

Влияние циклического аргининсодержащего декапептида на медленные натриевые каналы ноцицептивных нейронов

Научный руководитель – Плахова Вера Борисовна

Калинина Арина Дмитриевна

Аспирант

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

E-mail: arinakalinina95@gmail.com

Медленные тетродотоксиннечувствительные натриевые каналы $Na_v1.8$ первичных сенсорных нейронов являются ключевым звеном в передаче ноцицептивных сигналов. В связи с этим, каналы $Na_v1.8$ могут считаться перспективной мишенью при разработке новых анальгетических лекарственных субстанций [1].

Ранее нами было продемонстрировано модулирующее действие гексапептидов, синтезированных на основе аминокислотной последовательности эндогенных антибиотиков дефенсинов, на каналы $Na_v1.8$ [2]. Пептидные молекулы, полученные путем химических модификаций молекулы дефенсина и снижающие потенциалочувствительность медленных натриевых каналов, могут быть рассмотрены как потенциальные анальгетики пептидной природы.

Целью работы явилось исследование влияния вновь синтезированного циклического аргининсодержащего декапептида Ac-CLPRERRAGC-NH₂ на натриевые каналы $Na_v1.8$. Данный декапептид, благодаря своей циклической структуре, может быть более эффективным, чем исследованные ранее гексапептиды, будучи более устойчивым к действию деструктивных пептидаз.

Для проведения эксперимента использовали краткосрочные клеточные культуры сенсорных нейронов, выделенных из дорзальных ганглиев новорожденных крысят линии *Wistar*. Влияние циклического декапептида на изменение кинетических характеристик натриевых каналов $Na_v1.8$ изучали методом локальной фиксации потенциала («patch-clamp») в конфигурации «регистрация активности целой клетки» («whole-cell recording») [1].

Медленные натриевые токи регистрировали до и после действия декапептида Ac-CLPRERRAGC-NH₂ с наружной стороны мембраны нейрона. Процесс лиганд-рецепторного связывания пептидной молекулы с каналами $Na_v1.8$ отражается изменением величины эффективного заряда (Z_{eff}) активационного воротного устройства. Для определения численного значения величины Z_{eff} использовали модифицированный метод Алмерса [1]. В контрольных экспериментах величина составила $Z_{\text{eff}} = 6.9 \pm 0.4$ ($n = 20$), после действия циклического пептида Ac-CLPRERRAGC-NH₂ (100 нмоль/л) $Z_{\text{eff}} = 4.5 \pm 0.3$ ($n = 23$).

Полученные данные продемонстрировали достоверное влияние пептида Ac-CLPRERRAGC-NH₂ на изменение потенциалочувствительности медленных натриевых каналов $Na_v1.8$. Благодаря специфическому действию на каналы $Na_v1.8$ циклический аргининсодержащий декапептид Ac-CLPRERRAGC-NH₂ может претендовать на роль фармацевтической субстанции нового безопасного и более эффективного анальгетического препарата.

Работа выполнена в рамках реализации Программы НЦМУ и при финансовой поддержке Минобрнауки РФ (соглашение № 075-15-2020-921 от 13.11.2020).

Источники и литература

- 1) Krylov B.V., Rogachevskii I.V., Shelykh T.N., Plakhova V.B. New Non-opioid Analgesics: Understanding Molecular Mechanisms on the Basis of Patch-clamp and chemical Studies. UAE: Bentham Science Publishers Ltd., 2017.
- 2) Плахова В.Б., Рогачевский И.В., Шелых Т.Н., Подзорова С.А., Крылов Б.В. Циклический полипептид РР-14 модулирует потенциалочувствительность медленных натриевых каналов // Сенсорные системы. 2016. Т. 30. No 3. С. 234-240.