

Облікова картка ДіР



I. Загальні відомості

Державний обліковий номер: 0221U106629

Державний реєстраційний номер: 0120U104294

Особливі позначки: відкрита

Дата реєстрації: 16-12-2021

II. Етап виконання ДіР

Номер етапу: 3

Назва етапу: Дослідження впливу препаратів на функціональні характеристики модельних мембран.
Оцінка можливості селективного впливу на вірусні мембрани та оприлюднення результатів проекту.

Початок етапу: 09.2021

Закінчення етапу: 12.2021

Вид звітнього документа: Остаточний звіт

III. Відомості про виконавця ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Інститут фізики
Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417302

Місцезнаходження: проспект Науки, буд. 46, м. Київ, 03680, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380445251220, 380445251589

IV. Відомості про співвиконавців ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Інститут біохімії ім. О. В. Паладіна Національної академії наук України

Код за ЄДРПОУ: 05417288

Місцезнаходження: вул. Леонтовича, буд. 9, м. Київ, 01054, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Національна академія наук України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442345974, 380442796365

Внесок співвиконавця у звітний етап:

V. Відомості про замовника ДіР

Повне найменування юридичної особи (або ПІБ фізичної особи): Національний фонд досліджень України

Код за ЄДРПОУ: 42734019

Місцезнаходження: вул. Бориса Грінченка, 1, м. Київ, 01001, Україна

Форма власності:

Сфера управління: Кабінет Міністрів України

Ідентифікатор ROR: Не застосовується

Розмір організації:

Телефон: 380442981622, 380442981622

VI. Джерела, напрями та обсяги фінансування ДіР

Підстава для проведення ДіР: 34 – договір (замовлення) з центральним органом виконавчої влади, академією наук (головними розпорядниками бюджетних коштів на проведення НДДКР)

Напрямок фінансування: 2.1 – фундаментальні дослідження

Джерела фінансування

7713 – кошти держбюджету

Код програмної класифікації видатків і кредитування (КПКВК): 2201300

Фактичний обсяг фінансування (тис. грн.): 1263.400

VII. Відомості про ДіР

Назва роботи українською:

Вплив протівірусних та тромболітичних препаратів на модельні мембрани вірусних частинок та клітин еукаріот.

Назва роботи англійською:

The influence of antiviral and thrombolytic drugs on the model membranes of viral particles and eukaryotic cells.

Реферат українською:

Об'єкт дослідження: модельні мембрани вірусних частинок, синаптосоми, лікарські препарати ремдесивір і тікагрелор. Мета проекту – Дослідження молекулярних механізмів дії амфіфільних лікарських препаратів на ліпідні мембрани вірусних частинок та клітин, які інфікуються вірусами, їх механізмів чутливості до мембранотропних ліків. Оцінка можливості селективного впливу на вірусні мембрани за допомогою мембранотропних ліків і дизайну нових препаратів. Методологія дослідження: Модельними об'єкти будуть: сильно викривлені мембрани штучних ліпосом, штучні ліпідні бішари, мембрани терміналій нервових клітин, штучні ліпосоми. Дослідження будуть проводитись методами ІЧ та Раманівської спектроскопії, конфокальної мікроскопії, флуоресцентні мембранні зонди, комп'ютерне моделювання методами молекулярної динаміки. Новизна проекту. Вперше досліджується вплив мембранотропних препаратів на фізичні характеристики, параметри структурної організації ліпідних мембран, наближених за складом, фізичними властивостями до вірусних мембран та плазматичної мембрани клітин людини, його перспективність для протівірусної терапії, можливість досягти селективності мембранотропної дії на мембрани. За другий етап виконання НДР: Визначено вплив холестеролу та гіпер-/гіпотермії на взаємодію препаратів із ліпідною мембраною нервових терміналів та модельних бішарів. Оцінено можливості селективного впливу на вірусні мембрани за допомогою мембранотропних ліків на основі фізичних відмінностей вірусних та клітинних мембран. Розроблено рекомендацій щодо дизайну нових препаратів, які матимуть більший вплив на вірусні мембрани. Визначено вплив мембранотропних препаратів на пороутворення у пласкій бішаровій мембрані. Досліджено дію препаратів на ключові характеристики синаптичної передачі у нервових терміналях головного мозку щурів: накопичення та вивільнення глутамату та ГАМК, екзоцитоз, мембранний потенціал, ацидіфікацію синаптичних везикул, спонтанну та стимульовану генерацію активних форм кисню.

Реферат англійською:

Object: model membranes of viral particles, synaptosomes, drugs remdesivir and ticagrelor. Aim: To investigate molecular mechanisms of action of amphiphilic drugs on lipid membranes of viral particles and cells infected with viruses, their mechanisms of sensitivity to membraneotropic drugs. Evaluation of the possibility of selective action on viral membranes using membrane-tropic drugs and the design of new drugs. Methodologies: The model objects will be: strongly curved artificial membranes liposomes, artificial lipid bilayers, membrane membranes of nerve cells, artificial liposomes. The research will be carried out by IR and Raman spectroscopy, confocal microscopy, fluorescent membrane probes, computer modeling by molecular dynamics. Novelty: For the first time explored the influence of membraneotropic drugs on physical characteristics, parameters of structural organizations of lipid membranes, similar in composition, physical properties to viral membranes and plasma membrane of human cells, its prospects for antiviral therapy, the ability to achieve selectivity of membraneotropic action on the membrane. During the second stage: The influence of cholesterol and hyper- / hypothermia on the interaction of drugs with the lipid membrane of nerve terminals and model bilayers was determined. Possibilities of selective influence on viral membranes by means of membraneotropic drugs on the basis of physical differences of viral and cell membranes are estimated. Recommendations for the design of new drugs that will have a greater impact on viral membranes have been developed. The influence of membraneotropic drugs on pore formation in a flat bilayer membrane was determined. The effect of drugs on key characteristics of synaptic transmission in the nerve

terminals of the brain of rats: accumulation and release of glutamate and GABA, exocytosis, membrane potential, acidification of synaptic vesicles, spontaneous and stimulated generation of reactive oxygen species.

Індекс УДК: 539.2 , 535.33/.34

Коди тематичних рубрик: 29.29.43, 29.31.26

Керівники роботи

Власне Прізвище Ім'я По-батькові: Довбешко Галина Іванівна

Науковий ступінь: д.ф.-м.н.

Вчене звання: професор

Ідентифікатор ORCID ID:

Додаткова інформація:

VIII. Наукова (науково-технічна) продукція (НТП)

Назва НТП українською: Нові дані щодо дії противірусного препарату ремдесивір та тромболітичного препарату тікагрелор на модельні мембрани різного ліпідного складу та на модельні субклітинні частинки синапсоми.

Назва НТП англійською: New data of the antiviral drug remdesivir and the thrombolytic drug ticagrelor effect to the model membranes with different lipid composition and to the model subcellular particles synaptosomes.

НТП, яку передбачалося створити:

Причини, через які НТП не було створено:

Отримані результати: Методи, теорії

Галузь застосування: 72.19

Реєстраційний номер картки технології:

Опис НТП: 1. Ремдесивір та тікагрелор спонтанно вбудовуються у зовнішній моношар біологічної мембрани. Препарати проходять через мембрану синапсом, найбільше це відчувають фосфатні молекулярні групи PO₂⁻ та OH зв'язки ліпідів, СН зв'язки реагують слабше. 3. Ремдесивір та тікагрелор гасять люмінесценцію синапсом і практично не впливають на спектроскопічні особливості синапсом, в той же час ІЧ спектри синапсом, інкубовані з ремдесивіром та тікагрелором відчувають проходження препаратів по змінах в структурі ліпідного шару синапсом, причому ці зміни більші в неактивних синапсом. 3. Згідно з даними МД обидва препарати зменшують параметр порядку ліпідних хвостів зовнішнього моношару мембрани у безпосередній близькості до молекул ліганду і дещо збільшують його на більших відстанях. 4. В експериментах з флуоресцентної спектроскопії спостерігалось зменшення впорядкованості мембрани для тікагрелору в концентраціях, починаючи з 2 мкМ. Ремдесивір у концентраціях включно до 100 мкМ не впливав на впорядкованість мембрани, а у концентрації більше 100 мкМ – збільшував її. Обидва препарати і ремдесивір і тікагрелор, індують злиття модельних ліпосом. 5. Ремдесивір може збільшувати провідність БЛМ шляхом утворення стабільних потенціалозалежних неіоноселективних пор в БЛМ. Вперше показані прямі мембранотропні та нейротропні ефекти ремдесивіру та тікагрелору пов'язані з L-[14C] глутаматом та [3H]ГАМК. 6. Результати Проекту опубліковані у 4-х статтях (Journal of Chemical Theory and Computation, FlatChem, European Neuropsychopharmacology, Пріоритетні напрями та вектори розвитку світової науки»), дві роботи знаходяться на рецензії (Molecular Crystals and Liquid Crystals, Experimental Neurology) та 9-х тезах міжнародних конференцій.

Соціально-економічна спрямованість НТП: Поліпшення якості життя та здоров'я населення, ефективності діагностики та лікування хворих

Вплив НТП на довкілля:

Впровадження НТП: Не впроваджено

Практична реалізація НТП

Початок етапу: 01.2022

Закінчення етапу: 12.2024

Споживачі продукції: науково-дослідницькі інститути, розробники лікарських засобів.

Перспективні ринки: Україна, Європа.

Характер співробітництва з інвестором

Потрібний обсяг інвестицій, тис. грн.:

Права, що надаються інвестору після завершення роботи:

Наявність бізнес-плану:

Техніко-економічне обґрунтування:

Потенціальний обсяг продажу, тис. грн.:

Очікуваний термін окупності (років):

Додаткова інформація:

IX. Бібліографічний опис

GABAA receptor agonist cinazepam and its active metabolite 3-hydroxyphenazepam act differently at the presynaptic site / [T. Borisova, N. Pozdnyakova, M. Dudarenkova et al.] // European Neuropsychopharmacology. – 2021. – vol. 45. – P. 39-51. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.013>

Yesylevskyy S., Khandelia H. EnCurv: Simple Technique of Maintaining Global Membrane Curvature in Molecular Dynamics Simulations // Journal of Chemical Theory and Computation. – 2021. – Т. 17. – №. 2. – С. 1181-1193. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.0c00800>

Coherent anti-stokes Raman scattering spectroscopy (CARS) and imaging of DNA on graphene layers and glass covers / [G. Dovbeshko, O. Gnatyuk, A. Dementjev et al.] // FlatChem.- 2021.- Vol.27. – p. 100243. <https://doi.org/10.1016/j.flatc.2021.100243>

Afonina Uliana, Dovbeshko Galina. FTIR – ATR spectroscopy for studying lipid rafts targeting by antiviral drug remdesivir. II Міжнародна студентська наукова конференція «Пріоритетні напрями та вектори розвитку світової науки». – 2021.- Т.2. p. 78-81. DOI <https://doi.org/10.36074/liga-inter-19.11.2021>

O.P. Gnatyuk, U.K. Afonina, N. Krisanova, N. Pozdnyakova, T.O. Borisova, S.O. Karakhim and G.I. Dovbeshko Spectroscopic signatures of synaptosomes: ATR-IR spectroscopy data. Molecular Crystals and Liquid Crystals [under review]

Krisanova N., Pozdnyakova N., Pastukhov A., Dudarenko M., Gnatyuk O., Afonina U., Pyrshev K., Dovbeshko G., Yesylevskyy S., Borisova T. Anti-SARS-CoV-2 drug remdesivir influences excitatory and inhibitory neurotransmission in cortex nerve terminals. Experimental Neurology (EXNR-21-765), [under review]

O. Gnatyuk, G. Dovbeshko, U. Afonina, N. Krisanova, N. Pozdnyakova, T. Borisova Spectroscopic signature of remdesivir and its interaction with synaptosome XXV Galyna Puchkovska International School Seminar "Spectroscopy of Molecules and Crystals" (XXV ISSSMC). Kyiv, Ukraine, September 21-24, 2021. p. 96

U.K. Afonina, O.P. Gnatyuk, K.A. Pyrshev, G.I. Dovbeshko. Remdesivir does inhibit the formation of lipid rafts 7th International Conference NANOBIOPHYSICS: Fundamental and Applied Aspects, 4 – 8 October 2021, Kharkiv, Ukraine. p.25

Spectral characteristics of isolated presynaptic nerve terminals / [U. Afonina, O. Stanovyi, G. Dovbeshko et al.] // XVII International scientific conference for students and PhD students 'Youth and progress of biology': International scientific conference, Lviv, Ukraine, 19–21 April 2021 – Lviv, 2021. – P. 30.

G.I. Dovbeshko, S.O. Yesylevskyy, U.K. Afonina, O.P. Gnatyuk, O.P. Stanovyi, N. Krisanova, N. Pozdnyakova, A. Pastukhov, K.O. Pyrshev, T.O. Borisova, M.V. Bogdanov Spectroscopic signatures of real and mimetic membranes as diagnostic markers for the interaction of anti-viral drug Remdesivir with the cell membranes XXV Galyna Puchkovska International School Seminar "Spectroscopy of Molecules and Crystals" (XXV ISSSMC). Kyiv, Ukraine, September 21-24, 2021. p. 18

Barabash Yu.M., Olenchuk M.V. A technique liposomal forms preparation as carriers of water-soluble and water-insoluble drugs 7th International Conference NANOBIOPHYSICS: Fundamental and Applied Aspects, 4 –8 October 2021, Kharkiv, Ukraine. p.27

Barabash Yu.M. Identification of Hidden Parameters of Conformational States During Photoexcitation of Protein Macromolecules XXV Galyna Puchkovska International School Seminar "Spectroscopy of Molecules and Crystals" (XXV ISSSMC). Kyiv, Ukraine, September 21-24, 2021. p. 176

G.I. Dovbeshko, S.O. Yesylevskyy, U.K. Afonina, O.P. Gnatyuk, M.V. Olenchuk, Krisanova N., Pozdnyakova N., Pastukhov A., Pyrshev K., Borisova T., Bogdanov M. The effect of ticagrelor on the structural properties of synaptosomes: IR spectroscopy studies XIV Міжнародна конференція по біоніці і прикладній біофізиці, Київ, Україна, 4-5 листопада 2021 року, p. 18

G.I. Dovbeshko, S.O. Yesylevskyy, U.K. Afonina, O.P. Gnatyuk, M.V. Olenchuk, Krisanova N., Pozdnyakova N., Pastukhov A., Pyrshev K., Borisova T., Bogdanov M. The effect of low temperatures on the structural properties of synaptosomes: FTIR spectroscopy Data. XIV Міжнародна конференція по біоніці і прикладній біофізиці, Київ, Україна, 4-5 листопада 2021 року, p. 22

Yesylevskyy S., Khandelia H. Maintaining global membrane curvature in molecular dynamics simulations using encurv technique // 7th International Conference NANOBIOPHYSICS: Fundamental and Applied Aspects, 4 –8 October 2021, Kharkiv, Ukraine. p.106

Х. Заключні відомості

Керівник юридичної особи

Бондар Михайло Віталійович

д.ф.-м.н., 01.04.05

Перелік осіб-виконавців

Єсилевський Семен Олександрович

(д. ф.-м. н.)

Барабаш Юрій Маркович

(к. х. н., 01.04.19)

Борисова Тетяна Олександрівна

(к.б.н., 03.00.04, 03.00.04)

Гнатюк Олена Петрівна

(д. ф.-м. н., 03.00.02)

Довбешко Галина Іванівна

(д. ф.-м. н., 01.04.05)

Крисанова Наталя Валеріївна

(к. б. н.)

Оленчук Марина Володимирівна

(к. ф.-м. н.)

Панас Ігор Данкович

(03.00.04)

Пастухов Артем Олегович

(к. б. н., 03.00.04)

Позднякова Наталя Георгіївна

(к. б. н.)

Становий Олександр Петрович

(к. ф.-м. н.)

Відповідальний за підготовку облікових документів

Машкіна В.Л.

Телефон

+38 (044) 525-55-79

Реєстратор

**Керівник відділу УкрІНТЕІ, що є
відповідальним за реєстрацію наукової
діяльності**

