

## Jauns sigma-1 receptoru pozitīvs allostērisks modulators ar atmiņu uzlabojošu darbību

Edijs Vāvers<sup>1</sup>, Līga Zvejniece<sup>1</sup>, Vadīms Kīsis<sup>2</sup>, Baiba Švalbe<sup>1,3</sup>,  
Reinis Vilšķērstis<sup>1,2</sup>, Maija Dambrova<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Latvijas Organiskās sintēzes institūts

<sup>2</sup> Rīgas Stradiņa universitāte, Farmācijas fakultāte, Latvija

<sup>3</sup> Latvijas Universitāte

**Ievads.** Sigma receptors ir jauns zāļu mērķis neiroloģisko un psihisko slimību ārstēšanai. Ir zināms, ka sigma-1 receptoru agonisti ir efektīvi dažādas izcelsmes kognitīvo traucējumu ārstēšanā. Sigma receptoru un to ligandu loma bioloģisko procesu regulācijā un iespējamie farmakoloģiskie pielietojumi joprojām tiek noskaidroti, līdz ar to ir ļoti svarīgi atklāt jaunus savienojumus, kam piemistu sigma-1 receptoru aktivitāte.

**Darba mērķis.** Pārbaudīt jauna savienojuma E1R ((4R,5S)-2-(5-metil-2-okso-4-fenilpirrolidīna-1-il)-acetamīda) aktivitāti uz sigma receptoriem un kognitīvo procesu regulācijā.

**Materiāls un metodes.** Eksperimentu veikšanai tika izmantoti *Wistar* līnijas žurku un *ICR* līnijas peļu tēviņi. E1R saistīšanās profila izvērtēšanai tika veikts skrīnings (CEREP). E1R aktivitāti uz sigma receptoriem pārbaudīja no žurkām izolētu sēklvadu eksperimentālajā modelī, kurā tika reģistrēta elektriskās strāvas izraisīta sēklvadu kontrakciju amplitūda. E1R atmiņas procesus ietekmējošo darbību pārbaudīja pelēs pasīvā nosacījuma refleksa (PAR) testā.

**Rezultāti.** Receptoru saistīšanās skrīnings parādīja E1R ietekmi uz sigma receptoriem, stimulējot sigma-1 receptoru liganda saistīšanos pie receptora. Izolēto sēklvadu eksperimentālajā modelī pēc E1R pievienošanas elektriskās strāvas izraisītā izolēto sēklvadu kontrakciju amplitūda nemainījās. Savukārt E1R kopā ar selektīvo sigma-1 receptora agonistu PRE-084 pastiprināja izraisīto kontrakciju amplitūdas pieaugumu, taču neietekmēja selektīvā sigma-2 receptora agonista PB-28 darbību eksperimentālajā modelī. Akūta E1R ievadīšana pelēm devās 1 un 10 mg/kg PAR testā devas atkarīgā veidā statistiski ticami uzlaboja atmiņas funkciju. Devās 1, 5 un 10 mg/kg E1R samazināja skopolamīna izraisīto holīnerģisko disfunkciju pelēs PAR testā, bet selektīvais sigma-1 receptora antagonists NE-100 devā 2 mg/kg kavēja E1R antiamnētisko darbību.

**Secinājumi.** E1R ir sigma-1 receptoru pozitīvs allostērisks modulators, kam piemīt atmiņas procesus uzlabojoša aktivitāte un neiroprotektīvas īpašības. E1R ir jauns savienojums, kas varētu tikt izmantots, lai pētītu sigma-1 receptora nozīmi neironālo procesu regulācijā.

Šis darbs izstrādāts ar ERAF 2.1.1.1. aktivitātes atbalstu projektā Nr. 010/0237/2DP/2.1.1.1.0/10/APIA/VIAA/059 "Jaunu nootropu savienojumu sintēze un bioloģiskās aktivitātes izpēte".