

На пути к прорыву



Анатолий Соловьев

С каждым годом с помощью фундаментальных исследований в области фармакологии и физиологии накапливается все больше научных данных об ионных каналах и прежде всего о возможностях регулирования механизмов их функционирования. Это дает реальную надежду на создание принципиально новых подходов к терапии различных заболеваний. О некоторых особенностях накопленных знаний в этой области рассказывает Анатолий Соловьев, д-р мед. наук, профессор, зав. отделом экспериментальной терапии, руководитель Межведомственной лаборатории доклинического изучения лекарственных средств ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины», дважды лауреат Государственной премии Украины

— Как можно вкратце охарактеризовать состояние современных знаний об ионных каналах?

— Можно сказать, что в настоящее время в молекулярной биологии в основном завершен описательный период в исследовании многообразия катион- и анион-транспортирующих ионных каналов (ИК) в клетках эукариот. Теперь на первый план выходит проблема управления и фармакологической коррекции работы ИК в условиях развития патологического процесса (т.е. при каналопатиях) и изучение реакций живой клетки на различные физические воздействия, изменяющие ее микроокружение, в том числе связанные с приемом лекарств.

Белки ИК имеют определенную конформацию, образующую транс-мембранную пору, и «вшиты» в липидный бислой мембраны. Канальный белковый комплекс может состоять либо из одной белковой молекулы, либо из нескольких белковых субъединиц, одинаковых или разных по строению. Эти субъединицы могут кодироваться разными генами, синтезироваться на рибосомах по отдельности и затем собираться в виде целостного канала. В другом случае канал может представлять собой единый полипептид, который в виде петель пронизывает мембрану несколько раз. На сегодня известно более 400 белков-каналоформеров, для биосинтеза которых используется 1–2% генома человека. С практической точки зрения это означает, что мы знаем достаточно много для того, чтобы научиться эффективно влиять на функции ИК.

— Ионные каналы существенно отличаются друг от друга. Каким же образом их классифицируют?

— ИК можно классифицировать по разным критериям: селективности (степени избирательной

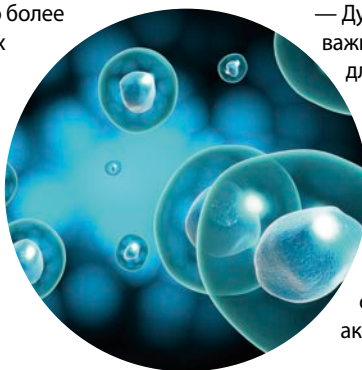
проницаемости к определенным ионам, и тогда мы говорим о натриевых, кальциевых, калиевых и хлорных каналах); строению (родству их химического строения и происхождения образующих их белков); по способу управления их состоянием (в этом случае мы говорим о потенциал-управляемых, хемо-управляемых каналах и т.д.); связывающимся с ними лигандам (в том числе веществам-маркерам) и т.д.

В отличие от липидов мембранные белки трудно классифицировать по их структуре. Более перспективно попытаться подразделить эти белки в зависимости от их функциональной роли. Но и здесь нет целостной системы, т.к. любые попытки ее создания наталкиваются на типичные трудности, когда один и тот же белок может быть отнесен к разным группам. Таким образом, создание всеобъемлющей и удобной классификации остается проблемой, которая окончательно не решена.

— А с точки зрения фармаколога, какая из классификаций является наиболее удобной?

— Думаю, что для клинической практики наиболее важна функциональная классификация. Учитывая, что для фармакологов очень важно вовремя выявить аномалии в работе ИК при той или иной патологии и найти вещества, способные восстановить их функции, для поиска возможных мишеней данная классификация наиболее оптимальна.

Одним из видов ИК в такой классификации являются стимул-управляемые каналы (механочувствительные, механосенситивные, стретч-активируемые (*stretch-activated*), протон-активируемые, температурно-чувствительные). Они



Мефенамінка®

при гострих вірусних інфекціях та грипу

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

Реклама лікарського засобу. Реєстраційне посвідчення: МОЗ України № 14437/01/01. Випускається без рецепта. Перед застосуванням лікарського засобу необхідно ознайомитися з інструкцією та обов'язково проконсультуватися з лікарем.

НІЩО НЕ ЗАВАДИТЬ
АКТИВНОМУ ВІДПОЧИНКУ!

- ✓ ЖАРОЗНИЖУВАЛЬНА ДІЯ
- ✓ ПРОТИЗАПАЛЬНА ДІЯ
- ✓ СТИМУЛЮЄ УТВОРЕННЯ ІНТЕРФЕРОНУ



САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ
ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

открываются под воздействием специфического и адекватного для них стимула (раздражителя), обеспечивают сенсорное восприятие и располагаются в мембране сенсорных рецепторов.

В качестве примера можно привести механочувствительные ИК рецепторных волосковых клеток, обеспечивающих слуховое восприятие; температурно-чувствительные ИК терморецепторы кожи, обеспечивающие восприятие тепла и холода.

В настоящее время стимулируемые механочувствительные ИК обнаружены не только в специализированных механорецепторных структурах, но также в мембранах бактерий, грибов, растений, позвоночных и беспозвоночных животных. Механочувствительные каналы не только обеспечивают сенсорное восприятие механического раздражения, но также участвуют в контроле клеточного цикла, регуляции объема и роста клеток, секреции и эндоцитозе.

Сюда же можно отнести и так называемые TRP-каналы (аббревиатура от англ. *transient receptor potential*) — относительно новую и пока еще несколько «загадочную» группу ионных рецептор-управляемых катионных каналов.

— Что же представляют собой эти TRP-каналы?

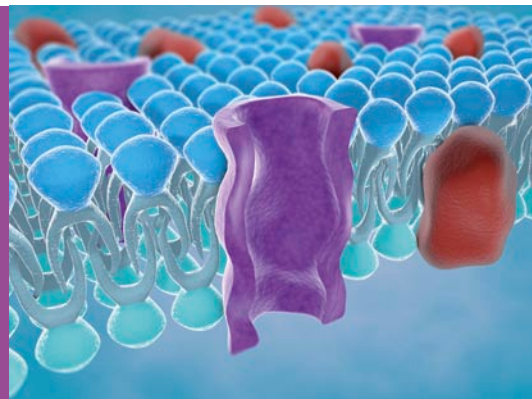
— Это большое семейство рецептор-управляемых неселективных катионных каналов, в основном сенсорных, которые регулируются различными стимулами: физическими (температурой, давлением и др.), химическими (липидами, вторичными посредниками и др.), что делает их одними из важнейших кандидатов на роль полимодальных сенсоров клетки. Как у возбудимых, так и невозбудимых типов клеток они выполняют разнообразные физиологические функции, например, ощущение термической боли, восприятие кислого, сладкого и горького вкусов и многие другие.

В отличие от большинства представителей других типов ИК, семейство TRP-каналов принято классифицировать по гомологии аминокислотных последовательностей, а не по функциональной активности и ионной селективности. На сегодня в клетках млекопитающих открыто около 30 представителей TRP-каналов, которые сгруппированы в шесть подсемейств.

— Проводят ли в Украине исследование ИК, например, тех же TRP-каналов?

— Да, проводят. Бесспорным лидером в изучении ИК в Украине является Институт физиологии им. А.А. Богомольца, где существует всемирно известная школа электрофизиологов, созданная еще П.Г. Костюком — выдающимся украинским нейрофизиологом, а ныне возглавляемая его учеником — академиком НАН Украины О.А. Крышталем, которая не утратила своих позиций и продолжает оставаться общепризнанной по уровню проводимых в этом направлении исследований. Однако этот научный коллектив не единственный. Так, сотрудниками нашего отдела, совместно с учениками проф. А.В. Жолоса, зав. кафедрой биофизики Киевского национального университета им. Т.Г. Шевченко и известного эксперта в этой области мембранологии, в настоящее время проводится изучение одного из подсемейств TRP-каналов в целях выяснения перспективы их использования в качестве мишени для фармакологической коррекции сосудистой патологии разного генеза, в частности, при легочной гипертензии и сахарном диабете.

Механочувствительные каналы не только обеспечивают сенсорное восприятие механического раздражения, но также участвуют в контроле клеточного цикла, регуляции объема и роста клеток, секреции и эндоцитозе



— Расскажите, пожалуйста, об этих экспериментах.

— Для исследований нами были выбраны каналы TRPV4 — представители подсемейства TRPV, включающего термо- и хемочувствительные каналы и состоящего из шести представителей TRPV1–TRPV6. Именно канал TRPV4, как известно, регулирует сосудистый тонус и является Ca^{2+} - и Mg^{2+} -проникающим неселективным катионным каналом, который экспрессирован во многих тканях, включая почки, мозг, легкие, кровеносные сосуды, сердце, печень и скелетные мышцы. С изменениями функциональной экспрессии этого канала связывают ряд патологий. Согласно данным недавно проведенных исследований, при хронической гипоксической легочной гипертензии эти каналы гиперэкспрессируются в клетках стенки легочных артерий. Поэтому в последнее время TRPV4-каналы рассматривают как перспективную мишень воздействия фармакологических препаратов для лечения некоторых заболеваний.

На основании уже проведенных исследований было изучено влияние вещества под кодовым названием GSK1016790A — селективного агониста TRPV4-каналов на сократительную активность гладких мышц основных легочных артерий (ОЛА) крысы. С помощью метода тензометрической регистрации сократительной активности изолированных сосудистых препаратов наши молодые коллеги обнаружили, что этот селективный агонист TRPV4-каналов вызывал двухфазный сократительный ответ предварительно сокращенных фенилэфрином гладких мышц ОЛА. Полученные результаты свидетельствуют о наличии функциональной экспрессии TRPV4-каналов в гладкомышечных клетках ОЛА экспериментальных животных и об участии этих каналов в регуляции тонуса. Очевидно, роль TRPV4-каналов в регулировании ОЛА является многоплановой и требует дальнейших всесторонних исследований. Это также предусматривает перспективу их использования как мишени для фармакологической коррекции сосудистой патологии различного генеза.

— Когда, по вашему мнению, может наступить время новых технологий терапии на основе ИК?

— Известно, что количество переходит в качество, точнее, я бы даже сказал, что одно качество переходит в другое при изменении количества. Поэтому рано или поздно накопившиеся данные фундаментальных исследований приведут к прорыву и появлению принципиально новых технологий терапии многих заболеваний. Предсказать же время такого прорыва довольно сложно, поскольку это будет зависеть еще и от успехов целого ряда смежных наук. А пока, шаг за шагом, зачастую по крупицам, как можно видеть из приведенного выше примера, ученые во всем мире накапливают данные о возможности влиять на функционирование различных ИК с тем, чтобы на их основе получить «ключ» к созданию новых технологий терапии.

Подготовил Руслан Примак, канд. хим. наук