

# Необычные «помощники» фармакологов



— **Анатолий Иванович, почему плазматическая мембрана с ее ионными каналами является столь важным объектом исследований для фармакологов?**

— Действительно, это один из важнейших и сложнейших объектов исследования. Дело в том, что в плазматическую мембрану встроено множество белковых структур, в ней находятся рецепторы, воспринимающие внешние химические сигналы и обеспечивающие «общение» клетки с клетками-соседями как близкими, так и далекими. Мембрану также пронизывают активные и пассивные транспортные комплексы, с помощью которых клетка обменивается веществом со своим окружением. В частности, среди них имеются так называемые ионные каналы, поры, образуемые трансмембранными белками, через которые ионы пассивно диффундируют в направлении более низкой концентрации.

Обычно эти поры пропускают лишь определенные ионы, такие как калий, натрий или кальций. О принципах работы

Исследования ионных каналов, обеспечивающих работу сигнальных систем в клетке, необходимы, в частности, для создания новых эффективных лекарственных средств (ЛС). О некоторых оригинальных подходах, с помощью которых проводят такие исследования, рассказывает Анатолий Соловьев, д-р мед. наук, профессор, зав. отделом экспериментальной терапии и руководитель Межведомственной лаборатории доклинического изучения лекарственных средств ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины»

ионных каналов мы рассказывали ранее (см. «Фармацевт Практик», № 2, 2015 г.).

Некоторые из ионных каналов сопряжены с собственными рецепторами. Таким образом, в живых системах постоянно происходит сопряженный перенос вещества и информации через клеточные мембраны. Лекарственные и другие химические вещества могут в значительной степени влиять на эти процессы. Поэтому такие сведения чрезвычайно важны как для лечения заболеваний, связанных с нарушением работы ионных каналов, так и в целях создания новых эффективных лекарств, оказывающих минимальное побочное действие.

— **Какие из сигнальных молекул наиболее известны?**

— Например, липофильная сигнальная молекула азота монооксида (NO), которая проходит через клеточную мембрану и активирует внутриклеточный «рецептор» (растворимую гуанилатциклазу), что приводит, в частности, к расслаблению сосудов и увеличению кровотока. Это открыло возможности создания нового поколения препаратов для применения у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. За открытие роли NO как сигнальной молекулы американские ученые Р. Ферчгот, Л. Игнарро и Ф. Мурад в 1998 г. были удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине. Кстати, данное открытие лежит

и в основе создания знаменитого силденафила — препарата от импотенции.

Еще одним примером может служить инсулин — сигнальная молекула, которая, связываясь с трансмембранным рецептором, запускает цепь хорошо известных метаболических превращений глюкозы.

Классическим примером сигнальных молекул можно считать также молекулы ацетилхолина и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) или глутамата, которые взаимодействуют с соответствующими рецепторами, связанными или же не связанными с ионным каналом. Так, ацетилхолин, связываясь с N-холинорецепторами, играет роль медиатора в нервной системе, а при взаимодействии с M-холинорецепторами на эндотелии сосудов приводит к освобождению NO из эндотелиальных клеток и расслаблению подлежащих гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов или же к сокращению гладких мышц. В том случае, когда медиатор действует прямо на ГМК (в случае повреждения эндотелиальной выстилки), снижается частота сердечных сокращений, повышается секреция ряда желез и т.п. ГАМК является основным тормозным медиатором в нервной системе позвоночных, а глутамат обеспечивает процессы регуляции синаптической пластичности, то есть играет важную роль в обучении и запоминании/хранении информации.

— **Возникает ли иногда необходимость блокировать работу ионных каналов?**

— Очень часто. Для этого используют анестетики, анальгетики, антиаритмики и множество фармакологических агентов других классов. Вспомним хотя бы применение блокаторов кальциевых каналов для лечения артериальной гипертензии или блокаторов калиевых каналов для лечения сердечных аритмий. С блокаторами натриевых потенциал-управляемых каналов на практике сталкивался каждый, кому доводилось бывать у стоматолога, ведь используемые для обезболивания местные анестетики являлись блокаторами именно этих каналов. Местные анестетики широко используются при проведении многих хирургических вмешательств. Они препятствуют возникновению (генерации) и проведению по нервному волокну потенциалов действия, а значит, и передаче в ЦНС болевых сигналов. Некоторые из этих препаратов местного действия обладают резорбтивным эффектом и могут оказывать кардиодепрессивное действие или даже влиять на деятельность ЦНС. Поэтому в настоящее время продолжается поиск новых местных анестетиков с таким механизмом действия, при котором побочные эффекты их применения будут минимальными.

— **Какие работы в этом направлении кажутся вам наиболее интересными?**

— Весьма интересными, с моей точки зрения, являются фундаментальные исследования взаимодействия некоторых природных токсинов с натриевыми ионными каналами. Природа — лучший изобретатель. И во многих случаях те у кого нет острых зубов или когтей, «вооружены» способностью нейтрализовать врага с помощью нарушения у него деятельности нервной системы, т.е. специальным токсином, мишенью которого являются ионные каналы. Изучение такого взаимодействия дает результаты сразу в трех направлениях: углубление знаний о свойствах ионных каналов, об эффектах токсинов как потенциальных анестетиков и, наконец, о возможностях защиты организма человека от воздействия этих ядов.

— **Не могли бы вы привести пример такого токсина?**

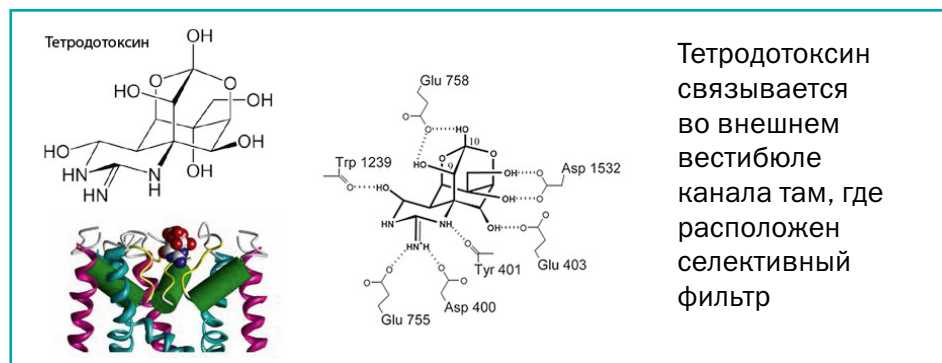
— Например, тетродотоксин, содержащийся в рыбе фугу, был открыт еще в 1906 г. В 1963 г. была установлена его трехмерная структура, а в 1972 г. он был синтезирован группой японских исследователей.

На начальных этапах исследований этот яд применяли в клинике как мощное обезболивающее средство при лечении некоторых форм опухолевых заболеваний,

однако, в дальнейшем, вследствие особой ядовитости, его вытеснили другие местные анестетики — блокаторы натриевых каналов, более безопасные для жизни и здоровья, в частности, новокаин. Ныне тетродотоксин, а также некоторые другие природные яды, широко применяемые биологами и фармакологами, являются необычными «помощниками» в проведении исследования мембран. Тетродотоксин связывается во внешнем вестигуле канала там, где расположен селективный фильтр. Если использовать не вполне научную терминологию, то данное действие можно сравнить с затыканием бутылки пробкой. Причина необычайно высокой активности тетродотоксина кроется в том, что его сравнительно небольшая молекула имеет жесткий каркас, который «декорирован»

ных токсинов, принадлежащих к разным семействам и атакующих различные мишени. Те из них, которые воздействуют на потенциал-управляемые каналы, так называемые мю-конотоксины, также являются высокоспецифичными. Они тоже связываются во внешнем вестигуле натриевого канала. Но размеры у них совершенно другие — пептидный токсин внутрь узкой части канала пройти не может, поэтому он «садится» на канал сверху. В соответствии с приведенной выше аналогией это уже не пробка, а крышка.

Таких примеров существует множество, а тема взаимодействия токсинов с белками — неисчерпаема. Приведенные выше примеры показывают, что на сегодня исследования ионных каналов проводятся на самом высоком молекулярном уровне.



Тетродотоксин связывается во внешнем вестигуле канала там, где расположен селективный фильтр

большим количеством функционально активных групп. Поразительно, но по данным экспериментов, каждая из них имеет специфического «ответчика» в поре. При этом сама геометрия тетродотоксина практически идеально соответствует воронкообразной структуре внешнего вестигула канала. Малейшие изменения в структуре токсина или канала нарушают химическую комплементарность и приводят к резкому снижению активности.

Другим примером использования токсинов в научных исследованиях ионных каналов могут служить конотоксины, синтезируемые хищными брюхоногими моллюсками рода *Conus*. Конотоксины — молекулы совершенно иного типа. Этот яд помогает конусам добывать пищу: они выбрасывают особый вырост ротового аппарата как гарпун с отравленным наконечником и поражают им других моллюсков или рыб. Он весьма опасен и для человека.

Конотоксины — пептиды, как правило, с несколькими цистеиновыми S-S-мостиками, которые обеспечивают более или менее жесткую укладку аминокислотной цепочки. И если тетродотоксин — это одна высокоспецифическая молекула, то конусы производят множество пептид-

— **Какие еще «необычные» помощники, кроме природных токсинов, используют для исследования ионных каналов, например, в вашей лаборатории?**

— Как известно, взаимодействие лекарства с каналом осуществляется благодаря химической связи его молекулы либо с рецептором, сопряженным с данным каналом, либо непосредственно с субъединицами канального белка. Недавно нам удалось обнаружить принципиально новый механизм управления каналом. Оказалось, что наночастицы золота, благодаря наличию плазмонного облака на их поверхности, обладают способностью взаимодействовать с сенсором потенциал-управляемых каналов, что позволяет дистанционно (!) управлять их активностью. При этом напряженность электрического поля плазмона и соответственно степень влияния на канал можно модулировать с помощью лазера с необходимой длиной волны. Перспективы открываются захватывающие, однако это тема отдельного разговора.

Подготовил Руслан Примак, канд. хим. наук