
АВТОР
Суханов Илья Михайлович
кандидат медицинских наук

ТЕМА РАБОТЫ
Агонисты TAAR1 как потенциальные средства терапии психических расстройств с нарушением импульсивнокомпульсивного контроля

ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

TAAR1; синдром дефицита внимания с гиперактивностью; обсессивно-компульсивное расстройство; дофамин; грызуны; поведенческая фармакология

АННОТАЦИЯ

Рецепторы, ассоциированные со следовыми аминами, 1-го подтипа (TAAR1) — перспективная мишень для разработки новых фармакологических подходов к терапии различных нейропсихических расстройств. В настоящее время TAAR1 агонисты уже проходят клинические испытания как новые антипсихотические препараты. При этом экспрессия TAAR1 и физиологическое значение этих рецепторов, как регуляторов активности катехоламинергических структур в ЦНС, позволяют предположить, что активация TAAR1 может оказывать терапевтическое действие у больных, страдающих такими распространёнными психическими заболеваниями как обсессивно-компульсивное расстройство (ОКР) и синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), которые сопровождаются нарушениями импульсивнокомпульсивного контроля. Задачей исследования было оценить влияние агонистов TAAR1 на *in vivo* моделях симптомов ОКР и СДВГ. Одним из наиболее характерным симптомов ОКР у пациентов является компульсивное поведение. В доклинических исследованиях для его моделирования используют феномен полидипсии, обусловленной режимом пищевого подкрепления. В основе этой модели лежит возникновение навязчивого питья у голодных крыс, помещённых в интервальный режим пищевого подкрепления. Было обнаружено, что введение высокоселективного агониста TAAR1 RO5263397 приводило к снижению навязчивого питья у крыс. При этом было показано, что при повторном введении препарата противокомпульсивное действие препарата не снижалось, что может свидетельствовать о том, что к этому эффекту не развивается толерантность. следовательно, можно прогнозировать клиническую эффективность агонистов TAAR1 при длительном лечении ОКР. При исследовании TAAR1 агонистов было установлено, что эти соединения способны снижать гиперактивность у крыс, нокаутных по гену дофаминного транспортера, которые являются одной из самых валидных доклинических моделей СДВГ. Кроме гиперактивности для пациентов, страдающих СДВГ, характерна повышенная импульсивность, т.е. склонность действовать без достаточного сознательного контроля, под влиянием внешних обстоятельств или в силу эмоциональных переживаний. Результаты проведённых экспериментов *in vivo* убедительно свидетельствуют, что активация TAAR1 может усиливать ингибиторный контроль у животных и оказывать определённое влияние на импульсивный выбор у крыс. В целом проведённый анализ позволяет предположить, что TAAR1 агонисты могут представлять собой перспективную мишень для разработки новых лекарственных средств для терапии СДВГ и ОКР.

АВТОР
Усачев Константин Сергеевич
кандидат физико-математических наук

ТЕМА РАБОТЫ
Факторы регуляции трансляции *Staphylococcus aureus* – перспективные мишени для разработки антибиотиков

Казанский (Приволжский) федеральный университет

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Золотистый стафилококк, *Staphylococcus aureus*, антибиотик, трансляция, инициаторный комплекс, биосинтез белка, криоэлектронная микроскопия, структурная биология

АННОТАЦИЯ

Представители вида *Staphylococcus aureus* (Золотистый стафилококк) являются одними из наиболее опасных патогенов для человека, являющиеся возбудителями множества внебольничных и внутрибольничных инфекций. Недавно найденные на территории Российской Федерации мультирезистентные штаммы золотистого стафилококка, демонстрирующие чрезвычайно высокий уровень устойчивости к антибиотикам и антимикробным соединениям в целом (Gostev, Kruglov et al. 2017), подтверждают необходимость изменения подходов к диагностике, лечению и принятию срочных мер по сдерживанию распространения стафилококковых инфекций. Для преодоления проблемы резистентности бактерий к антимикробным препаратам необходимо понимание механизма действия лекарственного средства на молекулярном уровне. Одной из наиболее привлекательных для этого целей является рибосома. Знание структуры рибосомы, как мишени антибиотиков является критическим условием для детального понимания механизма их специфического действия, а также служит фундаментом для создания новых высокоэффективных лекарственных препаратов антимикробного действия. В качестве потенциальных мишеней для разработки новых высокоселективных лекарственных препаратов против полирезистентных патогенных микроорганизмов, таких как *Staphylococcus aureus*, могут выступать факторы регуляции трансляции, управляющие процессом биосинтеза белка, которые зачастую менее консервативны по своей структуре среди различных организмов, в отличие от активных центров рибосом. Примерами таких факторов являются Hibernation Promotion Factor (HPF), Elongation Factor P (EFP), Ribosome Silence Factor S (RsfS), Ribosome Binding Factor A (rbfA) и др. Решение структуры данных факторов методами ЯМР и рентгеноструктурного анализа, а также структуры их комплексов с рибосомами *S. aureus* методом криоэлектронной микроскопии, позволит в дальнейшем провести скрининг высокоселективных ингибиторов трансляции патогенной бактерии *Staphylococcus aureus*, которые, наряду с общим угнетением патогена, будут препятствовать синтезу и выделению его факторов патогенности в организм человека. Работа выполнена в рамках гранта РФФИ 17-74-20009.