

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-148

ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ АЗОБЕНЗОЛА НА БЫСТРЫЕ НАТРИЕВЫЕ КАНАЛЫ В НЕОНАТАЛЬНЫХ КАРДИОМИОЦИТАХ КРЫСЫ

THE EFFECT OF NEW AZOBENZENE DERIVATIVES ON VOLTAGE-GATED SODIUM CHANNEL IN RAT NEONATAL CARDIOMYOCYTES

А. Т. Мифтахова¹, С. Г. Коваленко^{1,2}, Ш. Р. Фролова^{1,2}¹Московский физико-технический институт, Долгопрудный²Московский областной научно-клинический институт им. М. Ф. ВладимирскогоA. T. Miftakhova¹, S. G. Kovalenko^{1,2}, S. R. Frolova^{1,2}¹Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny²Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute

✉ miftakhova.at@phystech.edu

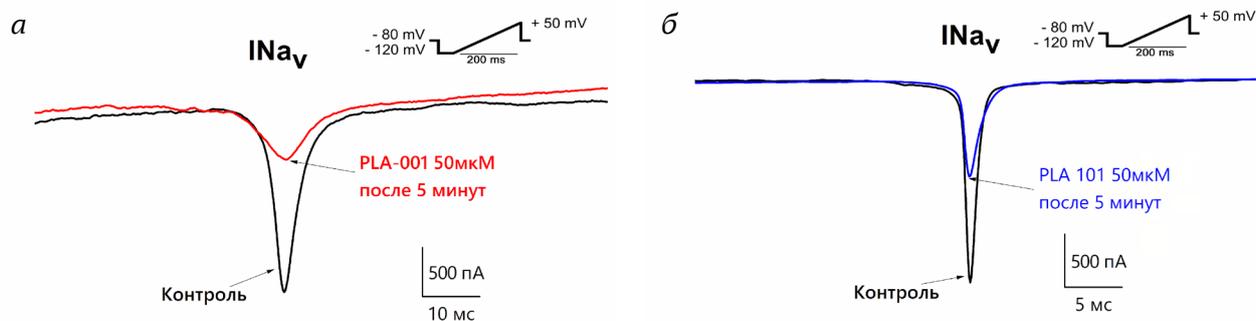
Аннотация

Производные азобензола, безопасные аналоги AzoTAB (бромид азобензола триметиламмония), могут быть использованы в качестве перспективных фоточувствительных блокаторов ионных каналов. В работе методом пэтч-кламп исследовано влияние двух новых производных азобензола на потенциал-зависимые быстрые натриевые каналы в крысиных неонатальных кардиомиоцитах.

Abstract

Azobenzene derivatives, safe analogs of AzoTAB (azobenzene trimethylammonium bromide), can be used as perspective photosensitive ion channel blockers. In this research, the effect of two new azobenzene derivatives on voltage-gated fast sodium channels in rat neonatal cardiomyocytes was studied using the patch clamp method.

В настоящее время для борьбы с аритмией используются разные методики: фармакологическая, абляция, электрокардиостимуляторы. Однако каждая из них имеет побочные эффекты по причине неселективности, инвазивности и т. д. [1]. Перспективным вариантом терапии можно считать фотофармакологию, где за счет фоточувствительных препаратов модулируется активность ионных каналов в зависимости от изоформы соединения. Одним из таких соединений является AzoTAB (бромид азобензола триметиламмония). Данное вещество переходит из преимущественно транс-формы в преимущественно цис-форму под воздействием мягкого ультрафиолета, при этом транс-форма блокирует потенциал-зависимые натриевые каналы [2], за счет этого может устранить очаг аритмии без образования рубцовой ткани. Однако AzoTAB оказался крайне цитотоксичным [3] в рабочей концентрации. Исходя из сказанного, поиск нетоксичного и эффективного производного азобензола является актуальной задачей.



Быстрый натриевый ток I_{Na} в неонатальных кардиомиоцитах желудочков крыс в контроле (черная кривая) и под действием исследуемых веществ: а — соединение 001 (50 μ M, через 5 мин); б — соединение 101 (50 μ M, через 5 мин)

В работе исследовалось влияние двух производных азобензола (PLA-001 и PLA-101) на потенциал-зависимые быстрые натриевые каналы. Соединения были синтезированы и предоставлены для исследования в Российском технологическом университете (РТУ МИРЭА; А. Ноев и др.) [4]. Токи I_{Na} крысиных кардиомиоцитов регистрировались с помощью метода пэтч-кламп в конфигурации перфорированная «целая клетка». Контрольное измерение проводилось на клетках в стандартном внеклеточном растворе для записи токов быстрых натриевых каналов I_{Na} . Далее внеклеточный раствор заменялся на 50 μ M раствор тестируемого вещества во внеклеточном растворе. После инкубации в течение пяти минут регистрировался ток I_{Na} . Измерения с исследуемыми веществами проводились в темноте. После добавления вещества PLA-001 амплитуда натриевого тока уменьшалась на 70 % (см. рисунок, а), вещество PLA-101 уменьшило амплитуду на 50 % (см. рисунок, б).

В результате показано, что производные азобензола PLA-001 и PLA-101 в транс-форме (50 μ M) значительно уменьшают амплитуды натриевого тока. Подобный эффект показывает, что данные производные являются перспективными для фотофармакологии. В дальнейшем требуется детальное изучение действия данных соединений на другие потенциал-зависимые ионные каналы в транс- и цис-формах.

Литература

1. Kingma J., Simard C., Drolet B. Overview of Cardiac Arrhythmias and Treatment Strategies // *Pharmaceuticals* (Basel). 2023. Vol. 16 (6): 844.
2. Frolova S.R., Gaiko O., Tsvelaya V.A. et al. Photocontrol of Voltage-Gated Ion Channel Activity by Azobenzene Trimethylammonium Bromide in Neonatal Rat Cardiomyocytes // *PLoS One*. 2016. Vol. 11 (3): e0152018.
3. Liu Y.-C., Le Ny AL., Schmidt J. et al. Photo-assisted gene delivery using light-responsive cationic vesicles. *Langmuir*. 2009. Vol. 25 (10): 5713-24.
4. Noev A., Kuznetsov N., Korenev G. et al. A Novel Photoswitchable Azobenzene-Containing Local Anesthetic Ethercaine with Light-Controlled Biological Activity In Vivo // *International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23 (10): 5352.