

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Директор Державної установи  
«Інститут харчової біотехнології та геноміки  
НАН України»  
академік НАН України



Я.Б. Блюм  
М.П.

**АНОТОВАНИЙ ЗВІТ**  
**про виконану роботу у 2020 році в рамках реалізації проєкту**  
**із виконання наукових досліджень і розробок**  
**«Ензими посттрансляційних модифікацій білків мікротрубочок, в якості мішеней для**  
**інгібування збудливості первинних ноціцептивних нейронів периферійної нервової**  
**системи»**  
(назва Проєкту)

**Назва конкурсу:** «Підтримка досліджень провідних та молодих вчених»  
**Реєстраційний номер Проєкту:** 2020.02/0263

**Підстава для реалізації Проєкту з виконання наукових досліджень і розробок**  
реєстраційний номер № 2020.02/0263 «Ензими посттрансляційних модифікацій білків  
мікротрубочок, в якості мішеней для інгібування збудливості первинних ноціцептивних нейронів  
периферійної нервової системи»

Рішення наукової ради Національного фонду досліджень України щодо визначення переможця конкурсу «Підтримка досліджень провідних та молодих вчених» протокол від «16-17» вересня 2020 року № 21.

## 1. ЗАГАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПРОЄКТ

Тривалість виконання Проєкту  
Початок – дата укладання Договору про виконання наукових досліджень і розробок;  
Закінчення – 2022 рік.

Загальна вартість Проєкту, грн. 8 200 000

Вартість Проєкту по роках, грн.:

1-й рік 1 300 000  
2-й рік 3 700 000  
3-й рік 3 200 000

## 2. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВИКОНАВЦІВ ПРОЄКТУ

до виконання Проєкту буде залучено 10 виконавців, з них:

доктори наук 1;  
кандидати наук 4;  
інші працівники 5.

З них субвиконавці:

доктори наук 1;  
кандидати наук 1;  
інші працівники 3.

### **3. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ГРАНТООТРИМУВАЧА ТА ОРГАНІЗАЦІЮ(Ї) СУБВИКОНАВЦЯ(ІВ) ПРОЄКТУ**

#### **Виконавець:**

Державна Установа «Інститут харчової біотехнології та геноміки Національної академії наук України»

Організаційно-правова форма підприємства/установи/організації - Державна організація (установа, заклад, підприємство)

Підпорядкованість підприємства/установи/організації - Національна академія наук України

Код ЄДРПОУ 02128514

Код(и) КВЕД 72.11; 72.19

Стратегічні напрями наукової діяльності

- 1) Вивчення молекулярно-біологічних і клітинно-біологічних механізмів життєдіяльності рослинних клітин на основі розвитку структурної та функціональної геноміки і біоінформатики рослин, структурної біології та молекулярної генетики;
- 2) Розробка нових молекулярних біотехнологій та нанобіотехнологій рослин і прокаріотичних систем; розробка наукових засад ресурсозаощаджувальних технологій переробки сільськогосподарської сировини, одержання нових видів харчових продуктів та отримання біопалива з біомаси;
- 3) Розробка наукових засад ресурсозаощаджувальних технологій переробки сільськогосподарської сировини, одержання нових видів харчових продуктів та отримання біопалива з біомаси;
- 4) Розробка біотехнологій виробництва продуктів харчування, їх складових та біологічно активних компонентів, молекулярногенетичних і біохімічних методів фітосанітарного, медико-біологічного контролю продовольчої сировини, харчових добавок, продуктів і кормів та наукових засад біобезпеки.

ПІБ керівника підприємства/установи/організації - Блюм Ярослав Борисович

Юридична адреса підприємства/установи/організації

Україна, 04123, м. Київ, вул. Осиповського, 2А

Поштова адреса

Україна, 04123, м. Київ, вул. Осиповського, 2А

Фактична адреса

Україна, 04123, м. Київ, вул. Осиповського, 2А

Телефон +380444630532

Адреса електронної пошти office.ifbg@nas.gov.ua

Посилання на веб сторінку підприємства/установи/організації <http://ifbg.org.ua/uk>

#### **Субвиконавець:**

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця

Організаційно-правова форма підприємства/установи/організації - Державна організація (установа, заклад, підприємство)

Підпорядкованість підприємства/установи/організації - Національна академія наук України

код ЄДРПОУ 05417093

Коди КВЕД 85.42, 72.11, 72.19

Національна академія наук України.

Стратегічні напрями наукової діяльності

Проведення фундаментальних та прикладних наукових досліджень в галузі природничих наук, вивчення наукових проблем молекулярної фізіології, нейрофізіології, вісцеральних систем тощо з метою одержання наукових знань та їх використання для практичних цілей.

ПІБ керівника підприємства/установи/організації - Кришталь Олег Олександрович

Юридична адреса підприємства/установи/організації

Україна, 01024, м. Київ, вул. Богомольця, 4

Поштова адреса

Україна, 01024, м. Київ, вул. Богомольця, 4

Фактична адреса

Україна, 01024, м. Київ, вул. Богомольця, 4

Телефон +380442562400

Адреса електронної пошти [secretar@biph.kiev.ua](mailto:secretar@biph.kiev.ua)

Посилання на веб сторінку підприємства/установи/організації <http://biph.kiev.ua>

#### 4. ОПИС ПРОЄКТУ

##### 4.1. Мета Проєкту (до 200 знаків)

Визначенні ролі ензимів, що беруть участь в модуляції іонних каналів збудливих клітин ПНС та пошуку фармакологічних засобів впливу на них з метою інноваційної корекції порушень при хронічних больових станах різної етіології.

##### 4.2. Основні завдання Проєкту (до 400 знаків)

- 1) Визначити молекулярні регулятори ноцицептивних каскадів.
- 2) Реконструювати системи іонних каналів
- 3) Встановити роль ПТМ мікротрубочок в залежності від типу клітин.
- 4) Виконати пошук інгібіторів цільових ензимів.
- 5) Визначити опосередковану дію речовин на мішені.
- 6) Встановити механізми роботи цільового каскаду.
- 7) Дослідити на тваринних моделях болу дію відібраних інгібіторів ензимів.
- 8) Створити бібліотеки потенційних знеболювальних агентів.

##### 4.3. Детальний зміст Проєкту:

###### - Сучасний стан проблеми (до 400 знаків)

Сучасні дослідження переконливо вказують на те, що вкрай перспективною мішенню у терапії болу та нейродегенерації є мікротрубочки (МТ) цитоскелету, що здатні ефективно регулювати активність іонних каналів, задіяних у процесах ноцицепції. Функціональна регуляція мономерів МТ відбувається за рахунок посттрансляційних модифікацій (ПТМ). Методика детекції активності іонних каналів може стати маркером ПТМ мікротрубочок інструментом впливу на їх роботу.

###### - Новизна Проєкту (до 400 знаків)

Пропонується вперше провести мультидисциплінарне дослідження ролі цитоскелету та його трансформації у формуванні больового сигналу на сенсорних терміналях первинних

ноцицептивних аферентів. Поєднання комп'ютерного моделювання біологічних процесів (активація каналу та симуляція потоку заряджених іонів, ліганд-білковий докінг) та фізіологічних методів детекції сигналу у відповідь на модифікації тубулінів мають фундаментальне і практичне значення.

- Методологія дослідження (до 400 знаків)

Для дослідження регуляторів посттрансляційних модифікацій ( $\alpha$ TAT1, HDAC6, ELP3 та TTLL1) будуть залучені методи молекулярної механіки та докінгу і інструменти аналізу пакетів Gromacs та Dock. Тестування антиноцицептивної дії сполук-лідерів буде проводитись на експериментальних тваринних моделях (шкіра-нерв *ex vivo*): сигнал хемогенного соматичного, вісцерального болю з ізольованого нервового закінчення і моделі механічної гіперальгезії та запалення.

## **5. ОТРИМАНІ НАУКОВІ АБО НАУКОВО-ТЕХНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ (до 2 сторінок) в поточному році/ в рамках реалізації Проєкту, зокрема:**

### **5.1. Опис наукових або науково-технічних результатів, отриманих в рамках виконання Проєкту (із зазначенням їх якісних та кількісних (технічних) характеристик)**

Налагоджені та відпрацьовані методики віртуального скринінгу, а також електрофізіологічних досліджень. Відпрацьовано алгоритм збірки іонних каналів у фрагменті мембрани на прикладі натрієвого каналу Nav1.5. Встановлено молекулярний механізм формування відкритого і закритого стану Nav1.5. Отримано уточнені 3D-моделі асоційованих ферментів: HDAC6, ATAT, ELP3, TTLL1 і визначено топологію їх сайтів. Встановлено конформації апо- та голоензимних форм мішеней у комплексі з референсними сполуками. Виконано первинний скринінг концентраційної залежності впливу колхіцину на струми P2X каналу із використанням клітинної лінії НЕК-293. Встановлено, що динамічна конкуренція колхіцину та АТФ змінюється в залежності від концентрації зазначених сполук. Встановлено порогові концентрації токсичності колхіцину ( $\geq 1$  мМ). Визначено оптимальний протокол тестування майбутніх інгібіторів в моделі збудливих клітин центральної та периферійної нервової системи та інтерпретації отриманих даних.

### **5.2. За наявності науково-технічної продукції обґрунтування її переваг у порівнянні з існуючими аналогами**

Поєднання віртуального скринінгу і експериментальних методик електрофізіологічних досліджень надає унікальну можливість таргетної розробки специфічних інгібіторів саме HDAC6, ATAT, ELP3, TTLL1. Це вигідно відрізняє зазначений метод від звичайного лабораторного скринінгу за наступними показниками: 1) зрозумілість молекулярного механізму, 2) можливість залучення до скринінгу значно більшої кількості речовин, 3) значне скорочення часу і вартості досліджень.

### **5.3. Практична цінність отриманих результатів реалізації Проєкту для економіки та суспільства (стосується проєктів, що передбачають проведення прикладних наукових досліджень і науково-технічних розробок)**

Налагоджені та відпрацьовані методики електрофізіологічних досліджень при використанні інгібіторів білків мікротрубочок. Розроблено та апробовано методики оцінки впливу інгібіторів ензимів на іонні канали первинних ноцицепторів P2X та ASIC. Представлено оригінальні дані експериментів з дослідження модуляції іонних каналів збудливих клітин центральної та периферійної нервової системи. Налагоджено протокол підтвердження ефективності знеболювальної дії нових сполук - прототипів принципово нового покоління анагетичних засобів.

**5.4. Опис шляхів та способів подальшого використання результатів виконання Проекту в суспільній практиці.**

Найбільш перспективні інгібітори ензимів іонних каналів первинних ноцицепторів будуть запатентовані як діючі речовини і основа аналгетичних засобів нового покоління. Розроблений протокол, що поєднує методи *in silico* та *in vitro* буде запропонований для подальшого скринінгу перспективних знеболювальних засобів і специфічних інгібіторів ферментів сфери регуляції первинних ноцицептивних нейронів. Встановлені сайти специфічних модифікацій дозволять розширити фундаментальні знання стосовно внеску ферментів  $\alpha$ TAT1, HDAC6, ELP3 та TLL1 у процес виникнення і формування болювого синдрому.

**Науковий керівник Проекту**

Завідувач лабораторії біоінформатики та  
структурної біології ДУ ІХБГ НАНУ,  
старш. наук. спів., к.б.н.

Карпов П.А.

