

Sigma-1 receptoru pozitīva alostēriska modulēšana uzlabo kognitīvo funkciju

*Edijs Vāvers^{1,2}, Līga Zvejniece², Baiba Švalbe^{2,3},
Ilona Domračeva², Reinis Vilšķērsts^{1,2}, Maija Dambrova^{1,2}*

¹ Rīgas Stradiņa universitāte, Farmācijas fakultāte, Latvija

² Latvijas Organiskās sintēzes institūts

³ Latvijas Universitāte

II

Ievads. Sigma receptori ir endoplazmatiskā tīkla un plazmatiskās membrānas čaperonu proteīni. Sigma-1 receptors (Sig1R) šūnā darbojas kā starporganellu signālu pārnese modulators, kur tas galvenokārt regulē kalcija jonu transportu. Sig1R agonisti ir efektīvi dažādas izcelsmes kognitīvo traucējumu ārstēšanā. Mūsu iepriekš veiktajos pētījumos ir noskaidrots, ka 4,5-diaizvietots piracetāma atvasinājums (E1R) darbojas kā pozitīvs alostērisks Sig1R modulators, un tam piemīt atmiņas procesus uzlabojoša aktivitāte.

Darba mērķis ir noskaidrot pozitīvas alostēriskas Sig1R modulēšanas ietekmi traucētu kognitīvo funkciju gadījumā.

Materiāls un metodes. Savienojumu darbības pārbaudei ar Sig1R veica konkurējošās saistīšanās eksperimentu *Wistar* līnijas žurku tēviņu smadzeņu audu izolētajās membrānās, lietojot selektīvu, iezīmētu Sig1R agonistu (³H)(+)-pentazocīnu). Ietekme uz iekššūnas kalcija jonu koncentrācijas ([Ca²⁺]_i) regulāciju tika novērtēta neiroblastomas gliomas NG-108 šūnu līnijā. [Ca²⁺]_i paaugstināšana tika izraisīta ar bradikinīna pievienošanu. Skopolamīna traucēto telpisko atmiņas procesu pētīja Y veida labirinta testā, izmantojot *ICR* līnijas peļu tēviņus. Selektīvs Sig1R antagonists NE-100 tika izmantots, lai apstiprinātu iegūto rezultātu saistību ar Sig1R darbību.

Rezultāti. Selektīvais Sig1R agonists PRE-084 2 μmol koncentrācijā statistiski ticami veicināja bradikinīna izraisītas [Ca²⁺]_i pieaugumu par 34 ± 4%. E1R 10 μmol koncentrācijā pastiprināja bradikinīna izraisītu [Ca²⁺]_i izmaiņu, potencējot PRE-084 darbību vairāk nekā 3 reizes, paaugstinot [Ca²⁺]_i par 112 ± 6%. NE-100 40 μmol koncentrācijā bloķēja PRE-084 un E1R darbību. Y veida labirinta testā 10 mg/kg E1R deva uzlaboja skopolamīna (0,5 mg/kg, s. c.) traucētu telpisko atmiņu dzīvniekiem, veicinot pareizi izvēlētas ejas maiņu par 31%. 2 mg/kg NE-100 deva kavēja E1R atmiņu uzlabojošo darbību.

Secinājumi. Pozitīva Sig1R alostēriska modulēšana samazina kognitīvo funkciju traucējumus, un iegūtie rezultāti apstiprina Sig1R alostēriskas modulēšanas nozīmi neironālo procesu regulācijā. Sig1R alostēriskie ligandi varētu tikt izmantoti kognitīvo funkciju uzlabošanai neirodeģeneratīvo saslimšanu gadījumā.

Finansējums. Šis darbs izstrādāts ar ERAF 2.1.1.1. aktivitātes atbalstu projekta Nr. 010/0237/2DP/2.1.1.1.0/10/APIA/VIAA/059 "Jaunu nootropu savienojumu sintēze un bioloģiskās aktivitātes izpēte" un LZA fundamentālo un lietišķo pētījumu projekta Nr. 108/2012 "Sigma-1 receptoru pozitīvu alostērisko modulatoru kā jaunu neiroprotektīvu savienojumu farmakoloģiskā izpēte" atbalstu.