ $10^{-4}$ M	7+ <sub>0,1</sub>	-74,5+ <sub>0,01</sub>	0	-100
+ $10^{-3}$ M	0	-100	0	-100

Как видно из данных таблицы 1, метаболитный ответ на добавку АТФ к суспензии клеток АКЭ, отражающийся в величине первого пика в значительной степени зависит от присутствия определенных концентраций мелафена. Большие концентрации мелафена разрушают первый ответ, ингибируя метаболитную  $Ca^{2+}$ -сигнализацию, малые, напротив восстанавливают сигнализацию и даже усиливают. Однако, на проявление второго пика, отражающего ответ на вход  $Ca^{2+}$  через каналы компенсаторного входа, мелафен при всех примененных концентрациях действовал угнетающе в большей мере, чем на первый ответ.

В заключение можно сделать вывод о том, что при воздействии БАВ в широком диапазоне концентраций (разведений) на биообъекты необходимо учитывать зависимость механизма действия от степени разведения БАВ. Применение разных концентраций БАВ может изменить вектор эффекта БАВ на биообъект на противоположный.

**Список литературы / References:**

1. Фаттахов С-Г.Г., Резник В.С., Коновалов А.И. Меламиновая соль бис гидроксиметил) фосфиновой кислоты (Мелафен), как новый сильный регулятор роста растений. *Материалы 13 международной конференции химии фосфорных соединений*. С-Петербург, 2002, с. 80. [Fattachov S.G., Reznik V.S., Konovalov A.I. Melamine Salt of Bis(hydroxymethyl)phosphinic Acid. (Melaphene) As a New Generation Regulator of Plant growth regulator. *In set of articles. Reports of 13th international conference on chemistry of phosphorus compounds*, S. Petersburg, 2002, p. 80. (In Russ.)]
2. Никифоров Г.А., Белостоцкая В.Б., Вольева И.С., Комиссарова Н.Л., Горбунов Д.Б. Биоантиоксиданты "поплавокного" типа на основе производных 2,6 дитретбутил-фенола. *В сб.: Биоантиоксидант, Научный вестник мед. акад.*, 2003, с. 50-51. [Nikiforov G.A., Voleva V.B., Belostotskaya I.S., Komissarova N.L., Gorbunov D.B. Bioantioxidants float type at the base of derivatives 2,6 ditertbutyl-phenol. *In set of articles "Bioantioxidant" Scientific Gerald of Medical Academic*, 2003, pp. 50-51. (In Russ.)]
- 3 Жигачева И.В., Фаткуллина Л.Д., Бурлакова Е.Б., Шугаев А.И., Генерозова И.П., Фаттахов С-Г.Г., Коновалов А.И. Влияние фосфоорганического регулятора роста растений на структурные характеристики мембран растительного и животного происхождения. *Биол. Мембраны*, 2008, т. 25, № 2, с. 150-156. [Zhigacheva I.V., Fatcullina L.D., Burlakova E.B., Shugaev A.I., Generosova I.P., Fattachov S.G., Konovalov A.I. Influence of phosphoorganic plant growth regulator to the structural characteristics of membranes plant's and animal's origin. *Biological membrane*, 2008, vol. 25, no. 2, pp. 150-156. (In Russ.)]
4. Alekseeva O.M., Kremntsova A.V., Kim Yu.A., Krivandin A.V., Shatalova O.V., Zaikov G.E. Melafen effects to structural parameters of DMPC and egg phopholipids membranes. *Vestnik Kazan Technology University*, 2015, vol. 18, no. 2, pp. 14-22.
5. Alekseeva O.M., Krivandin A.V., Shatalova O.V., Kremntsova A.V., Kim Yu.A. Thermodynamic and structural Parameters of Phospholipid Membranes. *In book "Compositional Analysis of Polymers An Engineering Approach. Polimer surfaces and interfaces"* Editor: M.S. Adaramola, O.V. Stoyanov, G. Zaikov, R.M. Akhmetkhanov, 2015, Chapter 2. Apple Academic Press.
6. Fatkullina L.D., Vekshina O.M., Burlakova E.B., Goloshchapov A.N., Kim Yu.A. Stabilization of cell membranes by hybrid antioxidants in therapy of neurodegenerative diseases. *In book "In Biotechnology: State of the Art and Prospects for Development"* Nova Science Publishers, New York, 2008. Ed. by P.E.Stott and G.E.Zaikov, Chapter 13, pp. 115-123.

**НАРУШЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ В МОЗГОВЫХ КЛЕТКАХ И ИХ КОРРЕКЦИЯ СИНТЕТИЧЕСКИМ ФРАГМЕНТОМ RAGE НА МЫШИНОЙ МОДЕЛИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**Симонян Р.А.<sup>1</sup>, Самохин А.Н.<sup>2</sup>, Вольпина О.М.<sup>3</sup>, Короев Д.О.<sup>3</sup>, Бобкова Н.В.<sup>2</sup>, Аветисян А.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>НИИ ФХБ имени А.Н.Белозерского, Московский государственный университет

Ленинские горы, 1/40, г. Москва, 119992, РФ

e-mail: avetis@genebee.msu.ru

<sup>2</sup>Институт биофизики клетки РАН

ул. Институтская, 3, г. Пущино, Московская обл., 142290, РФ

<sup>3</sup>Институт биорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

ул. Миклухо-Маклая, 16/10, г. Москва, 117997, РФ

**Аннотация.** Ольфакторно бульбэктомированные (ОБЭ) мыши линии NMRI через 5 недель после операции демонстрируют все признаки нейродегенерации альцгеймеровского типа, в том числе, нарушение пространственной памяти, накопление амилоида-бета (Абета) в мозговых тканях, представляя адекватную животную модель спорадической формы болезни Альцгеймера (БА) [1].

Нами были изучены митохондриальные нарушения в неокортексе и гиппокампе ОБЭ мышей по сравнению с ложнооперированными (ЛО) животными, а именно, снижение скорости дыхания, нарушение дыхательного контроля, снижение трансмембранного потенциала, ингибирование комплексов дыхательной цепи. Дисфункция митохондрий у ОБЭ мышей проявлялась в низкой скорости окислительно-восстановительных реакций ферментативных комплексов дыхательной цепи. Было обнаружено значительное падение активности NADH:убихинон оксидоредуктазы (комплекс I) и цитохром с оксидазы (комплекс IV) в митохондриях неокортекса и гиппокампа.

Для терапии БА и устранения указанных нарушений нами были синтезированы синтетические пептиды к неструктурированным фрагментам рецептора конечных продуктов гликилирования RAGE, являющимся также рецептором Абета. Интраназальное введение в течение 3 недель фрагмента RAGE (60-76) выявил отчетливый терапевтический эффект. Улучшилась пространственная память ОБЭ мышей, восстановился энергетический метаболизм в митохондриях неокортекса и гиппокампа. В отличие от пептида (60-62), который не оказывал положительного эффекта, фрагмент (60-76) восстановил активность комплексов I и IV электрон-транспортной цепи митохондрий.

**Ключевые слова:** болезнь Альцгеймера, митохондрии, дыхательные комплексы, RAGE, синтетические пептиды.