

Низкомолекулярные и пептидные синтетические лиганды никотиновых рецепторов

Научный руководитель – Кудрявцев Денис Сергеевич

Скрипка М.И.¹, Кудрявцев Д.С.²

1 - Московский физико-технический институт, Москва, Россия, E-mail: mariya2010_14@mail.ru;

2 - Институт биоорганической химии им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, Москва, Россия, E-mail: kudryavtsevden@gmail.com

Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы (нАХР) - это пентамерные лиганд-управляемые ионные каналы. Они состоят из пяти субъединиц, трансмембранные сегменты которых образуют катион-селективную ионную пору. нАХР экспрессируются в центральной и периферической нервной системе, а также в не нейрональных тканях [1]. Синтетические лиганды нАХР рассматривают в качестве перспективных лекарственных препаратов против болезней Альцгеймера и Паркинсона, шизофрении, аутизма, эпилепсии, мигрени и др. Мекамиламин был разработан как ганглионарный блокатор для лечения гипертонии. Это неселективный и неконкурентный антагонист нАХР, который также используется как лекарство от привыкания, чтобы помочь людям бросить курить табак. В настоящее время более широко используется для данной цели, чем для снижения артериального давления, вследствие широко распространенных ганглиозных побочных эффектов в антигипертензивных дозах (25-90 мг/сут) [2].

Для рационального конструирования и исследования синтетических лигандов нАХР необходимы надежные и масштабируемые тест-системы, которые позволят отбирать наиболее перспективные вещества. Метод кальциевого имиджинга может быть рассмотрен как один из способов анализа специфичности нАХР. В основе метода лежит регистрация изменения внутриклеточной концентрации ионов кальция при действии агонистов.

Была установлена активность в отношении человеческого нАХР $\alpha 7$ подтипа новых синтетических веществ ТМ и 2АМ, полученных в результате рационального молекулярного дизайна на основе структуры природного соединения из морской губки рода *Zyzzia* — макалувамина G. Применение данной тест-системы позволяет сделать выводы о дальнейшем направлении рационального конструирования синтетических лигандов нАХР, степени их селективности и биобезопасности.

В данной работе установлена активность трёхпетельных белков семейства Lуб/нейротоксины и их фрагментов в отношении гетеромерных $\alpha 3^*$ подтипов человеческих нАХР ($\alpha 3\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$, $\alpha 3\alpha 5\beta 2$, $\alpha 3\alpha 5\beta 4$). Показано, что исследуемые пептиды в микромолярных концентрациях способны полностью ингибировать $\alpha 3^*$ нАХР.

Была проведена оценка жизнеспособности клеток под действием селективного агониста $\alpha 7$ подтипа нАХР PNU 282987, в ходе которой было установлено, что высокие концентрации агониста (6 мкМ) приводят к снижению выживаемости, а низкие (0,02 и 0,07 мкМ), наоборот, увеличивают ее.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект №18-74-10088).

Источники и литература

- 1) Bouzat, C., Lasala, M., Nielsen, B. E., Corradi, J., & Esandi, M. del C. (2017). Molecular function of $\alpha 7$ nicotinic receptors as drug targets. *The Journal of Physiology*, 596(10), 1847–1861.

- 2) Hurst, R., Rollema, H., & Bertrand, D. (2013). Nicotinic acetylcholine receptors: From basic science to therapeutics. *Pharmacology & Therapeutics*, 137(1), 22–54.