

DOI: 10.25205/978-5-4437-1843-9-342

**ПРОИЗВОДНОЕ ПИПЕРАЗИНА, АКТИВАТОР TRPC6-КАНАЛА,
ОБЛАДАЕТ НЕЙРОПРОТЕКТОРНЫМИ СВОЙСТВАМИ*****A PIPERAZINE DERIVATIVE, TRPC6 CHANNEL ACTIVATOR,
HAS NEUROPROTECTIVE PROPERTIES**Д. М. Мелентьева¹, Н. Зернов², В. С. Камарян³, А. Т. Макичян³, Л. С. Унанян^{1,3}, Е. А. Попугаева¹¹Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого²Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН³Российско-Армянский университет, Ереван, АрменияD. M. Melenteva¹, N. Zernov², V. S. Kamaryan³, A. T. Makichyan³, L. S. Unanyan^{1,3}, E. A. Popugaeva¹¹Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University²Pavlov Institute of Physiology RAS³Russian-Armenian University, Yerevan, Armenia

✉ melenteva.dm.m@gmail.com

Аннотация

Разработка терапии болезни Альцгеймера (БА) — актуальная задача. В данном исследовании, основанном на кальциевой теории БА, был идентифицирован активатор TRPC6-канала — cmp2. *In silico* и *in vitro* показана селективность cmp2 к TRPC6 и нейропротекторные свойства. *In vivo* cmp2 улучшал когнитивные и моторные функции 5xFAD-мышей. Данные результаты обосновывают дальнейшее изучение cmp2 для лечения БА, сфокусированного на восстановлении синаптической функции.

Abstract

The development of therapies for Alzheimer's disease (AD) is an urgent task. In this study, based on the calcium theory of AD, a cmp2 (activator of TRPC6 channel) was identified. It was confirmed *in silico* and *in vitro* that cmp2 activates TRPC6 selectivity and demonstrate neuroprotective properties. *In vivo*, cmp2 improved the cognitive and motor functions of 5xFAD mice. The findings support further study of cmp2 for AD treatment focused on restoring synaptic function.

Болезнь Альцгеймера — это нейродегенеративное заболевание, эффективное лечение которого остается сложной задачей, так как препараты, основанные на амилоидной гипотезе, часто демонстрируют противоречивые результаты. В качестве терапевтической стратегии, основанной на кальциевой теории БА, было выбрано воздействие на TRPC6-канал плазматической мембраны нейронов. Активация TRPC6 ранее показала нейропротекторный эффект [1].

В данном исследовании был проведен скрининг химических соединений с использованием баз данных ChEMBL и ZINC на основе фармакофора известного активатора TRPC6. Соединение лидер (cmp2) было выбрано с учетом параметров ADMET. Затем методами молекулярного докинга было определено место взаимодействия cmp2 с TRPC6, центральная часть мономера TRPC6. По результатам молекулярно-динамического моделирования рассчитана энергия связывания и выявлены силы, участвующие в ее образовании.

Способность cmp2 активировать кальциевый вход через TRPC6 была подтверждена путем кальциевой визуализации на НЕК-клетках. При этом было показано отсутствие влияния cmp2 на структурно схожие каналы TRPC3 и TRPC7, что обуславливает селективность cmp2. Также *in vitro*, в культуре гиппокампальных нейронов, cmp2 в концентрации 100 нМ предотвращал деградацию грибовидных шипиков в условиях амилоидной токсичности [2].

Действие соединения, в концентрации 100 нМ, на переживающие срезы мозга мышей 5xFAD приводило к восстановлению синаптической пластичности. Результаты фармакокинетики показали возможность проведения поведенческих тестов на мышах с моделью БА (мыши линии 5xFAD). Соединение показало стабильность в плазме крови *in vivo*, проникало через гематоэнцефалический барьер и детектировалось в мозге мышей с периодом полужизни 30 мин [3].

* Исследование выполнено при частичной финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках государственного задания по теме «Научно-методическое и ресурсное обеспечение реализации мероприятий по повышению эффективности деятельности российско-национальных (славянских) университетов в Республиках Армения, Беларусь, Кыргызстан и Таджикистан по подготовке кадров для цифровой экономики, в том числе с использованием современных дистанционных технологий».

© Д. М. Мелентьева, Н. И. Зернов, В. С. Камарян, А. Т. Макичян, Л. С. Унанян, Е. А. Попугаева, 2025

В ходе исследования были проведены поведенческие тесты «распознавание нового объекта», «водный лабиринт Морриса», «условно-рефлекторное замирание», «прогулка по перекладине». Экспериментальная группа мышей 5xFAD получала инъекции *smr2* в дозе 10 мг/кг в течение 14 дней, предшествующих первому в батарее тестированию, и далее в течение всего времени тестирования. Контрольные группы мышей дикого типа и линии 5xFAD получали инъекции эквивалентного количества ДМСО. Мыши с моделью БА демонстрировали ухудшение когнитивных способностей в вышеперечисленных тестах. В то же время у животных экспериментальной группы наблюдалось улучшение памяти распознавания и пространственной памяти, контекстной и условно-рефлекторной памяти. Также память страха мышей, получавших инъекции *smr2*, сохранялась в течение 10 дней с момента обучения, в отличие от контрольной группы 5xFAD. Тест «прогулка по перекладине» показал способность *smr2* восстанавливать моторные функции, нарушенные у 8-месячных мышей линии 5xFAD [3].

Таким образом, мы предполагаем, что *smr2* является новым соединением-лидером для разработки терапии. Механизм действия *smr2* основан на селективной стимуляции TRPC6 и, как ожидается, предназначен для лечения синаптического дефицита в нейронах гиппокампа.

Литература

1. Popugaeva E. A., Chernyuk D. P., Zhang H. et al. Derivatives of piperazines as potential therapeutic agents for Alzheimer's disease // *Molecular Pharmacology*. 2019. Vol. 95, No. 4. P. 337–348.
2. Zernov N. I., Ghamaryan V. S., Melenteva D. M. et al. Discovery of a novel piperazine derivative, CMP2: a selective TRPC6 activator suitable for treatment of synaptic deficiency in Alzheimer's disease hippocampal neurons // *Scientific Reports*. 2024. Vol. 14. P. 1–15.
3. Zernov N. I., Melenteva D. M., Ghamaryan V. S. et al. N,N-substituted piperazine, CMP2, improves cognitive and motor functions in 5xFAD mice // *International Journal of Molecular Sciences*. 2025. Vol. 26, No. 10.