

Производные дитиодиазолов как новые модуляторы депо-управляемого входа кальция

Научный руководитель – Казначеева Елена Валентиновна

Бондарева Ольга Павловна

Студент (бакалавр)

Санкт-Петербургский государственный университет, Биологический факультет,

Санкт-Петербург, Россия

E-mail: alexke95@gmail.com

Депо-управляемый вход кальция (SOCE) является одним из наиболее общих типов притока кальция как в электро-невозбудимых клетках, так и в нейронах. Физиологически он запускается вследствие инозитол-1,4,5-трифосфат (IP3)- индуцированного высвобождения кальция из эндоплазматического ретикулаума (ЭР). Белки семейства кальциевых сенсоров STIM передают сигнал об опустошении депо к плазматической мембране, являясь непосредственными активаторами депо-управляемых каналов. Для опустошения кальциевого депо в экспериментальных условиях используют тапсигаргин (Tg), ингибитор кальций-зависимой АТФазы саркоплазматического/эндоплазматического ретикулаума (SERCA). Он блокирует ее, и кальций пассивно выходит из ЭР через каналы утечки против градиента концентрации. Наблюдаемый при этом ток может быть приписан только депо-управляемым каналам, поскольку действие Tg приводит только к снижению концентрации кальция в депо, но не к активации каких-либо мембранных рецепторов.

Нарушения SOCE были отмечены в патогенезе ряда заболеваний, включая нейродегенеративные патологии, что позволило считать SOCE перспективной мишенью для фармакологического воздействия. Таким образом, поиск новых модуляторов SOCE является актуальной задачей.

В ходе предварительного скрининга потенциальных модуляторов SOCE было обнаружено, что предварительная инкубация в течение 20 минут клеток НЕК293 с 2 структурными аналогами (VN117 и VN118), относящимися к классу дитиодиазолов, в микромолярных концентрациях способна вдвое снижать Tg-индуцированный ответ. При этом уменьшение концентрации до 100 нМ не приводило к потере эффективности модуляции SOCE. В то же время электрофизиологические эксперименты показали, что данные соединения не способны блокировать уже активированный SOCE в остром эксперименте, в то время как преинкубация в течение 20 минут достоверно снижала амплитуду Tg-индуцированного входа. Мы предполагаем, что VN117 и VN118 не способны блокировать SOCE, но мешают его активации.

В рамках дальнейшей работы планируются эксперименты по выяснению молекулярного механизма воздействия VN117 и VN118 на SOCE и поиск непосредственной мишени, в качестве которой, как мы предполагаем, могут выступать белки семейства STIM.

Исследование выполнено при поддержке гранта Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (соглашение №075-15-2020-795, внутренний номер 13.1902.21.0027).